

## II. Ueber Hämolyse. 1)

### Fünfte Mittheilung.

Von

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

Die Seitenkettentheorie hat in den wenigen Jahren, die seit ihrer Aufstellung vergangen sind, einen nicht geringen Einfluss auf die Richtung der Immunitätsforschung ausgeübt. Die Lehre von den Toxinen und Antitoxinen, die zunächst den Ausgangspunkt und die Grundlage der Theorie bildete, ist zu einem gewissen vorläufigen Abschluss gelangt. Einige Einwände, die von Roux und Borrel<sup>2)</sup> in Anschluss an ihre ausgezeichnete Arbeit über den cerebralen Tetanus, sowie von Metschnikoff<sup>3)</sup> und von Marie<sup>2)</sup> vorgebracht wurden, entsprangen einem Missverständnis der Theorie und die Thatsachen, auf welche sie sich stützten, können vielmehr als eine volle Bestätigung der Seitenkettentheorie gelten.<sup>4)</sup> Der Versuch Pohl's<sup>5)</sup>, die Lehre von den Antitoxinen rein auf den Boden der anorganischen Chemie zu stellen, hat durch Bashford eine eingehende Widerlegung erfahren<sup>6)</sup>.

So zeigten sich die bekannten Thatsachen als durchaus im Einklang stehend mit der Theorie, die auch weiterhin ihren heuristischen Werth nach mancher Richtung bewies.

Es war eine fast selbstverständliche Forderung, dass die zunächst nur für die Antitoxine aufgestellte Seitenkettentheorie, falls ihr eine allgemeine biologische Bedeutung zukommen sollte, auch die complicirteren Immunitätserscheinungen, die durch die Einführung von Bakterien oder Gewebszellen eintreten, umfassen müsse. Wir begannen deshalb vor zwei Jahren mit dem Versuch, die Gültigkeit der aus der Theorie entspringenden Anschauungen für die kurz vorher von Bordet entdeckten spezifischen, immunisatorisch erzeugten Haemolysine experimentell zu untersuchen und auch für dieses Gebiet die vollkommene Uebereinstimmung mit der Theorie nachzuweisen. Es gelang uns weiterhin, unter Ueberwindung nicht geringer experimenteller Schwierigkeiten auch für die Haemolysine des normalen Serums dasselbe Verhalten festzustellen und so auch diese den Gesetzen der Seitenkettentheorie unterzuordnen. Nachprüfungen von verschiedenen Seiten bestätigten die Richtigkeit unserer Grundversuche und wir dürfen wohl den gegenwärtigen Stand der Frage dahin präzisiren, dass die Mehrzahl der Fachgenossen, zum Theil auf Grund eigener Experimente, sich unseren Anschauungen angeschlossen hat und mit uns die Seitenkettentheorie als eine berechnete Hypothese ansieht, welche die meisten der bis jetzt bekannten Erscheinungen des Immunitätsgebietes auf das Beste zu erklären gestattet. Da es sich hier zum Theil um Vorgänge handelt, bei denen der thierische Organismus mit all' seinen hochcomplicirten Bedingungen mitwirkt, kann es nicht Wunder nehmen, dass im Verlauf der Untersuchungen ab und zu Thatsachen aufgetaucht sind, die zunächst mit der Theorie unvereinbar schienen. Dies gereicht aber der Theorie keineswegs zum Schaden, denn die Aufklärung scheinbarer Widersprüche kommt in erster Linie der Vertiefung und dem Fortschritt der theoretischen Anschauungen zu gute. So zeigte in der neueren Zeit die physikalische Chemie ein lehrreiches Beispiel dieser Art, indem, wie bekannt, zunächst unlösliche Widersprüche mit der Theorie der Lösungen

van 'tHoff's, die sich aus gewissen Abweichungen des osmotischen Drucks ergaben, in der Theorie der electrolytischen Dissociation von Arrhenius eine Erklärung fanden, die geeignet war, der Theorie der Lösungen selbst allgemeinste Anerkennung zu verschaffen. Es ist daher auch unser Bestreben gewesen, die Einwände, die von namhafter Seite gegen unsere Anschauungen vorgebracht wurden, sorgfältig zu analysiren.

Der Einwand, der von Metschnikoff<sup>1)</sup> auf Grund der Thatsache, dass auch castrirte Kaninchen ein Antispermotoxin liefern, gegen die spezifische Bindung der Toxine erhoben wurde, ist inzwischen durch eine Arbeit aus dem Laboratorium Metschnikoff's selbst zurückgezogen worden<sup>2)</sup> da sich herausstellte, dass es sich bei dem Antispermotoxin gar nicht um den spezifischen Antikörper, sondern im Wesentlichen um ein Anticomplement handelt, wie es schon durch Behandlung mit normalem Serum erzielt wird<sup>3)</sup>. Es gereicht uns daher zu besonderer Genugthuung, dass neuerdings auch Metschnikoff unserer Anschauung, dass das Complement von dem Immunkörper vermittelt seiner complementophilen Gruppe verankert wird, angeschlossen hat.

Einen wichtigen Einwand Bordet's<sup>4)</sup>, der auf Grund eines an und für sich interessanten Versuches den von uns angenommenen Mechanismus der Hämolyse widerlegen zu können glaubte, haben wir in der vorausgegangenen vierten Mittheilung<sup>5)</sup> behandelt und mit Hilfe ausgedehnterer quantitativer Versuche widerlegt.

Im Folgenden erübrigt es nun, die Bindung des Immunkörpers an die Erythrocyten nochmals eingehend zu erörtern, da über diesen Punkt die Anschauungen noch keineswegs völlig geklärt erscheinen und die rein chemische Auffassung von einigen Autoren negirt oder als unwesentlich betrachtet wird.

### I. Ueber die Bindungsweise des Immunkörpers an die Erythrocyten.

Schon in unserer ersten Mittheilung haben wir gezeigt, dass die Erythrocyten als solche sich gegenüber den beiden bei der Hämolyse zusammenwirkenden Componenten ganz verschieden verhalten. Die Blutkörperchen entreissen den Immunkörper mit grosser Energie dem Medium, während sie von dem Complement nicht die mindeste Spur aufnehmen. Dagegen sind sie, einmal mit dem Immunkörper beladen, im Stande, auch das Complement an sich zu reissen. Aus dieser Thatsache in erster Linie haben wir die Folgerung abgeleitet, dass der Immunkörper zwei bindende Gruppen von verschiedener Avidität besitzt, von denen sich die eine mit einem entsprechenden Complex des Blutkörperchens, dem Receptor, vereinigt, während die andere Gruppe das Complement an sich fesselt. Es handelt sich aber hier nach unserer Vorstellung um rein chemische Vorgänge, die zwischen Immunkörper und Blutkörperchen, sowie zwischen Immunkörper und Complement sich abspielen.

Man kann sich die Function des Immunkörpers am besten an einem chemischen Beispiel klar machen, als welches sich z. B. das Verhalten des Diazobenzaldehyd darbietet. Der Diazobenzaldehyd kann vermittelt seiner Diazogruppe mit einer Reihe von Körpern, insbesondere aromatischen Aminen, Phenolen, Ketomethylengruppen eine Paarung eingehen, während die Aldehydgruppe ihrerseits wieder eine Reihe von Synthesen, z. B. mit Hydrazinen, Ammoniakresten, Blausäure vermitteln kann. Es gelingt so leicht, mit Hilfe des Diazobenzaldehyds Stoffe, die sich zunächst miteinander nicht verbinden, wie Phenol und Blausäure, zu einer

1) siehe diese Wochenschrift, 1899. No. 1, No. 22, 1900 No. 21, No. 81.

2) Annal. de l'Inst. Pasteur 1898.

3) s. Weigert, Lubarsch's Ergebnisse der Pathologie 1897, ferner Levaditi, Presse médicale, 1900, No. 95.

4) Arch. internat. de Pharmacodyn. 1900.

5) Arch. internat. de Pharmacodyn. et Thérapie, Vol. VIII. Fasc. I und II, 1901.

1) Annal. de l'Inst. Pasteur 1900 No. 1.

2) Métalnikoff, Annal de l'Inst. Pasteur 1900. No. 9.

3) cf. v. Dungern, Münch. med. Wochenschr. 1900, No. 28.

4) Annal. de l'Inst. Pasteur 1900. No. 5.

5) Diese Zeitschrift 1900. No. 81.

Verbindung zu vereinigen, die die beiden Componenten umfasst. Stellt man sich, um diesen Vergleich noch weiter auf den vorliegenden Fall zu übertragen, vor, dass gewisse Bestandtheile der lebenden Zelle, etwa durch Vermittlung einer aromatischen Gruppe, im Stande wären, sich mit der Diazoverbindung zu kuppeln, so folgt, dass mit Hilfe der Aldehydgruppe des Diazobenzaldehyds ein zweiter, hochtoxischer Kern, z. B. der der Blausäure, an die Verbindung angegliedert werden kann, d. h. dass nun das Protoplasma in den Bereich der starkwirkenden Nitrilgruppe gelangt. In diesem schematisch gewählten Beispiel entspräche die Diazogruppe, welche in das Protoplasma direct eingreift, der haptophoren, in den Receptor der Blutkörperchen eingepassten Gruppe des Immunkörpers, während der Aldehydrest der zweiten, nämlich der complementophilen Gruppe des Immunkörpers entspräche. Das Complement, dem ja toxische Eigenschaften zukommen, wäre dann mit der Blausäure zu vergleichen<sup>1)</sup>.

Die von uns beschriebenen Thatsachen sind von verschiedenen Seiten (v. Dungern, Buchner, Bordet) durch Versuche an Blutkörperchen bestätigt worden. Bordet<sup>2)</sup> und weiterhin Nolf<sup>3)</sup> zeigten auch, dass ganz entsprechend den Anschauungen, die Ehrlich in seiner Arbeit über Blutkörperchengifte<sup>4)</sup> schon früher ausgesprochen hat, die Stromata der Blutkörperchen, welche ja das Protoplasma derselben darstellen, die Verankerung des Immunkörpers bedingen, während das Haemoglobin, das als Paraplasma aufzufassen ist, an der Bindung ganz unbetheiligt ist. Weiterhin hat v. Dungern<sup>5)</sup> den Nachweis erbracht, dass man durch vollkommene Besetzung der Receptoren der Blutkörperchen mit dem betreffenden Immunkörper die Fähigkeit derselben zur immunisatorischen Erzeugung der spezifischen Hämolysine aufheben kann.

Diese weiteren Befunde waren geeignet, der chemischen Auffassung dieser Vorgänge noch eine festere Grundlage zu geben.

Nun hat aber Bordet<sup>6)</sup> einen Versuch beschrieben, der besonders dafür sprechen soll, dass es sich bei der Fixation der Immunkörper nicht um chemische Vorgänge im engeren Sinn handelt, sondern um Erscheinungen, die in das Gebiet der Flächenanziehung und ähnlicher Vorgänge einzureihen sind und in dem Färbeprocess ihre vollkommene Analogie finden. Diese Anschauung Bordet's wird auch von Nolf<sup>7)</sup> und Nicolle<sup>8)</sup> getheilt.

Der Versuch Bordet's besteht in der Hauptsache in Folgendem. Stellt man sich durch Behandlung von Meerschweinchen mit Kaninchenblut ein specifisch für das letztere haemolytisch wirkendes Serum her, so löst eine bestimmte Menge dieses Serums eine ganz bestimmte Menge Kaninchenblutkörperchen auf, wenn man dieselben dem haemolytischen Serum auf einmal zufügt. Versetzt man jedoch zunächst die halbe Blutmenge mit der nämlichen Menge Serum, wartet einige Zeit, bis Auflösung eingetreten ist, und setzt dann die zweite Hälfte Blut zu, so wird diese nicht mehr aufgelöst. Es scheinen also die Blutkörperchen fähig zu sein, etwa das Doppelte der Menge

des Immunkörpers, die zu ihrer Auflösung ausreichte, zu fixiren. Zur Erläuterung dieses Versuchsergebnisses führt Bordet einen Färbungsversuch an. Löst man Methylviolett in Wasser, so kann man durch einen eingetauchten Streifen Filtrirpapier der Flüssigkeit alle Farbe entziehen. Der Streifen nimmt dann eine Färbung von einer ganz bestimmten Intensität an. Zerlegt man dagegen den Streifen in mehrere kleinere, die man nach und nach in die Farblösung bringt, so nimmt der erste Streifen eine erheblich tiefere Färbung an, während die zuletzt eingeführten aus der bereits entfärbten Flüssigkeit nichts mehr aufnehmen. Bordet schliesst daraus: „On peut admettre, par comparaison, que les premiers globules introduits dans l'hémotoxine sont déjà susceptibles de perdre leur hémoglobine lorsqu'ils ne sont encore que „faiblement teints“ par les principes actifs, mais qu'ultérieurement ils peuvent absorber une dose beaucoup plus grande de ces substances, épuiser ainsi le sérum et empêcher la destruction de nouveaux globules introduits dans la suite“.

Erscheinungen, wie die hier beschriebenen, sind uns bei unseren Untersuchungen über die Bindung des Immunkörpers durch die Erythrocyten schon lange aufgestossen, wenn wir auch die betreffenden Versuche in einer etwas anderen Form angestellt haben. Bevor wir die Schlussfolgerungen besprechen, wollen wir zuerst die von uns beobachteten Thatsachen beschreiben.

Um die Bindungsfähigkeit der Erythrocyten gegenüber dem Immunkörper zu ermitteln, verfährt man, wenn zahlenmässige genaue Resultate erreicht werden sollen, am besten folgendermassen. Man fügt den Blutkörperchen den Immunkörper (auf 56° erwärmtes Hämolysin) zu, centrifugirt diese nach einer bestimmten Zeit ab und prüft die so gewonnenen klaren Abgüsse auf den noch freien Immunkörper, indem man sie unter Zufügung eines Ueberschusses von Complement von neuem auf dieselbe Menge frischer Blutkörperchen einwirken lässt. Führt man auf diese Weise eine längere Versuchsreihe aus, indem man den Blutkörperchen wechselnde Multipla der lösenden Dosis des Immunkörpers zufügt, so kann man deren Bindungsfähigkeit genau bestimmen.

Wir lassen hier einen Versuch folgen, der zugleich die Methode am einfachsten erläutert.

Als Immunkörper diente das Serum eines Hammels, welcher mit Hundeblood behandelt war, und das durch Erwärmen auf 56° inactivirt war. Als Complement konnte in gleicher Weise Hammelserum oder Ziegenenserum verwendet werden. Zunächst wurde diejenige Menge des Immunkörpers ermittelt, die 2 ccm einer 5 proc. Aufschwemmung von Hundebloodkörperchen bei ausreichendem Complementzusatz gerade noch vollkommen auflöste. Diese lösende Dosis betrug 0,15 ccm. Nun wurden zu 2 ccm der Hundebloodaufschwemmung jedesmal verschiedene Multipla dieser lösenden Dosis des Immunkörpers zugesetzt, also das 1, 1/2, 1 1/2, 2, 2 1/2, 3fache u. s. f. und die Gemische eine Stunde bei Zimmertemperatur unter häufigem Umschütteln gehalten. Hämolysie konnte, da das Complement fehlte, nicht eintreten. Nach Abcentrifugiren wurde der klare, wasserhelle Abguss wieder mit der entsprechenden Blutmenge (= 0,1 ccm unverdünntes Blut) und mit Complement versetzt<sup>1)</sup>.

Es zeigte sich nun in den Versuchen, dass die einfache lösende Dosis bis auf die letzte Spur aus dem Abguss verschwunden war, während bei Zusatz der doppelten Menge der Abguss eben noch die lösende Dosis enthielt, d. h. die neu hinzugefügten Blutkörperchen auflöste. Die Blutkörperchen waren also in diesem

1) Anmerkung. Man könnte Substanzen, die wie die Immunkörper, mit zwei differenten bindenden Gruppen versehen sind, allgemein als Amboceptoren bezeichnen. Durch diesen Namen soll einerseits ihre Function der zwiefachen Bindung charakterisirt, andererseits angedeutet werden, dass dieselben genetisch abgestossenen Receptoren entsprechen.

2) l. c.

3) Annal. de l'Inst. Pasteur 1900.

4) Charité-Annalen. Band X.

5) Münch. medicin. Wochenschr. 1900. No. 20.

6) l. c.

7) l. c.

8) Revue générale des matières colorantes. 1900. No. 43 u. 44.

1) Als Gegenprobe wurden die abcentrifugirten Blutkörperchen wiederum in Kochsalz aufgeschwemmt und gleichfalls das Complement zugesetzt; die Proben, denen gerade die lösende Dosis (0,15 ccm) und mehr des Immunkörpers zugesetzt war, gingen in Lösung.

Fälle nur im Stande, die einfache lösende Dosis zu binden.

Ein solcher Fall stellt nun keineswegs die allgemeine Regel dar, sondern eine Ausdehnung der Versuche auf andere Paradigmata zeigt, dass eine sehr grosse Variabilität in der Bindung des Immunkörpers besteht und dass häufig ein grösseres oder geringeres Vielfaches der lösenden Dosis des Immunkörpers gebunden wird. Wir lassen hier einen zweiten Fall folgen, der das Extrem nach der anderen Richtung hin darstellt, indem beinahe hundert lösende Dosen des Immunkörpers von den Blutkörperchen aufgenommen wurden.

Es handelte sich hier um das Serum eines Kaninchens, welches mit Ziegenblut vorbehandelt, einen auf Ziegenblut passenden Immunkörper lieferte. Als Complement diente normales Meerschweinchenserum, von dem 0,2 ccm für 2 ccm der Ziegenblutaufschwemmung ein mehrfaches der ausreichenden Menge darstellte.

Die lösende Dosis des Immunkörpers für 2 ccm der Blut-suspension, completirt durch die angegebene Menge Meer-schweinchenserum, betrug 0,008 ccm. Als wir nun in der vor-her angegebenen Weise 0,48 ccm, das 60fache der lösenden Dosis des Immunkörpers, einwirken liessen, enthielt die klare abcentrifugirte Flüssigkeit keine Spur des Immunkörpers mehr. Bei Verwendung der 80fachen Menge zeigte das Centrifugat eine sehr geringe Wirkung, die etwa der von  $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{4}$  der lösen-den Dosis entsprach. Erst bei Anwendung der hundertfachen Menge erzielten wir mit dem Centrifugat eine fast vollständige Lösung. Es waren demnach durch die Blutkörperchen von 100 lösenden Dosen etwa 99 gebunden, da nur annähernd eine lösende Dosis des Immunkörpers in der Flüssigkeit zurückblieb. Durch einen Parallelversuch haben wir uns überzeugt, dass bei einstündiger Dauer der Berührung des Immunkörpers mit den Blutkörperchen das Maximum der Bindung eingetreten ist, indem die Versuchsreihen bei 45° und bei Zimmertemperatur genau gleich verliefen. Zwischen diesen beiden von uns beob-achteten Grenzfällen bewegten sich in grosser Mannigfaltigkeit die Zahlen, die wir bei der Bindung spezifischer Immunkörper beobachteten.

Die Deutung dieser Versuche bietet vom Standpunkt der Seitenkettentheorie aus keine Schwierigkeiten. Es lassen sich die That-sachen sehr leicht verstehen, wenn wir uns die Eigen-thümlichkeiten des Receptorenapparates der Blutkörperchen klar machen. Aus unseren früheren Versuchen über die Isoly-sine der Ziegen geht hervor, dass wir an einem beliebigen Blut-körperchen eine grosse Zahl verschiedener Typen von Recep-toren, die auf differente Immunkörper und Hämotoxine überhaupt passen, anzunehmen haben. Indem wir auf eine ausführliche, demnächst erscheinende Betrachtung von Ehrlich<sup>1)</sup> hinweisen, begnügen wir uns hier mit der Bemerkung, dass bestimmte Re-ceptorenarten in der Blutzelle offenbar in sehr grossem Ueber-schuss vorhanden sein können, ein Ueberschuss, der nicht nur im Allgemeinen nachzuweisen, sondern durch die eben be-schriebene Methode der quantitativen Bindung des Immunkörpers exact gemessen werden kann. Ganz analoge Verhältnisse treten ja auch unter anderen Bedingungen auf. So ist die von Wasser-mann gefundene interessante Thatsache, dass das Centralnerven-system verschiedener Thierspecies in vitro viel mehr Tetanus-gift bindet, als zur tödtlichen Vergiftung des Thieres noth-wendig ist, wohl auf einen solchen Ueberschuss an Tetanus-giftreceptoren zurückzuführen. Von diesen Gesichtspunkten aus lassen sich auch die geschilderten Versuche auf das Unge-zwungenste erklären, ohne dass man den Boden der Seiten-

kettentheorie verlässt. Nehmen wir an, dass für ein bestimmtes Gift a es nothwendig ist, dass x a-Receptoren besetzt sind, um die complete Anflösung der Blutkörperchen zu bewirken, und nehmen wir weiter an, dass in den Blutkörperchen eine weit grössere Menge, z. B. 2x a-Receptoren enthalten sind, so werden sich bei der Ausführung des Bordet'schen Versuchs die Ver-hältnisse so gestalten müssen, wie es Bordet angiebt. Es ist ohne Weiteres ersichtlich, dass das rothe Blutkörperchen hier gerade noch einmal so viel Gift bindet, als zu seiner Anflösung nöthig ist. Fügt man also einer bestimmten Menge Blutkörper-chen die doppelte lösende Dosis des Immunkörpers zu, so wird das ganze Receptorensystem besetzt. Fügt man nun weiter die gleiche Menge frischen Blutes zu, so findet dasselbe keinen freien Immunkörper mehr vor und kann deshalb überhaupt nicht mehr angegriffen werden.

Derartige Vorgänge sind ja in der Chemie ausserordentlich, häufig und es dürfte sich zur Erläuterung des Gesagten lohnen auf einige derselben hinzuweisen. Das Naphtalin besteht bekanntlich aus zwei aneinander geketteten Benzolkernen. Tritt nun in jeden der beiden Benzolkerne je eine geeignete salzbildende Gruppe, Hydroxyl- oder Amidogruppe, ein, so sind die hetero-nuclearen Substitutionsproducte, z. B. Dioxynaphtaline, Amido-naphtole und Naphtyldiamine, resp. deren Sulfosäuren im Stande, sich sowohl mit einem als mit zwei Moleculen einer Diazoverbindung zu kuppeln. Versetzt man zwei Molecüle von Dioxynaphtalin mit zwei Molecülen Diazobenzol, so entsteht ausschliesslich die Monoazoverbindung, fügt man aber zu einem Molecül des Dioxynaphtalin zwei Molecüle des Diazo-benzols, so bildet sich die Disazoverbindung. Setzt man der fertigen Disazoverbindung ein weiteres Molecül Dioxynaph-talin zu, so ist dieses nicht im Stande, die Disazoverbindung zu zerlegen. Es bleiben also dann die Disazoverbindung und unver-ändertes Dioxynaphtalin nebeneinander bestehen. Dieses Bei-spiel, dem leicht noch andere anzureihen wären, z. B. die Me-thylyrirung des Añilins mit Jodmethyl, die Esterificirung zweiba-sischer Säuren, entspricht vollkommen dem von Bordet ge-schilderten Verhalten von Immunkörper und Erythrocyten.

Es kann ja ohne Weiteres zugegeben werden, dass, wo es sich um die Bindung geringer Multipla des Immunkörpers han-delt, der Gedanke einer mit der Stärke der Concentration er-höhten mechanischen Adsorption naheliegt und dass die Ver-hältnisse bei dem von Bordet gewählten Fall, wo es sich nur um eine um das Doppelte gesteigerte Bindung handelt, den Vergleich mit den Färbeprocessen einigermaassen rechtfertigen. Die von uns untersuchten Fälle aber, in denen bald eben nur genau die lösende Dosis des Immunkörpers, bald aber ausserordentlich hohe Multipla zur Aufnahme gelangten, sprechen durchaus gegen diese Annahme.

Ganz besonders sind aber Ueberlegungen allgemeiner Art für uns maassgebend. Die Kohle, der Typus der flächenan-ziehenden Agentien, zieht eben tausende der allerverschiedensten Stoffe an; ein Farbstoff kann, wie jedes gefärbte mikroskopische Präparat zeigt, eine grosse Anzahl verschiedener Substanzen färben. In schroffem Gegensatz hierzu steht die Specificität der zahlreichen Antikörper, die stets in erster Linie gegen die aus-lösende Bacterien- oder Zellart gerichtet sind.

Wo sich scheinbare Abweichungen von dieser Regel ergeben haben, hat sich bei genauerer Untersuchung herausgestellt<sup>1)</sup>, dass es sich hier um ein und dieselbe Receptorengruppe, die in ver-schiedenen Elementen vorhanden sein kann, handelt. So haben wir nachgewiesen, dass durch Injection von Ziegen mit Ziegen-blutkörperchen erzielte Isoly-sine auch auf Hammelblutkörperchen

1) Spectelle Pathologie und Therapie, herausgeg. von Nothnagel. Band VIII. Abthlg. 3. S. 163—184.

1) Siehe 3. Mittheilung, diese Wochenschrift 1900, No. 21.

wirken. Wir haben weiterhin den Nachweis erbracht, dass in den Hammelblutkörperchen gewisse Receptorarten vorhanden sind, die das Ziegenlysin an sich reissen, ebenso wie die in den Ziegenblutkörperchen vorhandenen. Den strengen Beweis der Receptorengemeinschaft haben wir auf dem Wege der gekreuzten Immunisierung durchgeführt, da es uns gelang, durch Injection von Ziegen mit Hammelblut ein typisches Isolysin zu erzeugen.

Wenn man also nach allen Erfahrungen annehmen muss, dass jeder bestimmte Complex gerade den spezifischen Antikörper erzeugt, so stimmt dies so vortrefflich mit der Annahme einer chemischen Bindung überein, dass es nur ein erheblicher Rückschritt wäre, so vage Vorstellungen wie die einer mechanischen Flächenanziehung an deren Stelle zu setzen.

Nimmt man an, dass die Immunkörper nur mechanisch in die Zelle eindringen, so müsste man die ganze Einheitlichkeit der Immunisierungsvorgänge, die aus der Seitenkettentheorie hervorgeht, fallen lassen. Dass ein Antitoxin auf das entsprechende Toxin rein chemisch wirkt, ist wohl allgemein anerkannt. Soweit gelöste, durch die Immunitätsreaction erzeugte Stoffe in Betracht kommen, gilt also die chemische Beeinflussung. Deshalb soll plötzlich die chemische spezifische Wirkung aufhören, wenn die Stoffe sich nicht in Lösung, sondern noch im Verband der Zelle befinden und nun für diesen Fall ein anderes Princip statuirt werden? Man kommt auf diese Weise zu dem absoluten Widerspruch, dass in dem einen Fall, (bei der Bindung an den Erythrocyten), der Immunkörper in zwar spezifischer Weise, aber mechanisch gebunden wird, in einem anderen Fall (bei der Verankerung an einen künstlich erzeugten und in Lösung befindlichen Antimmunkörper), eine gleichfalls spezifische, aber nun chemische Bindung erfährt.

Die Gesichtspunkte, die noch leicht vielfach erweitert werden könnten, genügen wohl, um zu zeigen, dass die eben geschilderten Versuche nicht im mindesten geeignet sind, die Seitenkettentheorie, die allein eine einheitliche Auffassung der Immunitätsvorgänge ermöglicht, zu erschüttern.

## II. Ueber Complementoide.

Die Complemente, welche die Activirung der normalen und der durch Immunisierung erzeugten Immunkörper (Amboceptoren) vermitteln, besitzen nicht nur für die Immunitätslehre eine hohe theoretische und praktische Bedeutung, sondern es dürfte ihnen auch für die normalen Ernährungsvorgänge der Zelle eine wichtige Rolle zukommen. Wir müssen auf Grund der schon früher beschriebenen Versuche annehmen, dass im Blutserum einer bestimmten Thierart nicht nur ein einziges Complement, sondern eine grosse Anzahl verschiedener Complemente existiren. Es ist selbstverständlich, dass nicht alle diese Complemente, die bei einer grossen Reihe verschiedener Species vorkommen, unter sich verschieden sein müssen, sondern es ist als sicher anzunehmen, dass bestimmte Typen eine grosse Verbreitung besitzen, die sich auf mehrere Thierspecies erstreckt. So erklärt es sich, dass z. B. ein hämolytischer oder bactericider Immunkörper durch die Sera verschiedener Thierarten reactivirt werden kann.

Wir haben schon früher auseinandergesetzt, dass wir an den Complementen zwei charakteristische Gruppe zu unterscheiden haben, eine haptophore Gruppe, welche an der complementophilen Gruppe des Immunkörpers ihren Angriffspunkt findet und die zymotoxische Gruppe, die Trägerin der spezifischen Wirkung. Es entspricht also das Complement in seiner Constitution gewissermassen einem Toxin, das eine haptophore und eine toxophore Gruppe besitzt. So gelingt es auch leicht, durch Immunisierung geeigneter Thiere mit Complementen Anticomplemente zu erhalten, die in ihrem Verhalten völlig den Anti-

toxinen entsprechen. Injicirt man z. B. einer Ziege oder einem Kaninchen Pferdeserum, so entstehen Anticomplemente, welche in spezifischer Weise die Wirkung der im Pferdeserum enthaltenen Complemente aufheben. Dass es sich hier um reine Ablenkung des Complementes handelt, haben wir schon früher durch eine geeignete Versuchsanordnung gezeigt<sup>1)</sup>.

Wir haben nun versucht, die Analogie der Complemente mit den Toxinen noch weiter in ihren Consequenzen zu verfolgen. Es darf wohl als bekannt vorausgesetzt werden, dass aus den Toxinen, sei es bei der spontanen Abschwächung, sei es durch Einwirkung chemischer Agentien leicht Modificationen entstehen, die Toxoide, die dadurch gekennzeichnet sind, dass in ihnen die toxophore Gruppe zerstört, die haptophore Gruppe aber noch erhalten ist. Es sind die Toxoide also relativ ungiftige Substanzen, die aber noch im Stande sind, im Thierkörper Antitoxine zu erzeugen. Da nun auch die zymotoxische Gruppe der Complemente gegen die verschiedensten Einwirkungen besonders empfindlich ist, erschien der Versuch, die den Toxoiden entsprechenden Modificationen der Complemente, die als Complementoide zu benennen wären, zu untersuchen, sehr aussichtsvoll und es war das nächstliegende, zu prüfen, ob bei der bekannten Inactivirung eines Serums durch Erwärmen auf 56° eine völlige Zerstörung der Complemente oder nur eine Umwandlung derselben in unwirksame Derivate, Complementoide, eintritt<sup>2)</sup>. Um auch der Zerstörung der zymotoxischen Gruppe ganz sicher zu sein, haben wir die Sera 50 Minuten auf 60° erwärmt, eine Procedur, die, wie zahlreiche Nachprüfungen zeigten, mit aller Sicherheit bei den angewandten Sera jede Spur einer Complementwirkung aufhebt.

Durch Behandlung von Thieren mit diesen so vorbereiteten Sera ist es nun thatsächlich ein leichtes, Anticomplemente zu erreichen. Wir injicirten Kaninchen, Meerschweinchen und Hunde mit inactivem Ziegenserum, eine Ziege und zahlreiche Kaninchen mit inactivem Pferdeserum. Parallel wurden Thiere mit activem Serum behandelt. Die Anticomplementwirkung des Serums der mit Complementoiden behandelten Thiere erwies sich ebenso stark, sogar häufig etwas stärker, als die der mit activem Serum injicirten Controlthiere. Dass es sich um Anticomplemente handelte, liess sich leicht mit der erwähnten, in der 4. Mittheilung ausführlich besprochenen Versuchsanordnung zeigen.

Es ist also die Injection des erwärmten Serums vollkommen gleichwerthig mit der des unveränderten Serums<sup>3)</sup>. Da nun aber im Sinne unserer Anschauungen die haptophore Gruppe die Immunitätsreaction auslöst, so muss gefolgert werden, dass durch das Inactiviren des Complementes die haptophore Gruppe erhalten bleibt und nur die zymotoxische Gruppe zerstört wird.

Es tritt nun die wichtige Frage auf, wie denn die Activirung des Immunkörpers durch die Anwesenheit von Complementoiden beeinflusst wird. Denn bei jeder Inactivirung eines Serums durch Erwärmen tritt ja Complementoidbildung ein, und es ist bekannt, dass ein so entstandenes Gemisch von Immunkörper und Complementoid durch Zufügung von Complement glatt reactivirt wird.

1) 4. Mittheilung, diese Wochenschr. 1900. No. 31.

2) Anmerkung bei der Correctur. Von genau denselben Erwägungen ausgehend versuchte gleichzeitig auch Paul Müller (Centralblatt f. Bacteriologie, Bd. 29, No. 5) die Erzeugung von Anticomplementen durch Injection von erwärmtem Serum. In dem von ihm gewählten Fall (Immunisierung von Kaninchen mit Hühner Serum) sind besonders Antizwischenkörper entstanden, während Anticomplemente nicht eindeutig nachgewiesen werden konnten. Dieses negative Resultat weist vielleicht darauf hin, dass die Complemente der verschiedenen Thierarten nicht alle gleich befähigt sind, die Metamorphose zu Complementoiden einzugehen.

3) Als Nebenbefund möchten wir noch das Auftreten eines starken Coagulins bei einer unserer mit inactivem Pferdeserum behandelten Ziegen erwähnen.

Es scheint demnach die Vereinigung von Immunkörper und Complement durch die Gegenwart des Complementoids nicht gehindert zu werden. Wir haben hierüber noch besondere Versuche angestellt und abwechselnd Inactivirung und Complementzusatz mehrmals hintereinander ausgeführt, ohne dass durch die immer stärkere Anhäufung von Complementoiden eine Beeinträchtigung der Complementwirkung stattfand. Es ist diese Erscheinung nur so zu erklären, dass die haptophore Gruppe des Complements bei der Umwandlung in Complementoid in ihrer Affinität zu der complementophilen Gruppe des Immunkörpers eine Verminderung erfährt.

Bei den Toxoiden des Diphtheriegiftes liegen die Verhältnisse anders, da Ehrlich fand, dass in der Hemitoxinzone des Giftspectrums die Affinität durch die Toxoidbildung keine Aenderung erfährt. Dagegen haben M. Neisser und Wechsberg in einem anderen Fall, nämlich beim Staphylotoxin, zugleich mit der Umwandlung in Toxoide auch eine Affinitätsverminderung nachweisen können, ein Verhalten also, das dem von uns an den Complementoiden beobachteten analog ist. Es lassen sich eben allgemeine Regeln über das Verhalten der Affinität bei der Toxoid- und Complementoidbildung nicht aufstellen, sondern die Verhältnisse müssen von Fall zu Fall untersucht werden. Von wie geringfügigen Differenzen im Bau des Moleküls ausserordentlich grosse Aenderungen in der Affinität bedingt werden, das zeigt an ausserordentlich zahlreichen Beispielen das Studium gewisser organischer Säuren. So differirt z. B. die Affinitätskonstante der a- und b-Resorcylsäure, die sich ja nur durch die Stellung der zwei Hydroxylgruppen unterscheiden, um das Hundertfache. Man darf wohl annehmen, dass es in unseren speciellen Fällen von der gegenseitigen Lage der haptophoren und der toxophoren Gruppe und den dadurch bedingten gegenseitigen Beziehungen abhängt, ob die Aenderung der einen Gruppe eine Rückwirkung auf die andere Gruppe ausüben kann.

### III. Ueber Auto-Anticomplemente.

In der 3. Mittheilung über Isoly sine haben wir darauf hingewiesen, dass der Organismus über Einrichtungen verfügt, die verhindern, dass in ihm die Immunitätsreaction, die so leicht durch die allerverschiedensten Zellarten ausgelöst wird, sich gegen die eigenen Elemente richtet und dass Autotoxine entstehen. Unsere weiter fortgesetzten Untersuchungen haben diese Anschauung bestätigt, so dass man gewissermassen berechtigt wäre, von einem Horror autotoxicus des Organismus zu sprechen. Es sind diese Einrichtungen natürlich für die Existenz des Individuums von der allergrössten Bedeutung, da im Laufe des Lebens schon unter physiologischen, besonders aber unter pathologischen Bedingungen häufig genug Resorption des eigenen Zellmaterials eintreten kann und muss, so dass die Bildung von Gewebsautotoxinen eine Schädlichkeit wäre, die den Organismus häufiger und in viel stärkerem Maasse bedrohen würde, als alle exogenen Gefahren. Nach unserer Ansicht ist das Studium dieser Regulationseinrichtungen, von denen nach unseren vorläufigen Untersuchungen in erster Linie Receptorenschwund oder Auto-Antitoxine in Betracht kommen, von grösster Bedeutung. Es wird sich daher darum handeln, alle Momente, die in dieser Beziehung von Wichtigkeit sind, einer eingehenden Analyse zu unterwerfen<sup>1)</sup>.

1) Mit diesen Regulationsvorgängen steht die interessante Beobachtung von Métalnikoff (l. c.) nur in scheinbarem Widerspruch. M. fand, dass im Blute von Meerschweinchen, die mit Meerschweinchenspermatozoen behandelt worden sind, ein typisches Autospermotoxin entsteht, welches im Stände ist, die Spermatozoen des betreffenden Thieres selbst in viro abzutöden. Im lebenden Thier aber findet eine Schädigung der Spermatozoen nicht im mindesten statt, weil, wie aus den Untersuchungen von Métalnikoff hervorgeht, nur der Immunkörper, nicht aber das Complement an sie herangelangt. Es existirt also hier ein Autotoxin in unserem Sinne, das die eigenen Gewebe schädigt, gleichfalls nicht.

An dieser Stelle wollen wir einige Beobachtungen mittheilen, die sich auf die Complemente beziehen und die auf einen neuartigen und noch nicht beschriebenen Regulationsvorgang hinzuweisen scheinen.

Das normale Serum der Kaninchen besitzt eine Reihe von Eigenschaften, die auf die Anwesenheit von Complementen zurückzuführen sind. In erster Linie erwähnen wir hier, dass frisch gewonnenes Kaninchenserum Meerschweinchenblutkörperchen auflöst. Es geschieht dies durch das Zusammenwirken eines Complements mit einem, im Serum in verhältnissmässig geringer Menge vorhandenen Immunkörper. Ferner ist das Kaninchenserum regelmässig im Stände, einen Immunkörper, welcher durch Behandlung von Kaninchen mit Ochsenblut gewonnen ist, zu activiren.

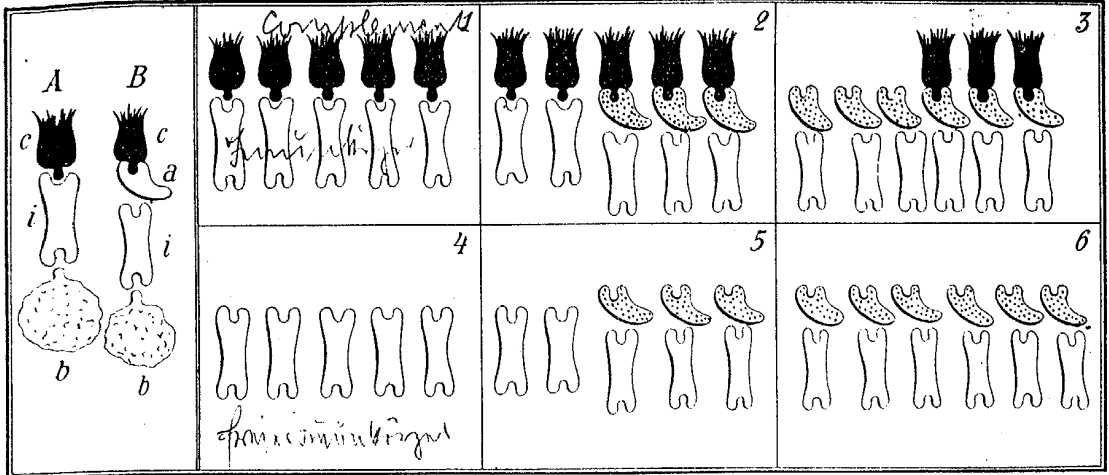
Wir haben nun beobachtet, dass Kaninchen, die eine Woche vorher mit Ziegen Serum, gleichviel ob activem oder inactivem, behandelt waren, diese Eigenschaften vollkommen oder fast vollkommen verloren haben und dass diese Veränderung auch noch wochenlang nach der Injection bestehen bleibt. Hieraus ging hervor, dass durch die Injection von Ziegen Serum normal vorhandenes Complement zum Verschwinden gebracht wurde und es galt, die Ursache dieser auffälligen Erscheinung festzustellen. Wir konnten nun zeigen, dass das Serum dieser Kaninchen häufig schon im nativen Zustand, sicherer aber nach Erwärmen auf 56° im Stände ist, die oben beschriebenen Complementwirkungen eines normalen Kaninchensersums aufzuheben. Es ist also hier offenbar normales Complement aus dem Serum der so behandelten Kaninchen verschwunden und durch ein Anticomplement ersetzt worden, das wir als Auto-Anticomplement zu bezeichnen haben<sup>1)</sup>.

Dass ausserdem ein solches Kaninchenserum Antiziegencomplement in reichlicher Menge enthält, ist früher schon festgestellt worden.

Eine analoge Erscheinung, die im Wesen mit der eben geschilderten identisch sein dürfte, beobachteten wir bei einem Kaninchen, das mit Ochsenblut (Blutkörperchen und Serum) zum Zweck der Gewinnung eines spezifischen Haemolysins behandelt war. Zehn Tage nach der Injection des Ochsenblutes übte das Serum überhaupt keine lösende Wirkung auf Ochsenblut aus im Gegensatz zu zahlreichen früheren Fällen. Wir dachten zunächst daran, dass sich in diesem Falle kein Immunkörper gebildet hätte, da Completirung mit überschüssigem Kaninchenserum gleichfalls keine Lösung bewirkte. Als wir jedoch die Ochsenblutkörperchen nach Behandlung mit diesem abnormen Serum abcentrifugirten, von neuem in Kochsalzlösung aufschwemmten und Complement zusetzten, fanden wir, dass schon bei relativ geringen Dosen des Immunserums starke Lösung eintrat. Es war also in diesem Serum der Immunkörper in reichlicher Menge vorhanden und an die Blutkörperchen verankert worden. Derselbe wurde aber dadurch verdeckt, dass nicht nur das Complement fehlte, sondern durch ein Anticomplement ersetzt war, welches neu zugesetztes Complement unwirksam machte. Diesem Anticomplementgehalt entsprechend zeigte sich nun, als wir dieses Kaninchenserum auf das stark haemolytische Serum eines anderen mit Ochsenblut behandelten Kaninchens einwirken liessen, eine erhebliche hemmende Wirkung.

Dieser Fall tritt jedoch nach Injection mit Ochsenblut anscheinend sehr selten in dieser Praegnanz ein. Häufiger findet man, dass das Serum im activem Zustand eine ausserordentlich

1) Nach den noch in Gang befindlichen Untersuchungen von Dr. M. Neisser und Dr. Wechsberg fehlt dem Serum dieser Kaninchen auch die Fähigkeit, gewisse bactericide Immunkörper zu activiren. Zugleich scheint nach diesen Untersuchungen bei solchen Thieren eine Resistenzverminderung gewissen Infectionen gegenüber einzutreten, die vielleicht geeignet ist, in reinsten Form die Function gewisser Complemente erkennen zu lassen.



A Schema des Haemolysins. B Wirkung des Anticomplements auf das Haemolysin.

b Blutkörperchen, i Immunkörper, c Complement, a Anticomplement. (Die Complementoide sind in dem Schema, da sie hier ohne Einfluss sind, nicht berücksichtigt.)

1-6. Schema der verschiedenen, nach Behandlung von Kaninchen mit Ochsenblut auftretenden Typen, 1-3 in nativem, 4-6 in inactivem Zustand. 1 und 4. Gewöhnliches Verhalten. Vor dem Erwärmen auf 56° (1) Anwesenheit von Immunkörper und Complement. Nach dem Erwärmen (4) freier Immunkörper, der durch Complementzusatz reactivirt werden kann.

2 und 5. Abnormes Verhalten. Anwesenheit von Immunkörper, Anticomplement und von Complement in geringem Ueberschuss. Entsprechend der partiellen Ablenkung des Complements durch das Anticomplement geringe haemolytische Wirkung des nativen Serums (2). Nach dem Erwärmen sind Immunkörper und Anticomplement frei.

3 und 6. Abnormes Verhalten. Anwesenheit von Immunkörper, Complement und überschüssigem Anticomplement. Dementsprechend primär (3) keine Haemolyse, statt dessen starke Anticomplementwirkung. Immunkörper daher verdeckt und erst durch den im Text beschriebenen Bindungsversuch festzustellen. Nach dem Erwärmen (6) Immunkörper und Anticomplement frei.

geringe Lösungskraft besitzt, entsprechend einem sehr geringen Complementgehalt, und dass es nach dem Erwärmen eine deutliche Anticomplementwirkung auslöst. Dieses Vorkommen leitet offenbar zu dem oben beschriebenen extremen Fall über und wird leicht verständlich, wenn man die Verhältnisse durch ein einfaches Schema darstellt.

Wenn wir uns nun die Frage vorlegen, wie die Bildung der Auto-Anticomplemente zu Stande kommt, so müssen wir an erster Stelle daran festhalten, dass im normalen Serum stets Complemente im Ueberschuss vorhanden sind. Es wäre eine höchst dysteleologische Einrichtung, wenn die normalen Complemente, die ja für den Zellhaushalt von sehr grosser Wichtigkeit sein müssen, gelegentlich normalerweise durch Auto-Anticomplemente paralysirt würden. Wir werden deshalb annehmen müssen, dass die normalen im Serum kreisenden Complemente keine Auto-Anticomplemente hervorrufen. Eine Bestätigung dieser Anschauung sehen wir in dem Umstand, dass es auch bei Thierarten, die identische Complemente enthalten, nicht gelingt, durch die Injection von Serum Anticomplemente zu erzielen. So bildet der Hammel auf Injection von Ziegen Serum und umgekehrt die Ziege auf Injection von Hammel Serum kein Anticomplement, da die zwei Thierarten in ihren Complementen wie in ihren sonstigen Serumbestandtheilen eine weitgehende Uebereinstimmung zeigen. Wenn wir nun finden, dass trotz dieses Gesetzes in unserm Falle sich Auto-Anticomplemente gebildet haben, so bleibt nur eine Erklärung übrig, die darin besteht, dass eines oder das andere der im Ziegen Serum vorkommenden Complemente mit den Complementen des Kaninchens zwar verwandt, aber nicht identisch sei. Wenn man annimmt, dass ein bestimmtes Ziegencomplement dieselbe haptophore Gruppe besitzt, wie ein bestimmtes Kaninchencomplement, dass es aber in seiner übrigen Constitution verschieden ist, so ist eben die Voraussetzung, dass identische Complemente keine Anticomplemente bilden, hier nicht mehr gegeben. Es wird dann mit Hilfe der haptophoren Gruppe an den

betreffenden Receptor der Kaninchenzelle ein fremdartiger Complex verlagert, welcher als ein nicht adaequater Reiz auf die Zelle wirkt und daher eine erhöhte Neubildung und Abstossung der betreffenden Seitenketten, die dann als Anticomplemente fungiren, hervorrufen kann.

In diesem Fall müssen wir also annehmen, dass das entsprechende Ziegencomplement wegen der identischen haptophoren Gruppe an denselben Stellen verankert werden kann, wie die Idiocomplemente mit der gleichen haptophoren Gruppe. Als diese Stellen darf man wohl in erster Linie die complexen Receptoren, welche zwei haptophore Gruppen besitzen (Amboceptoren) ansehen. Es würde in diesem Falle im Gegensatz zu dem, was wir gewöhnlich sehen, die Abstossung eines Amboceptors durch die Besetzung der complementophilen Gruppe bedingt sein, zugleich ein neuer Beweis für die von uns vertretene Anschauung, dass die complexen Receptoren zwei bindende Gruppen besitzen.

Auf jeden Fall dürfte eine Einsicht in die Bedingungen, unter denen die Idiocomplemente schwinden, von grösster Bedeutung sein. Dass man dieselben durch Injection von immunisatorisch hergestellten Anticomplementen zum Verschwinden bringen kann, ergibt sich aus der von uns gegebenen Definition der Anticomplemente von selbst. Dieser Fall tritt aber nur unter den künstlichen Bedingungen des Experiments ein und hat daher kaum unmittelbare Bedeutung für die Pathologie. Wichtig dagegen für die Vorgänge unter natürlichen Verhältnissen sind die vitalen Bedingungen, von welchen Complementenschwund durch Vorgänge des inneren Stoffwechsels abhängt. Die von uns eben dargelegte Entstehung der Auto-Anticomplemente gehört sicher hierher und hat vielleicht insofern auch eine praktische Bedeutung, als bei den häufigen Injectionen der verschiedenen Heilsera, die bei Menschen und Thieren ausgeführt werden, man mit der Möglichkeit einer Auto-Anticomplementbildung rechnen muss. Einen anderen hierher gehörigen Fall haben wir früher schon beschrieben; es ist dies das Verschwinden

eines Theils der Complemente bei Kaninchen, die mit Phosphor vergiftet sind. Hieran schliesst sich eine interessante Beobachtung von Métalnikoff (l. c.). Derselbe fand nämlich bei einem Kaninchen, welches mit Spermatozoen behandelt war, im Verlauf einer während der Immunisirung sich einstellenden Eiterung, dass das Complement, welches das Spermotoxin activirte, aus dem Serum verschwand und sich erst nach längerer Zeit wieder einstellte.

Diese, vorläufig noch vereinzeltten Beobachtungen deuten darauf hin, dass bei krankhaften Zuständen die Complemente schwinden können, sei es, dass sie schneller zerstört, sei es, dass sie langsamer neu gebildet werden. Das gleiche gilt aber auch von den Immunkörpern (Amboceptoren) die für die Bacteriolyse, ebenso wie für die Haemolyse mindestens eine ebenso grosse Bedeutung besitzen, als die Complemente. Welcher von diesen beiden Faktoren im Einzelfall in Frage kommt, kann in genereller Weise nicht entschieden werden, sondern bedarf jedesmal einer speciell darauf gerichteten Untersuchung. Erst durch diese wird es uns gelingen, einen Einblick zu gewinnen in die wichtigen Fragen, welche das Wesen der natürlichen Disposition und ihrer Aenderungen, Resistenzerhöhung und Resistenzbruch, betreffen.

### III. Aus der III. medicinischen Klinik der Charité. Director: Geheimrath Prof. Senator.

#### Zur Prognose des Pyloruscarcinoms nach Gastroenterostomie.

Von

Privatdocent Dr. H. Strauss, Assistent der Klinik.

(Nach einer am 28. Juni 1900 in der Gesellschaft der Charité-Aerzte veranstalteten Demonstration.)

M. H.! Das pathologisch-anatomische Präparat, das ich Ihnen hier demonstriere, giebt mir Veranlassung, Ihnen über einen ausserordentlich seltenen Krankheitsverlauf zu berichten, der nach bestimmter Richtung hin sogar eine principielle Bedeutung besitzt und gleichzeitig auch die Gelegenheit, vor Ihnen einige Bemerkungen über den Befund von Pleuraexsudaten bei Magencarcinomen sowie über das Vorkommen von Magencarcinomen bei jugendlichen Personen zu machen.

Die Krankengeschichte des Patienten war folgende:

Anamnese: Die Eltern und drei Geschwister des 35jährigen Patienten leben und sind gesund. Patient ist von Beruf Schankwirth, verheirathet. Seine Frau und seine Kinder sollen gesund sein. Früher will Patient ausser Gonorrhoe und Lues, sowie einer im 29. Lebensjahre überstandenen Blinddarmentzündung keine Krankheiten durchgemacht haben. Sein jetziges Leiden machte sich im Sommer und Herbst 1895 bemerkbar. Er erbrach damals häufig und zwar im Anfang alle 14 Tage, später mehrmals am Tage und litt an überriechendem Aufstossen. Schmerzen hatte er nicht. Der Appetit war gut. Das Erbrochene soll breiig gewesen sein und nie Blut enthalten haben, an Menge soll es stets reichlich gewesen. Neben diesen Erscheinungen bestand Aufgetriebenheit des Leibes, Kollern im Leib und Stuhlverstopfung. Wegen dieser Erscheinungen, sowie wegen einer Gewichtsabnahme von ca. 25 Pfund suchte er damals die Hilfe von Herrn Geheimrath Prof. Hahn im Krankenhaus Friedrichshain (Frühjahr 1897) auf, um sich operiren zu lassen.

Herr Geheimrath Hahn war so gütig, uns die damals geführte Krankengeschichte zur Einsicht zu überlassen. Wir entnehmen ihr Folgendes:

Pat. zeigte bei seiner Aufnahme in das Krankenhaus Friedrichshain einen stark reducirten Ernährungszustand, doch keine ausgesprochene Cachexie. Oedeme waren nicht vorhanden.

Das Abdomen war flach, nicht aufgetrieben und nicht schmerzhaft. In der Magengegend war starkes Plätschergeräusch vorhanden. In der Pylorusgegend unterhalb des linken Leberlappens war mit einiger Deutlichkeit ein kleiner etwa wallnussgrosser Tumor fühlbar.

Die Functionsprüfung des Magens ergab 12 h nach einer Abend-

Fleischmahlzeit ca.  $\frac{3}{4}$  Liter Rückstand mit viel freier HCl (Methylviolett, Congo, Tropaeolin, Günzburg's Reagens stark positiv). Nach mehreren Stunden Dreischichtung unter Gasentwicklung. Mikroskopisch zeigte der Rückstand quergestreifte Muskelfasern, viel Hefe, keine Sarcine. Eine Eiweisscheibe wurde bei 39° in 2 h verdaut.

Der aufgeblähte Magen reichte bis zur Nabelhöhe. Die Urinmenge war vermindert. Der Urin war frei von Eiweiss und Zucker.

Da ständig viel Rückstände im Magen waren, wurde Pat. am 12. III. 97 laparotomirt. Nach Kröffnung der Bauchhöhle zeigte sich am Pylorus ein ca. kleinapfelgrosser Tumor, der ziemlich fest mit der Umgebung verwachsen war. An der Magenwand zerstreut sass mehrere opake, ca. 20 Pfennigstück-grosse runde Knötchen (Carcinommetastasen). Deshalb wurde von der Exstirpation des Tumors abgesehen und die Gastroenterostomia antecolica nach Wölfler in typischer Weise ausgeführt.

Am 21. III. war die Urinmenge schon beträchtlich gestiegen (1580 ccm). Am 30. III. ist notirt, dass der Appetit gut war und Aufstossen sowie Erbrechen fehlte. Pat. verdaute alle Speisen gut und wurde am 7. IV. 97 bei gutem Allgemeinbefinden mit einer Gewichtszunahme von 9 Pfund entlassen.

Nach dieser Operation fühlte sich Patient über  $1\frac{1}{2}$  Jahre vollkommen beschwerdefrei. Seit ca.  $1\frac{1}{2}$  Jahren trat aber wieder ab und zu Erbrechen auf, doch konnte Pat. seinem Beruf als Gastwirth vollkommen nachgehen. Seit 1—2 Wochen klagt er über Luftmangel, Husten, sowie Rasseln im Halse.

Bei seiner Aufnahme in die III. med. Klinik am 20. VI. 1900 ergab sich folgender Status:

Pat. ist von mittlerer Körpergrösse, gracilem Knochenbau, schlaffer Muskulatur und reducirtem Fettpolster. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute sind blass. An den Knöcheln ist leichtes Oedem vorhanden. Pat. zeigt Orthopnoe und leichtes Trachealrasseln. Es besteht neben der Blässe leichte Cyanose.

Der Thorax ist gut gewölbt, beiderseits gleich. R. H. U. findet sich eine Dämpfung mit Tympanie entsprechend der Ausdehnung des Unterlappens, links H. U. ist eine weniger ausgebreitete und auch weniger intensive Dämpfung zu constatiren. Ueber der ganzen Lunge sind zahlreiche trockene und feuchte Rasselgeräusche zu hören. R. H. U. ist Brochialathmen, L. H. U. ist abgeschwächtes Athmen zu hören. Auswurf ist nicht vorhanden.

Am Cor und Gefässapparat ist ausser Kleinheit und Beschleunigung des Pulses (120) nichts Auffallendes zu bemerken.

Das Abdomen ist im Ganzen etwas aufgetrieben. Die Magengegend ist in toto und besonders in der Regio pylorica sowie an den angrenzenden Partien der Leber druckempfindlich. Es sind in dieser Gegend deutlich harte, knollige Tumoren zu fühlen. Dieselben sind bei der Respiration verschleiblich. Die Milz ist nicht vergrössert.

Der Urin ist frei von Eiweiss und Zucker.

$1\frac{1}{2}$  Tage nach der Aufnahme stirbt Patient unter Erscheinungen von Herzschwäche.

Die Obduction (Prof. Israel) ergiebt an der r. Lunge eine gelbe Hepatisation mit körniger Schnittfläche, in der linken Pleurahöhle etwa 1 Liter klarer gelblicher Flüssigkeit. Bezüglich des Abdomens besagt das Protokoll:

Bei Eröffnung des Abdomens zeigt sich eine Darmschlinge mit dem Magen und der Bauchwand verwachsen durch sehr derbe mit flachen weisslichen Infiltrationen durchsetzte Massen. Der Dickdarm und das stark retrahirte Netz zeigt sich mit vereinzeltten derben Knoten durchsetzt. Die Magenwand ist im Pylorusstheil bis 3 cm dick, es kommt davon etwa  $\frac{1}{2}$  auf die hypertrophische Muskulatur; das Uebrige auf die krebsige Verdickung der Schleimhaut. Der Pylorus ist durch Krebsmassen verschlossen. Die krebsige Infiltration erstreckt sich an der kleinen Curvatur bis zum Oesophagus und vorn wie hinten noch weit auf den Fundustheil. Die Schleimhaut ist nur oberflächlich und in geringem Umfang ulcerirt. In der ganzen Ausdehnung des Dünndarms und zwar vorzugsweise am Mesenterialansatz sind kleine Krebsknoten zerstreut, die sich auch in den Appendices epiploicae und im Cavum rectosigilae finden. An der Leberkapsel wie auch an der abdominalen Zwerchfelleseite sind derbe, theils schwielige, theils knotige Neubildungen. — Die Gastroenterostomieöffnung ist glattwandig, complet vernarbt und für 3 Finger durchgängig.

Die Obductionsdiagnose lautete im Ganzen:

Pneumonia fibrinosa lobi utriusque pulmonis dextri. Pleuritis chronica fibrosa (carcinomatosa). Hydrops pericardii. Hydrothorax sinister. Carcinoma pyloricum. Obliteratio pylori carcinomatosa. Gastroenterostomia. Peritonitis chronica carcinomatosa.

Die von uns ausgeführte mikroskopische Untersuchung der Neubildung ergab einen Scirrhus.

Das besondere Interesse dieses Falles liegt in der That- sache, dass der Patient noch 3 Jahre und 4 Monate nach der wegen Carcinoms vorgenommenen Gastroenterostomie gelebt hat und nach diesem Zeitraum einer intercurrenten Krankheit erlegen ist. Wir würden diesen Fall nicht besonders mittheilen, wenn er uns nicht wie kaum ein anderer in Bezug auf die Richtigkeit der Diagnose ein-