XXIX.

Aus der königlichen Universitätskinderklinik in München.

Ueber hämolytische Substanzen der Milch.

Von

Professor Dr. M. Pfaundler und Privatdocent Dr. E. Moro.

Eine der bedeutsamsten und geistvollsten Thesen in Ehrlich's Seitenkettentheorie lautet dahin, „dass die Immunitätsreaction nur die Reproduction gewisser Vorgänge des normalen Stoffwechsels ist, und dass ihre anscheinend so wunderbare Zweckmässigkeit nichts Anderes darstellt, als das Wiederspiel uralter Protoplasmaweisheit“ (1). Ehrlich hat hierbei insbesondere die intracellulären Stoffwechselvorgänge in ihren Hauptphasen der Assimilation und der Desassimilation im Auge. Die diesen Vorgängen dienenden Werkzeuge des normalen Zelllebens sind es, die der Immunisirungsvorgang gleichsam aus ihrer Bildungsstätte loslöst und dadurch der isolirten Untersuchung zugänglich macht. Solcher Werkzeuge lehrt uns nun die Ehrlich'sche Theorie verschiedene kennen: während der Verankerung gewisser Toxine (Zellsecrete) relativ einfach gebaute Seitenketten der Zellen dienen (Receptoren I. Ordnung), müssen in anderen Fällen, wo es sich nicht allein um die Fixation, sondern weiterhin um eine Gestalt und Gefüge betreffende Veränderung der fixirten Massen (etwa Eiweissstoffe) handelt, complicirter gebaute Seitenketten besonderer Art im Spiele sein. Diese complicirter gebauten Seitenketten müssen ausser dem Fangapparat nach Ehrlich und Morgenroth (2) noch einen anderen Complex enthalten, nämlich einen, der durch Fixation geeigneter Fermente Verdauungswirkungen auslösen kann (Receptoren III. Ordnung). Die Wirkung dieser Verankerung und Verdauung leistenden Seitenketten bezeichnet Ehrlich als die lysinartige. Zu den lysinartig wirkenden Seitenketten gehören jene, welche die Bakteriolyse und die Hämolyse vermitteln und müssen nach dem Gesagten auch jene gerechnet werden, deren Function es ist, Eiweissnährstoffe aus dem Blute an die sesshaften Körperzellen zu fixiren und sie weiterhin den Zellen einzuverleiben.

Wenn diese Auffassung Ehrlich's, die ungemein bestechend ist, zutrifft, dann dürfen wir die Bakteriolyse und die Hämolyse als prägnante Specialfälle für ein verbreitetes biologisches Geschehen, insbesondere als Analoga eines Vorganges ansehen, der für das Thier- und Pflanzen-

leben fundamentale Bedeutung hat und der von den Physiologen als die interstitielle, protoplasmatische oder (nach Krukenberg) als die „celluläre Verdauung“ bezeichnet wird. Diese Analogie eröffnet zum erstenmale Aussichten, dem bisher fast völlig räthselhaften Wesen dieses Vorganges nachzuspüren. Wenn der vermeinte Vorgang in der That der Bakteriolyse und Hämolyse analog ist, wenn er also gleich diesen der Reihe der biolytischen Processe angehört, dann wird man ihn vielleicht zweckmässig als „Tropholyse“ bezeichnen. Ohne diesbezüglich irgend vorgehen zu wollen, bedienen wir uns dieses Ausdruckes im Folgenden lediglich zu dem Zwecke, um kurz und prägnant den Vorgang zu bezeichnen, den wir im Auge haben.

Bei näherer Betrachtung findet man allerdings, dass die Analogie der genannten 3 Processe in Bezug auf die Wirkung nicht so ganz ausser Zweifel steht. Bei der Bakteriolyse und der Hämolyse tritt eine morphologische Einheit: die Bakterienzelle, die Blutzelle in Reaction; bei der Tropholyse muss es sich um eine chemische Einheit, das Nährstoffmolekül, handeln, das auch hinsichtlich seiner Masse einer ganz anderen Grössenordnung angehört. Aber auch die morphologische Einheit tritt nach Ehrlich's Lehre eben nur durch Vermittlung von Plasmamolekülen ihrer Substanz bzw. deren Seitenketten in Reaction mit dem lytischen Agens.

Bei der Bakteriolyse und der Hämolyse kommt es zunächst oder ausschliesslich zu einem Angriff auf die Bakterien-, bzw. Blutkörperchenhülle, das sogenannte Stroma, das im Wesentlichen aus Eiweissstoffen und aus lipoiden Stoffen zusammengesetzt, nach Pascucci „von unlöslichen, aber quellbaren Eiweissstoffen gebildet ist, die von einem Lecithin-Cholesteringemenge durchtränkt sind“.

Theoretisch könnte sonach die Undurchgängigkeit der Blutkörperchenhüllen für das eingeschlossene Hämoglobin bei der Hämolyse — wenn wir von rein mechanischen Läsionen absehen — insbesondere auf zweierlei Weise aufgehoben werden: durch Einwirkung auf die Proteinsubstanzen einerseits, durch Einwirkung auf die Lipidsubstanzen anderseits, welche beiden Bestandtheile eben gemeinsam das semipermeable System des Blutkörperchenstromas aufbauen, m. a. W. durch einen proteolytischen und einen lipolytischen Vorgang (im weitesten Sinne des Wortes). Die Frage, welcher dieser beiden Gruppen von Vorgängen der vorbereitende Act bei der Hämolyse in jedem Einzelfalle zugehört, steht derzeit eben in lebhafter Diskussion. Gewisse Formen von (nichtspecifischer) Hämolyse — wie etwa die Saponinhämolyse — scheinen nach Overton (3), Pascucci (4) u. A. wohl lediglich durch Angriff auf die lipoiden Bestandtheile der Zellhüllen zustandezukommen; bei der eigentlichen Biohämolyse spricht die Specifität der Reaction nach bisher verbreiteten Vorstellungen, ferner die (übrigens in Abrede gestellte) Nichtablenkbarkeit des Lysins durch Cholesterin (Ransom) nach Ansicht mancher Autoren gegen einen rein lipolytischen Vorgang, während Bang und Forssman der Schwierigkeit durch Annahme artspezifischer Lipidstoffe begegnen. Eine Entscheidung hierüber ist derzeit nicht möglich. Bemerkenswerth für unsere Frage ist immerhin der Umstand, dass lipo-

lytische Vorgänge einerseits und proteolytische anderseits offenbar auch bei der in Rede stehenden Assimilation von Nährstoffen durch die Zellen, bei der Tropholyse, in erster Linie in Betracht kommen müssen.

Uebrigens sei hier ausdrücklich bemerkt, dass wir nicht eine Kritik an der eingangs eingeführten These Ehrlich's zu üben beabsichtigen; sondern hier lediglich unter der vorläufigen Annahme, dass dieselbe richtig ist, einige ihrer nächsten Consequenzen auf einem uns besonders interessirenden Gebiete verfolgen.

Es könnte vielleicht gefragt werden, ob denn die Aufnahme der durch die Darmverdauung vorbereiteten Eiweissnährstoffe in die Gewebszellen überhaupt besondere Vorkehrungen im Sinne der vermeinten Tropholyse erfordert, ob nicht an eine unmittelbare Verschmelzung der Nährstoffeinheiten mit der Zellmasse, etwa nach Art der Vereinigung zweier Lehmklumpen gedacht werden könnte. Der heutige Stand unserer Kenntnisse über den cellulären Stoffimport schliesst aber eine solche Vorstellung unbedingt aus. Es kann als erwiesen gelten, dass jede Zelle eine besonders differencirte oberflächliche Plasmasschichte (Pfeffer's Plasmahaut) trägt, deren Imprägnation mit lipoiden Stoffen nur solche krystalloide Substanzen ohne weiteres durchtreten lässt, die mit der lipoiden Masse eine (feste) Lösung eingehen können (und daher keine Plasmolyse bewirken, Overton). Dies trifft für die wichtigsten Zellnährstoffe (mit Ausnahme des Wassers) nicht zu, insbesondere nicht für die Eiweissstoffe einschliesslich deren krystalloider Spaltungsproducte und es muss daher (wie auch aus vielen anderen Gründen) in der That angenommen werden, dass der Aufnahme dieser Stoffe ein besonderer Mechanismus dient, dessen wesentlichste Theilfunctionen — entsprechend dem Schema Ehrlich's — eine Fixation des Nährstoffs an der Zelle einerseits und eine durch fermentartige Stoffe bewirkte Umwandlung der Nährstoffe andererseits sind.

Der Mechanismus der Bakteriolyse und der Hämolyse wurde durch Ehrlich und seine Schüler aufgeklärt oder es wurde wenigstens durch diese Forscher ein Schema bekannt, mit dem sich die bisher vorliegenden gesicherten Thatsachen sehr befriedigend in Einklang bringen lassen und das sich in heuristischer Hinsicht als ausserordentlich fruchtbar erwiesen hat. Wenn nun die Tropholyse in der That den biolytischen Processen angehört, dann wird ihr Mechanismus jenem der Bakteriolyse und der Hämolyse wohl im Principe gleichkommen. Sowie bei der Bakteriolyse und Hämolyse wird auch bei der Tropholyse als eigentlich wirksames Agens ein „Complement“ fungiren (bakteriolytisches, hämolytisches, tropholytisches Complement) und so wie bei jenen beiden Vorgängen wird auch bei der Tropholyse die Wirkung dieses Complementes durch einen „Zwischenkörper“ (bakteriolytischer, hämolytischer, tropholytischer Zwischenkörper) vermittelt werden. Den tropholytischen Zwischenkörper würden wir uns als Receptor, als Nährstofffänger an den Körperzellen sesshaft vorzustellen haben; seine Completirung würde durch Stoffe aus der Säftemasse oder aus der Zelle selbst (Zellsecrete?) erfolgen.

In gewisser Hinsicht weicht der hypothetische Vorgang der Tropholyse von jenem der Bakteriolyse und Hämolyse anscheinend gesetzmässig ab: bakteriolytisch

und hämolytisch sehen wir Körperflüssigkeiten, Lösungen wirken, während wir die Tropholyse ihrer physiologischen Bedeutung nach als eine normaler Weise im wesentlichen an die sesshaften Körperzellen gebundene Function und als einen an diesen selbst ablaufenden Vorgang betrachten müssen (celluläre Tropholyse). Doch ist dieser Unterschied nichts weniger als essentiell; denn nach Ehrlich haben wir ja auch die Bakteriolyse und Hämolyse der Körperflüssigkeiten als vormalige Zellbestandtheile, nämlich als frei gewordene Receptoren oder Seitenketten anzusprechen. Andererseits mag neben der cellulären Tropholyse in gewissen Umfange und unter gewissen Umständen auch eine humorale Tropholyse statthaben. Tropholyse, Bakteriolyse und Hämolyse müssen wohl nach Wesen und Mechanismus als verwandte, nach ihrer Bestimmung und Bedeutung für den Organismus aber als verschiedene Prozesse angesehen werden: während die Tropholyse die Ernährung der sesshaften Körperzellen vermitteln soll, sind Bakteriolyse und Hämolyse als Abwehrerscheinungen gegen das Eindringen protoplasmatischer Fremdkörper in den Organismus aufzufassen. Eben diese verschiedene Bestimmung offenbar ist es, der gemäss die tropholytischen Prozesse wohl vorwiegend cellulär, die Bakteriolyse sowie die Hämolyse aber humoral ablaufen. Nicht allein und selbstverständlich die erstere, sondern auch die beiden letzteren Formen der Biolyse sind in gewissem Maasse als natürliche Körperfunktionen anzusehen, das heisst, sie sind den Körperzellen bzw. den Körpersäften ohne jede besondere Vorbehandlung eigen. Die hämolytische und bakteriolytische Fähigkeit der Körpersäfte aber lässt sich — ihrem Charakter als Abwehrvorrichtung entsprechend — durch (parenterale) Einbringung der betreffenden Fremdkörper in den Organismus vermehren. Die reichliche Abstossung biolytisch wirkender Substanzen in die Gewebssäfte und damit das Zustandekommen einer besonders hohen Fähigkeit zur humoralen Biolyse ist insbesondere als Folge der direkten Einwirkung von protoplasmatischen Substanzen mit (fremdem) Art- oder wenigstens Individualcharakter bekannt. In Bezug auf Artcharakter indifferente Stoffe, wie etwa im Verdauungstrakte artindifferent¹⁾, neutral gewordene Eiweissnährstoffe, lösen in der Regel eine solche Abstossung lytisch wirkender Substanzen in die Gewebssäfte zweckmässiger Weise nicht aus; es bleibt ihre Verankerung und Biolyse daher unter physiologischen Verhältnissen im Wesentlichen auf die zu ernährenden Zellen beschränkt.

Dieses verschiedene Verhalten der sesshaften Körperzellen gegenüber artfremden und artindifferenten protoplasmatischen Stoffen ist wohl darauf zurückzuführen, dass jene Zellen grossentheils die Fähigkeit verloren haben, artfremde Plasmasubstanzen sich oder dem Zellstaate, dem sie angehören, nutzbar zu machen; der Verlust dieser Fähigkeit aber hängt vermuthlich mit einer Art zweckmässiger und ökonomischer Arbeitstheilung zusammen, die bei höher differencirten Lebewesen zwischen den Zellen des Verdauungstraktes einerseits und den im Körperinnern gelegenen Zellen anderseits getroffen ist (Hamburger). In einem sozial gegliederten Staate geht das Individuum vielfach in seinen specifischen, den sozialen Functionen und Verpflichtungen auf (Gurwitsch). Da die inneren Körperzellen unter physiologischen Bedingungen niemals mit körperfremdem Material in Berührung kommen, haben sich bei ihnen vorwiegend andere Fähigkeiten entwickelt, während die Armee der Verdauungszellen u. A. insbesondere dem fremden Artcharakter einverleibter plasmatischer Nahrungsstoffe zu Leibe rückt. Aber diese Arbeitstheilung ist auch bei den Säugethieren durchaus keine streng durchgeführte, absolute; vielmehr ist die Fähigkeit zur Assimilation gewisser artfremder protoplasmatischer Substanzen gewissen Zellen des Körperinnern anscheinend noch von dem polyvalenten Urzustande des auf sich allein

1) Dass die aus dem Darmbereiche resorbirten Eiweissstoffe in der Circulation bereits den Artcharakter des Genährten tragen, wird vielfach angenommen, obgleich es unerwiesen und nicht sehr wahrscheinlich ist.

angewiesenen einzelligen Wesens her erhalten geblieben. So vermag z. B. nach Friedenthal und Isaac (5) der Hund parenteral eingebrachtes artfremdes Nahrungseiweiss (Eiereiweiss) in ähnlicher Weise direkt zu verwerthen wie ein durch den Darm passirtes Eiweiss; bei anderen Säugerarten (z. B. bei der Ziege) sowie in Bezug auf andere Eiweissarten, [Bluteiweiss nach Hamburger und Sluka (6)] trifft dies nicht zu. Bei solchen Versuchen konnte nun festgestellt werden — was nach dem Gesagten zu erwarten stand — dass in dem Falle erhaltener Assimilationsfähigkeit (Hund: Eiereiweiss) Abstossung von Gegenkörpern in die Säftemassen in der Regel nicht (zum mindesten nicht nachweislich) statthat, während da, wo die Körperzellen sich als nicht mehr assimilationsfähig erweisen (Ziege: Eiereiweiss, verschiedene Säuger: artfremdes Bluteiweiss) — soferne überhaupt eine Verankerung an Körperzellen statthat — solche Gegenkörper in den Säften auftreten¹⁾.

Dies und anderes wird unter folgender plausibler Annahme verständlich. Die Mehrbildung und die damit nach Ehrlich Hand gehende Abstossung von Receptoren erfolgt allgemein dann, wenn die Besetzung der vorhandenen Receptoren nicht zu dem gewünschten Ergebniss, das ist, zur richtigen Ernährung der Zelle geführt hat. Die Ursache einer solchen Störung kann überlegungsgemäss gelegen sein in der Natur der verankerten Substanz oder aber in anderen Umständen. Ersteres wird z. B. zutreffen, wenn die verankerte Substanz ein Toxin ist, aber auch dann, wenn die Substanz fremden Artcharakter trägt und die betreffende Zelle nicht befähigt ist, trotzdem die Assimilation zu bewerkstelligen. Letzteres trifft zu, wenn die Aufnahme der verankerten Nährstoffeinheit in den Plasmabestand der Zelle wegen mangelnder Completirung der Seitenkette ausbleibt, also etwa beim Fehlen oder unzureichendem Vorhandensein geeigneter Complemente. Diese letztere Ursache für die Abstossung von Receptoren scheint uns ein wichtiges Moment zu einer vorläufig allerdings völlig hypothetischen Erklärung wichtiger, insbesondere auf dem Gebiete der Pathologie gelegener Erscheinungen, worüber an anderem Orte Mittheilungen folgen sollen.

Den Ausgangspunkt für die vorliegenden und für weitere im Gange befindliche Untersuchungen waren uns nicht allgemeine ernährungsphysiologische Fragen, sondern die Frage der Säuglingsernährung im Besonderen. Das wichtigste Problem, das sich hier darbietet, ist die Minderwerthigkeit jeder unnatürlichen (künstlichen) Nahrung gegenüber der Muttermilch. Die Hauptursache für diese bezüglich des Menschen und anderer Säugerarten nicht mehr anzuzweifelnde Minderwerthigkeit ist unseres Erachtens nicht oder nicht ausschliesslich die quantitativ oder qualitativ abweichende Beschaffenheit jeder als Ersatz in Frage kommenden künstlichen Nahrungsform, insbesondere der Kuhmilch; vielmehr enthält die Muttermilch, wie der Eine von uns an anderem Orte (7) jüngst darzulegen versucht hat, anscheinend Stoffe besonderer Art, welche die Kuhmilch in einer für den menschlichen Säugling, die artfremde Milch überhaupt in einer dem jugendlichen Organismus nutzbaren Form nicht aufweist. Der fördernde Einfluss dieser Nutstoffe kommt nach jenen Darlegungen nicht oder nicht so sehr bezüglich der Darmverdauung und Resorption der Nahrung zum Ausdruck, als vielmehr bezüglich der Vorgänge jenseits der Darmwand, bezüglich der Zellernährung,

1) Dass in diesen Fällen die Gegenkörper keine oder nur wenigstens keinen augenscheinlich biolytischen, sondern einen präcipitirenden, coagulirenden Effect haben und inwieferne dieser dennoch mit biolytischen Vorgängen Beziehungen haben dürfte, ist hier nicht näher zu erörtern.

der Assimilation, also bezüglich der eben unter dem Namen Tropholyse zusammengefassten Prozesse. Klinische Beobachtungen lassen betreffs der Qualität dieser Nutstoffe nur ableiten, dass sie bei geringer Masse grosse Wirksamkeit entfalten und dass sie thermolabil, also in gewisser Hinsicht den Fermentstoffen ähnlich sind [Escherich (8)]. Weiter ist ihnen eigenthümlich, dass sie in wirksamer Form nur innerhalb der Species von einem Individuum auf das andere übertragbar sind. Eine nach alledem gerechtfertigte Fragestellung schien uns folgende: Ist die Ueberlegenheit der Muttermilch gegenüber artfremder Nahrung in der Säugethierreihe in dem Gehalt der Muttermilch an tropholytisch wirkenden Substanzen begründet, die dem Säugling nutzbar werden? Einen ersten Beitrag zur Beantwortung dieser Frage stellt die vorliegende Arbeit dar.

Ehe wir auf den experimentellen Theil übergehen, sei es uns gestattet einige Thatsachen anzuführen, die zumeist als feststehende zu erachten und direct oder in Hinsicht auf die muthmaassliche Verwandtschaft zwischen den verschiedenen Formen der Biolyse untereinander für unsere Frage von Bedeutung sind. Diese Thatsachen sind namentlich folgende:

I. Der Körper des neugeborenen Säugers ist relativ arm an (humoralen) Haptinen¹⁾.

II. Der Haptingehalt des Blutes steigt bei natürlicher Ernährung an und zwar anscheinend unabhängig vom Ernährungszustand als solchem; bei künstlicher Ernährung ist dies nicht oder nicht in gleichem Maasse der Fall.

III. Haptine treten aus dem mütterlichen Organismus in das Brustdrüsensekret, die Milch, über.

IV. Haptine der Muttermilch werden dem Kinde nutzbar — und zwar offenbar durch Uebergang in seinen Körperbestand.

Ad I. Der Haptinbestand beim neugeborenen Säuger ist ein geringer.

a) In Bezug auf bakteriolytische Haptine kommt dies klinisch in der bekannten Disposition des Neugeborenen zu septischen Krankheitsprocessen und in deren schwerem Verlaufe zum Ausdruck. Experimentell haben Halban und Landsteiner (9) nachgewiesen, dass das Serum des Neugeborenen viel weniger stark bakteriolytisch wirkt als das der Mutter.

b) Dieselben Autoren konnten denselben Befund in Bezug auf hämolytische Haptine erheben und zwar konnten sie zeigen, dass von den beiden Componenten des hämolytischen Systems sicher der Zwischenkörper, vielleicht auch das Complement im Blute des Neugeborenen in geringerer Concentration vorliegt, als in jenem des mütterlichen Organismus.

c) In Bezug auf Tropholysine liegt naturgemäss experimentelles

1) Der Ausdruck „Haptin“ wird im Folgenden nach Ehrlich und Sachs angewandt als Sammelname für Complemente, Zwischenkörper und aus beiden zusammengesetzte Systeme (Sachs, Die Hämolysine. Wiesbaden 1902).

Material nicht vor. Dafür kennen wir eine Thatsache, aus der fast mit Sicherheit abgeleitet werden kann, dass der Mechanismus der cellulären Assimilation, den wir mit der cellulären Tropholyse identificiren, beim neugeborenen Säuger in irgend einer Hinsicht insufficient, einer Unterstützung bedürftig ist: es ist die für die ganze Säugerreihe gesetzmässige Institution einer zwischen intrauterines und selbstständiges extrauterines Dasein eingeschalteten Periode der „extrauterinen Abhängigkeit“ [Hamburger (10)]. Diese Abhängigkeit betrifft vorwiegend — wenn nicht ausschliesslich — die Ernährungsfunctionen. Die ökonomisch arbeitende Natur lässt sich im mütterlichen Organismus bei den Säugern ein eigenes Organ differenziren, das offenkundig die Aufgabe hat, ein diese Functionen im kindlichen Körper unterstützendes Sekret zu liefern und zwar fördert die Muttermilch, wie wir heute wissen, nicht so sehr oder wenigstens nicht ausschliesslich die Darmverdauung, sondern die celluläre Verdauung. Eine solche Fürsorge hätte nicht statt, wenn das Neugeborene vom ersten Lebenstage an in Bezug auf die Ernährungsfunction gleicher Weise selbstständig leistungsfähig wäre, wie in Bezug auf Athmung, Kreislauf, Nierenarbeit etc.¹⁾

Die Periode der extrauterinen Abhängigkeit ist bei verschiedenen Säugerarten von verschiedener Dauer. Es scheinen bemerkenswerthe Beziehungen zwischen Dauer der extrauterinen Abhängigkeit einerseits, actuellem und latentem Haptinbestand des Körpers bei den verschiedenen Säugerarten anderseits vorzuliegen.

Ad II. Der Haptinbestand des kindlichen Organismus (wohl auch die Fähigkeit zur Production von Haptinen) steigt durch die natürliche Ernährung an.

a) In Bezug auf die bakteriolytischen Haptine weist darauf die immer wiederkehrende Beobachtung hin, dass sich das Brustkind *ceteris paribus* septischen Processen gegenüber als viel widerstandsfähiger erweist, wie das Flaschenkind. Experimentell hat der Eine von uns (11) den Anstieg der „baktericiden Kraft“ des Blutserums während der Brusternährung erwiesen. Dieser Anstieg scheint in weiten Grenzen unabhängig vom Ernährungszustand als solchem zu erfolgen.

b) In Bezug auf hämolytische Haptine (Complemente) liegt der Befund vor, dass der hämolytische Wirkungswerth des Serums bei Brustkindern bald jenen des mütterlichen Placentarserums erreicht.

c) In Bezug auf die tropholytischen Haptine sind wir auf die Beurtheilung des Ernährungserfolges angewiesen. Dass sich dieser bei natürlicher Ernährung unter sonst gleichen Bedingungen fast ausnahmslos wesentlich günstiger gestaltet als bei künstlicher Ernährung, weiss jeder Arzt und jeder Züchter. Doch beweist dies an sich noch nichts für die vorliegende Frage, da man für den günstigen Erfolg der natürlichen Ernährung die besondere Qualität, die Darmverdaulichkeit der Nährstoffe

1) Der Umstand, dass bei so manchen menschlichen Säuglingen und bei gewissen Säugethierarten eine Brusternährung vom 1. Lebenstage an ohne nachweislichen Schaden, vielleicht überhaupt schadlos, entbehrt werden kann, vermag diese These nicht zu erschüttern. (Vergl. hierüber Pfaundler, a. a. O.)

oder die Anpassung des Nährstoffgemenges in der Muttermilch an die besonderen Bedürfnisse des kindlichen Körpers in jeder Altersstufe und und bei jeder Spezies verantwortlich machen könnte. Besonderer Werth muss daher auf die Beobachtung gelegt werden, dass im sogenannten Allaitement mixte eine höchst augenfällige Förderung der Ernährungsfunctionen vielfach erreicht werden kann durch eine ganz geringe Zugabe von Muttermilch zur künstlichen Nahrung, eine Zugabe, deren Nährstoffgehalt so gering ist, dass er als solcher für den günstigen Effect kaum in Betracht kommen kann. Einschlägige Beobachtungen haben Escherich seiner Zeit die bekannte These von der fermentartigen Wirksamkeit der Muttermilch äussern lassen (8) und wir selbst konnten uns davon überzeugen, dass in ganz analoger Weise wie bei menschlichen Säuglingen auch bei jugendlichen Versuchsthiere die Zufütterung geringer Mengen natürlicher Nahrung einen ausser Verhältniss zur Masse der arteigenen Nährstoffe stehenden Effect hat.

Ad III. Haptine treten aus dem mütterlichen Organismus in die Milch über.

Diese Thatsache ist experimentell erwiesen bezüglich Antitoxinen gegen Abrin-, Robin- und Ricinvergiftung (Ehrlich), gegen das Gift der Diphtherie, des Tetanus, des Schweinerotlaufes, der Pyocyaneusseptikämie (Ehrlich und Brieger, Wassermann, Cohn, Salomonson und Madsen, Römer, Ransom, Charrin und Gley), bezüglich Bakterienagglutininen bei Typhus, Cholera, Coli- und Proteusseptikämie (Widal und Sicard, Remlinger, Stäubli, R. Kraus, Rodella, etc.), bezüglich Hämagglutininen gegen Hundeblood (R. Kraus), gegen Kaninchenblood (Schenk), bezüglich Isohämagglutininen gegen Menschenblood (Langer, Schenk), bezüglich Antibakteriohämolytinen (Schenk), Antifermenten (Antilab, Morgenroth), und Alexinen.

Ad IV. Haptine der Muttermilch können dem Kinde nutzbar werden und zwar, wie allgemein angenommen wird, durch Uebergang in dessen Körperbestand.

Den klassischen Beleg dafür bilden die bekannten Ehrlich'schen Ammenvertauschungsversuche (Uebergang von Abrin-, Robin-, Ricin-Antitoxinen bei der weissen Maus). Die Thatsache steht weiter fest bezüglich der Diphtherie- und Tetanus-Antitoxine (Römer, Ransom), der Typhusagglutinine (Widal und Sicard, Stäubli) und der Antivibriohämolytine (Schenk).

Die Uebertragung einer specifischen Immunität durch Milch ist stets nur innerhalb der Species beobachtet worden. Versuche durch artfremde Milch oder andere artfremde Nahrung eine Immunität zu übertragen sind stets negativ verlaufen.

Ein abweichendes Verhalten bietet das neugeborene Meerschweinchen dar (Uffenheimer). Ferner ist es möglich eine Mutterthieren durch parenterale Einverleibung von artfremdem Antitoxin passiv verliehene Immunität, bezw. Gifffestigkeit, auf dem Wege der Säugung ihren Jungen zu vermitteln (Mensch, Kind, Schaf, nach Römer, Salge). Ob es sich hier um die Uebertragung von artfremden oder art-eigenen Antikörpern handelt, ist unentschieden.

Unsere Fragestellung (s. Seite 456) würde logisch zunächst den

Nachweis der hypothetischen Tropholysine in der Milch, weiterhin positiven Falles die stufenweise Verfolgung des Ueberganges dieser Substanz in den kindlichen Organismus fordern. Diesen directen Weg konnten wir aber aus technischen Gründen vorläufig nicht betreten, sondern wir mussten einen indirecten Weg wählen.

Wir haben nämlich nach biolytischen Wirkungen leicht nachweisbarer Art in der Milch gefahndet, um so einen vorläufigen Anhaltspunkt für die Anwesenheit biolytischer Stoffe überhaupt zu gewinnen. Der Gehalt an den bisher näher studirten biolytischen Stoffen, nämlich an Bakteriolysinen und Hämolsinen in Körperflüssigkeiten verschiedener Provenienz wurde zumeist parallel gefunden; was aber die insbesondere in Betracht kommenden biolytischen Complemente anbetrifft, so werden dieselben von mancher Seite überhaupt noch als einheitliche Substanzen erachtet, die verschiedene Wirkungen nicht ihrer differenten Natur zufolge, sondern nur zufolge Verschiedenheit des Angriffsobjectes oder Zwischenkörpers entfalten. Solche Ueberlegungen liessen uns an Experimente über hämolytische Wirkung frischer roher Milch herantreten. Die Aussichten, eine solche Wirkung nachweisen zu können, mussten von vorneherein wohl sehr niedrig eingeschätzt werden, da nicht allein der Eine von uns (12) schon im Jahre 1901 natürliche Hämolsine in der Frauenmilch und Kuhmilch völlig vermisst hatte, sondern sogar nach Vorbehandlung von Kaninchen und Ziegen mit Hunde-, bezw. Hammelblut künstliche Hämolsine von R. Kraus (13) in der Milch jener Thiere nicht hatten nachgewiesen werden können.

In der That ergaben die ersten einschlägigen Versuche wieder ein völlig negatives Ergebnis. Wir orientirten uns zunächst über den Grad der Wirksamkeit der natürlichen Hämolsine im Blutserum von Rindern und von erwachsenen Menschen gegenüber Erythrocyten-Aufschwemmungen verschiedener Provenienz.

Vorversuchssreihe I.

a) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er.¹⁾ + 0,015 ccm Rinderserum: eben complete Hämolyse.²⁾

b) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,2—0,25 ccm Menschenserum: eben complete Hämolyse.

c) 0,5 ccm Kaninchen-Er. + 0,15 ccm Menschenserum: eben complete Hämolyse.

Hiernach wählten wir für den Nachweis der hämolytischen Wirkung von Milcharten gleichfalls Meerschweinchen- und Kaninchenblutkörperchen in gleicher Menge und in folgender Versuchsanordnung:

Versuchsreihe I.

a) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,5 ccm Kuhmilch: keine Hämolyse.

b) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 5,0 ccm Kuhmilch: keine Hämolyse.

1) Er. = Erythrocyten (10 proc. Aufschwemmung).

2) Das Ergebnis der Probe wurde in diesen und allen weiteren Versuchen wie gebräuchlich nach zweistündigem Aufenthalte im Brutofen festgestellt.

c) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,5 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse.

d) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 5,0 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse.

e—h) Dieselben Versuche mit Kaninchen-Erythrocyten gleichfalls durchwegs negativ.

Somit wirkt die Milch an sich auch in mehrfach höherer Concentration unter den für Hämolyse durch entsprechendes Serum günstigen Bedingungen nicht hämolytisch. Gegentheilige Angaben von Cattaneo konnte Frey¹⁾ auf Versuchsfehler zurückführen. Es fehlen der Milch also entweder die zur Hämolyse dienenden Haptine, das ist Zwischenkörper oder Complement jeder für sich oder beide gleichzeitig oder aber es liegen in der Milch besondere Bedingungen vor, die trotz Anwesenheit jener Stoffe in wirksamer Form das Eintreten der Hämolyse verhindern.

Unsere Aufgabe zerfiel demnach in die gesonderte Prüfung der Milch auf hämolytische Zwischenkörper und auf hämolytische Complemente. Wir hatten endlich den Einfluss des Mediums Milch als solchen auf den hämolytischen Process zu studiren.

Die Prüfung auf natürliche hämolytische Zwischenkörper in der Milch nahmen wir folgendermassen vor: inactives Rinderserum enthält natürliche Zwischenkörper, welche die Hämolyse von Meerschweinchen-Erythrocyten durch Meerschweinchenserum vermitteln:

Vorversuchsreihe II.

a) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er.- α + 0,5 ccm inactives Rinderserum + 0,25 ccm actives Meerschweinchenserum- α : fast complete Hämolyse.

b) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er.- β + 0,1 ccm inactives Rinderserum + 0,05 ccm actives Meerschweinchenserum- β : sehr deutliche Hämolyse.

c) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er.- β + 0,05 ccm inactives Rinderserum + 0,03 ccm actives Meerschweinchenserum- β : deutliche Hämolyse.

Wenn die Kuhmilch einen hämolytischen Zwischenkörper enthielte, so müssten wohl solche Versuche in ähnlicher Weise bei Verwendung von Kuhmilch anstelle des inactiven Rinderserums gelingen.

Versuchsreihe II.

a) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er.- α + 0,5 ccm Kuhmilch, roh + 0,25 ccm actives Meerschweinchenserum- α : keine Hämolyse.

Der Ausfall des Versuches ist selbstverständlich ein gleich negativer, wenn die Milch (sowie das Serum in den Vorversuchen II) vorher inactivirt wurde.

b) 0,2 ccm Meerschweinchen-Er.- γ + 0,1 ccm Kuhmilch, roh + 0,03 ccm actives Meerschweinchenserum- γ : keine Hämolyse.

Später gemachten Erfahrungen zufolge wurden diese Versuche mit berkelfeldfiltrirter Centrifugenmagermilch (Kuh) wiederholt, um eine all-fällige hemmende Wirkung nativer Milch auf die Hämolyse thunlichst auszuschliessen.

1) Die bezügliche Publication aus unserer Klinik soll demnächst erscheinen.

c) 0,2 ccm Meerschweinchen-Er.- γ + 0,1 ccm filtrirter Magermilch (Kuh), roh + 0,01 ccm bis 0,03 ccm Meerschweinchenserum- γ : keine Hämolyse.

Controle: 0,2 ccm Meerschweinchen-Er.- γ + 0,1 ccm inactives Rinderserum + 0,03 ccm Meerschweinchenserum- γ : deutliche Hämolyse.

Somit scheint der Nachweis erbracht, dass die Kuhmilch natürliche hämolytische Zwischenkörper nicht enthält. Aus den oben erwähnten Untersuchungen von R. Kraus geht hervor, dass auch künstliche hämolytische Zwischenkörper aus dem Blute nicht in die Milch übertreten.¹⁾

Um weiterhin auf hämolytisch wirkende Complemente in der Milch prüfen zu können, mussten wir sonach geeignete Zwischenkörper der Milch zusetzen. Wir verwendeten als solchen Zusatz a) natürliche und b) künstliche Lysine.

A. Versuche mit natürlichen Lysinen.

In den folgenden Versuchen liessen wir den natürlichen Zwischenkörper vor dem Zusatze des Complementes stets eine halbe Stunde lang auf die Erythrocyten einwirken.

Versuchsreihe III.

a) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,5 ccm inactives Rinderserum + 0,25 ccm Kuhmilch, roh: keine Hämolyse.

b) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,5 ccm inactives Rinderserum + 0,5 ccm Kuhmilch, roh: keine Hämolyse.

Der Umstand, dass unter den angegebenen Bedingungen eine Hämolyse ausblieb, musste nicht unbedingt auf das Fehlen von hämolytisch wirkenden Complementen in der Kuhmilch bezogen werden, vielmehr konnte es sich nach bekannten Analogien²⁾ auch um ein Phänomen der Ablenkung vorhandener Complemente auf einen Ueberschuss an Zwischenkörpern handeln. Deshalb wählten wir in den folgenden Versuchen relativ kleinere Mengen von Zwischenkörpern.

c) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,5 ccm inactives Rinderserum + 5,0 ccm Kuhmilch, roh: deutliche Hämolyse.

d) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Rinderserum + 0,5 ccm Kuhmilch, roh: deutliche Hämolyse.

Controle: 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Rinderserum + 0,5 ccm Kuhmilch, gekocht:³⁾ keine Hämolyse.

1) R. Kraus hatte nämlich zeigen können, dass die Milch einer mit Hammelblut vorbehandelten Ziege eine Hammelbluthämolyse durch normales (keine Hammelblutkörperchen enthaltendes) Ziegenserum nicht vermittelt. Auf eine allfällige Hämolysehemmung durch die Milch ist hierbei allerdings nicht Rücksicht genommen worden.

2) z. B. in folgendem Versuche:

a) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 1,0 ccm inactives Rinderserum + 0,05 ccm Rinderserum: complete Hämolyse nach 2 Stunden.

b) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Rinderserum + 0,05 ccm Rinderserum: complete Hämolyse nach einigen Minuten.

3) Bis zu einmaligem Aufwallen.

Durch diese Versuche ist zum ersten Male die Anwesenheit hämolytischer Complemente in Milch erwiesen.

Der hämolytische Effect äussert sich bei Verwendung von Milch zunächst in einer Verminderung bzw. dem Verschwinden des Blutkörperchenrestes und in einer mehr weniger intensiven Rosafärbung des Milchserumgemenges. Dass dieses Verhalten nicht etwa auf eine mechanische Wirkung, nämlich auf die Erhaltung der ursprünglichen Blutkörperchenemulsion durch besondere physikalische Eigenschaften der Kuhmilch zu beziehen ist, geht aus dem Umstande hervor, dass eine noch so energische Ausschleuderung der Proben mittels der elektrischen Centrifuge (10 000 Umdrehungen pro Minute) sowie tagelanges Stehen derselben in der Kälte eine Entfärbung der Milch in den positiven Proben nicht bedingte.

Ueber die Hämolysen durch Complemente der Milch wurden quantitative Bestimmungen in grosser Zahl angestellt und zwar derart, dass *ceteris paribus* die Masse des noch ungelösten Blutkörperchenrestes ermittelt wurde. Das von uns hierzu benützte Verfahren ist an anderem Orte (14) ausführlich beschrieben¹⁾. Erwähnt sei hier aus dem Ergebnisse dieser Bestimmungen, dass der Complementgehalt der Kuhmilch in Proben verschiedener Provenienz wechselnd befunden wurde. Als Maass für den Complementgehalt der in der Versuchsreihe III angewandten Milch bemerken wir, dass der Blutkörperchenrest betragen hat bei

III d) $0,1 + 0,05$ ccm gegen $0,1 + 0,8$ ccm in der Controle [Deutung dieser Bezeichnungsweise siehe bei Moro (14)].

In anderen Proben begegneten wir gelegentlich, wenngleich selten, bei gleicher Versuchsanordnung sogar completer oder fast completer Hämolysen. Die Hämolysen sind eine sehr geringe, wenn das sensibilisierende Serum die Blutkörperchen stark agglutinirt. Es bedarf wohl kaum des Hinweises, dass auf die Vermeidung von Hypotonien, durch die eine Hämolysen anderer Art hätte zu Stande kommen können, mit aller Sorgfalt geachtet wurde.

Die analogen Versuche wurden nun mit Frauenmilch aufgenommen.

Vorversuchsreihe IV.

a) $0,5$ ccm Meerschweinchen-Er. $+ 0,05$ ccm inactives Rinderserum $+ 0,1$ ccm Menschenserum: complete Hämolysen.

b) $0,5$ ccm Meerschweinchen-Er. $+ 0,2$ ccm bis $0,25$ ccm Menschenserum: eben complete Hämolysen.

Demzufolge eignet sich das natürliche Lysin des Rinderserums als Zwischenkörper für die Completirung mit Menschenserum bei der Hämolysen von Meerschweinchen-Erythrocyten. Wenn die Frauenmilch ein dem Menschenserum analoges hämolytisches Complement enthält, so ist *a priori* auch hier Hämolysen durch Vermittlung inactiven Rinderserums zu erwarten.

1) Dasselbe ist auf Milch-Hämolysen nur anwendbar, wenn die Rahmschicht keine Rothfärbung durch Einschluss von erhaltenen Erythrocyten aufweist. Die Rothfärbung ist den mit roher Milch und Serum versetzten Proben eigenthümlich (Beobachtung von Dr. Mathieu an der Klinik).

Versuchsreihe IV.

a) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Rinderserum + 0,5 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse.

b) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Rinderserum + 2,0 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse.

Der negative Ausfall veranlasste uns den Versuch mit Kaninchenblutkörperchen zu wiederholen, da nach 1b) und c) die letzteren als empfindlichere Reagentien auf Complemente aus menschlichen Körperflüssigkeiten angesehen werden müssen.

c) 0,5 ccm Kaninchen-Er. + 0,25 ccm inactives Menschenserum + 0,5 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse.

d) e) und f) Dasselbe negative Resultat wurde bei Verwendung von grösseren Mengen Frauenmilch und kleineren Mengen inactiven Menschensерums erhalten.

Somit konnten wir mit der gewählten Versuchsanordnung in auffallendem Gegensatze zur Kuhmilch in der Frauenmilch hämolytische Complemente nicht nachweisen. Wie schon angedeutet, kann dadurch noch keineswegs das Vorhandensein solcher Complemente in der Frauenmilch als ausgeschlossen erachtet werden, sondern ist in erster Linie die schon oben erwähnte Möglichkeit hemmender Einflüsse zu erwägen, die in der Frauenmilch zufolge ihrer abweichenden physikalischen oder chemischen Zusammensetzung in stärkerem Maasse wirksam sein können als in der Kuhmilch. Dass Frauenmilch thatsächlich Hämolyse zu hemmen vermag, geht aus folgenden Versuchen hervor:

Versuchsreihe V.

a) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,15 ccm inactives Menschenserum + 5,0 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse nach 2 Stunden; auf Zusatz von 0,5 ccm Menschenserum: incomplete Hämolyse nach 2 Stunden.

Controle: 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,15 ccm inactives Menschenserum + 5,0 ccm NaCl-Lösung; nach 2 Stunden Zusatz von 0,5 ccm Menschenserum: complete Hämolyse nach weiteren 2 Stunden.

b) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,15 ccm inactives Menschenserum + 0,4 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse nach 2 Stunden; auf weiteren Zusatz von 0,3 ccm actives Menschenserum: complete Hämolyse binnen einiger Minuten.

Controle: 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,15 ccm inactives Menschenserum + 0,4 ccm NaCl-Lösung: keine Hämolyse; auf Zusatz von 0,3 ccm actives Menschenserum: nach einigen Minuten complete Hämolyse.

Somit wird die Hemmung nur bei Zusatz grösserer Mengen von Frauenmilch evident.

c) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 5,0 ccm inactivirte Frauenmilch- α + 0,5 ccm Menschenserum: incomplete Hämolyse.

Controle: 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 5,0 ccm NaCl-Lösung + 0,25 ccm Menschenserum: complete Hämolyse.

d) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Menschenserum + 0,5 ccm Frauenmilch- α : keine Hämolyse; auf Zusatz von 0,05 ccm Menschenserum: fast keine Hämolyse.

e) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Menschenserum + 0,5 ccm Frauenmilch- α , gekocht: keine Hämolyse; auf Zusatz von 0,05 ccm Menschenserum: geringe, doch etwas stärkere Hämolyse als in Vd).

Controle: 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Menschenserum + 0,5 ccm NaCl-Lösung: keine Hämolyse; auf Zusatz von 0,05 ccm Menschenserum: complete Hämolyse.

Die Hemmung der Hämolyse durch Frauenmilch scheint somit vorwiegend durch coctostabile und nur zum geringen Antheile durch coctolabile Substanzen bedingt zu werden, oder aber die hemmende Substanz ist durch Kochen theilweise zerstörbar.

f) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Menschenserum + 0,5 ccm Centrifugemagermilch- α (Mensch): keine Hämolyse; + 0,05 ccm Menschenserum: Hämolyse sehr gering, immerhin etwas deutlicher als in Versuch Vd).

Controle: 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Menschenserum + 0,5 ccm NaCl-Lösung + 0,05 ccm Menschenserum: complete Hämolyse.

Wenn daraus hervorgeht, dass die Hämolsenhemmung etwas geringer wird durch partielle Ausschleuderung der Milchkügelchen, so kann dies noch keinesfalls beweisen, dass das Fett als solches bei der Hemmung mitwirkt; denn an den Milchkügelchen führt Oberflächenspannung zu einer stärkeren Concentration aller gelösten Bestandtheile.

Von Bedeutung für den Vorgang der Hämolsenhemmung durch Milch scheint noch folgender Versuch.

g) 0,5 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,5 ccm frische Frauenmilch: keine Hämolyse; die abcentrifugirten Blutkörperchen von diesem Versuche mit 0,05 ccm Rinderserum versetzt, geben erst in einer halben Stunde complete Hämolyse, während die gleiche Menge nicht vorbehandelter Blutkörperchen in wenigen Minuten unter gleichen Bedingungen vollkommen gelöst waren. Dasselbe fanden wir bei Verwendung der zehnfachen Menge frischer Kuhmilch.

Das Ergebniss dieses Versuches spricht dafür, dass nicht das Medium der (Frauen-)Milch als solches und ausschliesslich die Hemmung bewirkt, sondern dass mit den Blutkörperchen durch das Verweilen in der Milch eine Veränderung vor sich geht, welche ihre Angreifbarkeit durch die wirksamen Bestandtheile des hämolytischen Systems herabsetzt, bezw. den hämolytischen Effect verzögert.

Es folgen Versuche über die hemmende Wirkung anderer Milcharten auf Hämolyse.

h) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,5 ccm Kuhmilch, roh; nach 2 Stunden Zusatz von 0,03 ccm Rinderserum: nach 15 Minuten complete Hämolyse.

i) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,5 ccm Kuhmilch, gekocht; nach 2 Stunden Zusatz von 0,03 ccm Rinderserum: nach 15 Minuten complete Hämolyse.

k) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,5 ccm NaCl-Lösung; nach

2 Stunden Zusatz von 0,03 cem Rinderserum: vorübergehende Agglutination, nach 5 Minuten complete Hämolyse.

l) 0,1 cem Meerschweinchen-Er. + 3,0 cem Kuhmilch, roh; nach 2 Stunden centrifugirt; Sediment + 0,03 cem Rinderserum: vorübergehende Agglutination; complete Hämolyse erst nach etwa 8 Minuten.

m) Derselbe Versuch mit Kuhmilch, gekocht: complete Hämolyse nach 5 Minuten.

Controle: Derselbe Versuch mit NaCl-Lösung an Stelle der Milch: complete Hämolyse nach 5 Minuten.

Somit ist die hemmende Wirkung bei der Kuhmilch viel weniger prägnant als bei der Frauenmilch. Immerhin kommt sie in Proben ohne Ueberschuss an Hämolsin deutlich zum Ausdruck und zwar bemerkenswerther Weise am stärksten nach Erhitzung der Kuhmilch auf 56° C. (1/2 Stunde), weniger deutlich bei Verwendung roher Milch, am wenigsten bei Verwendung einer durch längere Zeit gekochten Milch.

Ransom (15) hat bekanntlich gefunden, dass Cholesterin in der Lösung Blutscheiben vor der hämolytischen Wirkung des Saponins zu schützen vermag und Noguchi ist geneigt, die antihämolytische Wirkung von (Blutserum und) Milch auf ihren Cholesteringehalt zu beziehen. Die eben erwähnte Beobachtung lässt daran denken, dass an der Hemmung der Hämolyse nebst coetostabilen Substanzen Anticomplemente complexer Art (Moreschi) betheiligt sind, die durch Inactivirung complementablenkend, durch Kochen zerstört werden.

Weitere Versuche belehrten uns, dass bezüglich der Hemmungsfähigkeit Ziegenmilch und Kaninchenmilch eine Mittelstellung einnehmen. Im Medium der letzteren allerdings ist die hämolytische Wirkung schwer quantitativ zu beurtheilen.

B. Versuche mit künstlichem Lysin.

Das bisher negative Ergebniss betreffend die hämolytischen Complemente in der Frauenmilch veranlasste uns mit noch empfindlicheren Reagentien vorzugehen, nämlich die Hämolyse durch künstliche Lysine vermitteln zu lassen.

Zu diesem Behufe wandten wir ein vom Kaninchen stammendes Hammelblutimmunserum an, das in der üblichen Weise hergestellt worden war. Der Titer betrug 0,01 cem Serum pro 2 cem Erythrocytenaufschwemmung, das heisst 2 cem Hammelblut-Er. ergaben auf Zusatz von 0,001 cem jenes Lysins (inactivirtes Immunserum) und 0,001 cem Meer-schweinchenserum (in 2 Stunden) eben complete Hämolyse. In den folgenden Versuchen wurde der doppelte Schwellwerth von dem Lysin angewandt.

Vorversuch VI.

0,1 cem Hammel-Er. + 0,0001 cem Immunserum, inactivirt + 0,05 cem Menschen Serum: complete Hämolyse.

Versuchsreihe VI.

a) 0,1 cem Hammel-Er. + 0,0001 cem Immunserum, inactivirt + 0,03 cem bis 0,18 cem Frauenmilch, roh: keine Hämolyse.

b) 0,1 ccm Hammel-Er. + 0,0001 ccm Immunserum, inactivirt + 0,03 ccm bis 0,18 ccm Centrifugenmagermilch (Mensch): keine Hämolyse.

c) 0,1 ccm Hammel-Er. + 0,0001 ccm Immunserum, inactivirt + 0,03 ccm bis 0,18 ccm Berkefeldfiltrat von Centrifugenmagermilch (Mensch): keine Hämolyse.

d) 0,1 ccm Hammel-Er. + 0,0001 ccm Immunserum, inactivirt + Rahm von Frauenmilch in beliebiger Menge: keine Hämolyse.

e) Ebenso negativ verlief der Versuch dasselbe System mittelst eines in NaCl-Lösung aufgeschwemmten leukocytenreichen Centrifugensedimentes von Frauenmilch zu completiren.

Versuchsreihe VII.

a) 0,1 ccm Hammel-Er. + 0,0001 ccm Immunserum, inactivirt + 0,5 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse.

b) Dasselbe mit 0,5 ccm Centrifugenmagermilch (Mensch): keine Hämolyse.

c) Dasselbe mit 0,5 ccm Frauenmilch, gekocht: keine Hämolyse. Controle: Dasselbe + 0,5 ccm NaCl-Lösung: keine Hämolyse.

Auf Zusatz von 0,05 ccm activen Menschen Serum zu diesen Proben erfolgt bei a) b) und c) fast keine bei d) complete Hämolyse.

Somit konnte auch unter diesen Bedingungen eine Hämolyse durch Frauenmilchcomplemente nicht erzielt werden. Die Hemmung des hämolytischen Vorganges durch Frauenmilch aber tritt auch bei Anwendung künstlicher Zwischenkörper sehr deutlich zutage.

Die Anwendung der Berkefeldfiltrate in Versuch VI c), sowie in zahlreichen weiteren gleichfalls negativen Versuchen geschah in der Absicht, auf diesem Wege nicht allein das Fett, sondern auch grossmoleculare gelöste Milchbestandtheile, denen eine Hemmungswirkung zukommen könnte, auszuschalten. Diese Speculation erwies sich aber als verfehlt, da nämlich mit den nichtfiltrirenden Bestandtheilen der Milch auch die allenfalls vorhandenen hämolytischen Complemente offenbar im Filter zurückgehalten werden. Dass dies der Fall ist, konnte an der complementhaltigen Kuhmilch leicht festgestellt werden. Auf Anregung von Herrn Professor Max Gruber machten wir einen Versuch, der geeignet ist, diese Zurückhaltung von Complementen durch das Berkefeldfilter in besonderes Licht zu setzen. Complementhaltiges Blutserum lässt nach Schüttelung mit etwa $\frac{1}{4}$ Volum Caolinpulver Complemente nicht mehr nachweisen, was vermuthlich auf die Adsorption dieser Substanz durch das poröse Material zurückzuführen ist.

In besonderen Versuchen¹⁾ fanden wir, dass das Blutserum des

1) a) 0,1 ccm Hammel-Er. + 0,0001 ccm Immunserum, inactivirt + 0,03 ccm $\frac{1}{10}$ Meerschweinchenserum: complete Hämolyse.

b) 0,1 ccm Hammel-Er. + 0,0001 ccm Immunserum, inactivirt + 0,015 ccm $\frac{1}{10}$ Meerschweinchenserum: fast complete Hämolyse.

c) 0,1 ccm Hammel-Er. + 0,0001 ccm Immunserum, inactivirt + 0,03 ccm $\frac{1}{10}$ Meerschweinchenserum, durch Berkefeld filtrirt: Spur Hämolyse.

d) 0,1 ccm Hammel-Er. + 0,0001 ccm Immunserum, inactivirt + 0,015 ccm $\frac{1}{10}$ Meerschweinchenserum, durch Berkefeld filtrirt: keine Hämolyse.

Meerschweinchens (und des Menschen) an Complementen für Hammelblutkörperchenlösung durch Berkefeldfiltration wesentlich verarmt.

Sowie in der Frauenmilch trachteten wir auch in der Kuhmilch den Complementnachweis unter Vermittlung künstlichen Lysins zu erbringen; wir erwarteten hier in Hinsicht auf die früher mitgetheilten positiven Ergebnisse ein besonders sinnfälliges Resultat.

Versuchsreihe VIII.

a) 0,1 ccm Hammelblut-Er. + 0,0001 ccm inactivirtes Immunsérum (Kaninchen) + 0,03 ccm bis 0,18 ccm Kuhmilch, roh: keine Hämolyse.

b) 0,1 ccm Hammelblut-Er. + 0,0001 ccm inactivirtes Immunsérum (Kaninchen) + 0,05 ccm bis 5,0 ccm Kuhmilch, roh: keine Hämolyse.

Die Versuche verliefen auffallender Weise negativ. Ebenso wenig wie mit nativer Kuhmilch konnte eine Completirung mit centrifugirter Magermilch (Kuh) und mit Berkefeldfiltrat von Kuhmilch in verschiedenen Variationen erhalten werden.

Die für diese Versuche wünschenswerthe Controle, nämlich der Ersatz der Kuhmilch durch Rindersérum, ist nicht einwandfrei durchführbar, da Hammelblutkörperchen selbst durch stark verdünntes Rindersérum agglutinirt werden, was das Zustandekommen der Lösung beeinträchtigt.

In den Versuchsreihen IV und V war in der Combination Meerschweinchenblut oder Kaninchenblut, inactives Menschensérum und Frauenmilch eine Hämolyse nicht eingetreten. Wir versuchten nun an Stelle der Frauenmilch die bereits als Trägerin hämolytischer Complemente erwiesene Kuhmilch auf dieses System einwirken zu lassen.

Versuch IX.

0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Menschensérum + 0,5 ccm Kuhmilch, roh: keine Hämolyse.

Der Vergleich des positiven Versuches III c. u. d mit diesem auffallender Weise negativen Versuch IX liess uns daran denken, dass zur Vermittelung der Hämolyse durch die Complemente der Kuhmilch besondere biologische Beziehungen zwischen diesem Complement und dem gewählten Lysin Bedingung seien.

Versuchsreihe X.

a) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Rindersérum + 0,5 ccm Kuhmilch, roh: fast complete, manchmal complete Hämolyse.¹⁾

1) Mit Rücksicht auf die Bedeutung der Mengenverhältnisse unter den einzelnen Reagentien bei milchhämolytischen Versuchen wurde dieser positiven Probe mit Kuhmilch eine völlig analoge mit Frauenmilch an die Seite gestellt:

a) 0,1 ccm Meerschweinchen-Er. + 0,05 ccm inactives Menschensérum + 0,5 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse.

b) Dasselbe System + 5,0 ccm Frauenmilch: keine Hämolyse.

c) Dasselbe System + 0,5 ccm Centrifugemagermilch (Frau): keine Hämolyse.

d) Dasselbe System + 5,0 ccm Centrifugemagermilch (Frau): keine Hämolyse.

e) Dasselbe System + 0,5 ccm Berkefeldfiltrat von Centrifugemagermilch (Frau): keine Hämolyse.

b) 0,1 cem Meerschweinchen-Er. + 0,05 cem inactives Menschen-serum + 0,5 cem Kuhmilch, roh: keine Hämolyse.

c) 0,1 cem Meerschweinchen-Er. + 0,05 cem inactives Schweine-serum + 0,5 cem Kuhmilch, roh: keine Hämolyse.

d) 0,1 cem Meerschweinchen-Er. + 0,05 cem inactives Kaninchen-serum- α + 0,5 cem Kuhmilch, roh: keine Hämolyse.

e—h) Dieselben Versuche jedoch mit der fünffachen Kuhmilchmenge angestellt ergaben genau dasselbe Resultat.

Controle: 0,1 cem Meerschweinchen-Er. + 0,05 cem inactives Rinder-serum + 0,5 cem Kuhmilch, gekocht: keine Hämolyse.

Aus dieser Versuchsreihe schien hervorzugehen, dass die hämolytischen Complemente der Kuhmilch nur unter Vermittelung eines vom Rinde stammenden Zwischenkörpers wirksam werden, dass mit andern Worten die Kuhmilchhämolyse vielleicht die Milchhämolyse überhaupt artgleichen Zwischenkörper erfordert. Da diese Beschränkung in ihrer Wirksamkeit den hämolytischen Milchcomplementen eine seltsame Sonderstellung gegenüber den Serumcomplementen einräumen würde, trachteten wir das Verhalten noch an weiteren Thierarten, deren Milch und Serum wir beschaffen konnten, zu prüfen. Diese Proben (Versuchsreihe XI) wurde in gleicher Weise angestellt, wie Versuch Xa. Wir stellen in folgender Uebersichtstabelle das Ergebniss aller nach diesem Typus vorgenommenen Prüfungen zusammen.

Meerschweinchen-Erythrocyten ergeben mit		und frischer, roher Milch von				
		Rind	Ziege	Kaninchen	Mensch	Hund
		als allfällige Trägerin von Complement				
inactivem Blutserum von	Rind	Hämolyse	schwache Hämolyse	schwache Hämolyse	keine Hämolyse	keine Hämolyse ¹⁾
	Ziege	Hämolyse	schwache Hämolyse	—	—	—
	Kaninchen	keine Hämolyse	keine Hämolyse	schwache Hämolyse	keine Hämolyse	—
	Mensch	keine Hämolyse	keine Hämolyse	keine Hämolyse	keine Hämolyse	keine Hämolyse ¹⁾
	Hund	keine Hämolyse	keine Hämolyse	—	—	keine Hämolyse¹⁾
	Schwein	keine Hämolyse	keine Hämolyse	—	keine Hämolyse	—
als Träger von Zwischenkörper						

f) Dasselbe System + 5,0 cem Berkefeldfiltrat von Centrifugenmagermilch (Frau): keine Hämolyse.

Ausserdem wurden zahlreiche Combinationen mit verschiedenen Mengenverhältnissen der wirksamen Stoffe versucht, wobei niemals eine Hämolyse durch Frauenmilch zu Stande kam.

1) Zum negativen Ausfall der Proben mit Hundemilch bemerken wir, dass die erschwerte Beschaffung des Materials uns veranlasste, mit einer auf $\frac{2}{3}$ verdünnten Milch vorzugehen, daher die Versuchsbedingungen hier jenen in den anderen Proben nicht völlig conform sind. Aus demselben Grunde konnten wir keine Prüfung der Hämolysehemmung durch Hundemilch anstellen.

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, dass die Abstammung von Zwischenkörper und Complement von derselben Species keine Bedingung für das Zustandekommen der Hämolyse durch Milchcomplemente ist. Immerhin scheint die homologe Completirung den Eintritt der Hämolyse zu begünstigen.

Keinem der angewandten Serumarten mangelt es an natürlichen hämolytischen Zwischenkörpern zur Lösung von Meerschweinchen-Erythrocyten; die Serumzwischenkörper des Rindes (auch wohl jene der anderen Herbivoren) scheinen jedoch auf die Blutkörperchen des Meerschweinchens besonders wirksam zu sein.

Die bemerkenswerthesten Ergebnisse unserer Versuche sind die folgenden:

1. Hämolytisch wirkende freie Zwischenkörper sind in den untersuchten Milcharten mittelst der angewandten Methoden nicht nachweisbar.

2. Kuhmilch enthält hämolytisches Complement; auch in der Ziegen- und Kaninchenmilch kann solches nachgewiesen werden.

3. Einzelne der untersuchten Milcharten, insbesondere die Frauenmilch, üben eine den Nachweis des Complementgehaltes sehr erschwerende hämolysenhemmende Wirkung aus. Auch Complementablenkungsphänomene behindern diesen Nachweis.

Literatur.

1. Ehrlich, Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin. 1904. Vorwort.
2. Ehrlich u. Morgenroth, Ebenda, Zur Theorie der Lysinwirkung.
3. Overton, Jahrbuch f. wissenschaftliche Botanik. Bd. XXXIV.
4. Pascucci, Die Wirkung von Blutgiften etc. Hofmeister's Beitr. Bd. VI.
5. Friedenthal u. Isaac, Diese Zeitschr. Bd. I. 1905. (Cit. nach Fr. Kraus, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels.)
6. Hamburger u. Sluka, Ueber die Verdauungsfähigkeit der Körperzellen. Wien. klin. Wochenschr. 1905. No. 50.
7. Pfaundler, Ueber Wesen und Behandlung von Ernährungsstörungen im Säuglingsalter. Münch. med. Wochenschr. 1907. No. 1 u. 2.
8. Escherich, Les Doctrines de l'Allaitement artificiel. Annal. de Médecine et Chirurgie infantiles. 1900.
9. Halban u. Landsteiner, Münch. med. Wochenschr. 1902. No. 12.
10. Hamburger, Arteigenheiten und Assimilation. Wien. 1903.
11. Moro, Biologische Beziehungen zwischen Milch und Serum. Wien. klin. Wochenschrift. 1901. No. 44.
12. Moro, Untersuchungen über das Alexin der Milch und des kindlichen Blutserums. Jahrb. f. Kinderheilk. 1901.
13. Kraus, R., Wien. klin. Wochenschr. 1901. No. 31.
14. Moro, Die klinische Alexinprobe. Münch. med. Wochenschr. 1907. No. 21.
15. Ransom, Saponin u. sein Gegengift. Deutsche med. Wochenschr. 1901.