

Aus der Infektionsabteilung am Rudolf Virchow-Kranken-
hause in Berlin.

Ueber die diagnostische und prognostische Bedeutung des Antitrypsingehaltes im menschlichen Blutserum.

Von G. Jochmann.

I.

Daß das menschliche Blutserum tryptischen Fermenten gegenüber eine hemmende Wirkung entfaltet, ist schon seit längerer Zeit bekannt. Daß im Serum von Tieren auf die Zufuhr von Pankreastrypsin eine vermehrte Bildung solcher hemmenden Stoffe, also ein Antitrypsin auftritt, zeigte Achalmé (1901). Eine gewisse Anregung zum lebhafteren Studium der antitryptischen Fermente scheinen die Arbeiten über das proteolytische Leukozytenferment und sein Antiferment gebracht zu haben, die ich mit Müller zusammen begann. Nachdem von uns mittels des Plattenverfahrens das Vorhandensein eines solchen gegen das proteolytische Leukozytenferment gerichteten Antifermentes festgestellt war, hat zunächst besonders Wiens die Schwankungen des Antifermentgehaltes bei Krankheiten, insbesondere bei Infektionskrankheiten, studiert. Später untersuchte Brieger und Trebing an der Hand unserer von Marcus etwas modifizierten Methode den Antifermentgehalt bei den verschiedensten Affektionen.

Bevor ich auf den diagnostischen Wert dieser Prüfungen des Antifermentgehaltes im menschlichen Blutserum eingehe, möchte ich erst feststellen, was wir über das Zustandekommen vermehrten oder verminderten Antitrypsingehaltes wissen. Injiziert man Hunden, Kaninchen oder Meerschweinchen proteolytisches Leukozytenferment in größerer Menge, so folgt, wie ich das seinerzeit gezeigt habe, auf eine Phase der Verringerung der vorhandenen Antifermentwerte schon nach einigen Tagen eine Vermehrung derselben gegen die Norm. Wiederholt man solche Injektionen öfter, so gelingt es, den Antifermenttitel des Serums der Versuchstiere noch weiter erheblich zu steigern. Daß das bei Hunden durch die Injektion des Leukozytenfermentes möglich war, überraschte nicht, da nach den Untersuchungen von mir und Müller von den Tieren

außer dem Affen nur noch der Hund ein dem des Menschen ähnliches proteolytisches Leukozytenferment besitzt. Bei Meerschweinchen und Kaninchen, die kein proteolytisches Leukozytenferment haben, war es schon auffallender, daß die Injektionen menschlichen Leukozytenfermentes den Antifermentgehalt des Serums steigerten. Der bei diesen Tieren normalerweise vorhandene Antitrypsingehalt des Serums ist offenbar gerichtet gegen das Pankreastrypsin. Wenn also auf die Einverleibung von Leukozytenferment bei ihnen der antitryptische Wert sich steigerte, so war es wahrscheinlich, daß sich diese beiden Antitrypsine, das Antileukozytenferment und das Antipankreastrypsin, sehr nahe stehen oder vielleicht identisch sind. Noch wahrscheinlicher wurde diese Tatsache dadurch, daß bei den Versuchstieren die Einverleibung des Pankreastrypsins nicht nur den Gehalt an Antipankreastrypsin steigert, sondern auch den Gehalt an Antileukozytenferment und umgekehrt.

Schließlich wurde noch ein weiterer Beweis für die nahe Verwandtschaft, um nicht zu sagen Identität dieser beiden Antifermente durch den Absättigungsversuch von mir erbracht. Sättigt man nämlich in einem Serum das eine Antiferment durch eine genügende Menge des entsprechenden Fermentes ab, so geht auch die Wirkung des andern Antifermentes verloren. Die Absättigung des Pankreasantitrypsins läßt auch die Wirkung des Antileukozytenfermentes verschwinden.

Aus diesen Experimenten geht zunächst schon hervor, daß der Gehalt an antitryptischen Kräften im menschlichen Blutserum zum mindesten erst mal von zwei Zentren aus reguliert wird, nämlich einmal vom Pankreas und zweitens von den polynukleären Leukozyten. Aller Wahrscheinlichkeit nach geben nun aber noch andere proteolytische Fermente des Körpers Anlaß zur Bildung von Antifermenten. So werden von einigen Autoren z. B. auch die bei der Autolyse der einzelnen Organe tätigen, Eiweiß verdauenden Fermente dabei in Betracht gezogen. Die Lehre dieser sehr merkwürdigen Fermente des Körpers ist noch sehr im Fluß. Für eine Reihe von Organen spielt das proteolytische Leukozytenferment, wie ich nachweisen konnte, die Hauptrolle bei der Autolyse. So bei der Autolyse der Milz, des Knochenmarkes, des Blutes und des Eiters. Außerdem aber gibt es noch eine ganze Anzahl bei der Autolyse in Wirksamkeit tretender proteolytischer Fermente, die zum Teil sogar recht verschieden zu sein scheinen. So zeigte Jacoby, daß die proteolytischen Organfermente zum Teil auf das Eiweiß des zugehörigen Organes spezifisch eingestellt sind, dergestalt, daß z. B. die Eiweiß verdauenden Fermente der Leber nicht imstande sind, das Eiweiß des Lungengewebes anzugreifen. Sollten auch diese letztgenannten proteolytischen Fermente Antifermente bilden, was anzunehmen ist, so ist es immerhin fraglich, ob die dann gebildeten Antitrypsine sich so nahe stehen wie das Antileukozytenferment und das Antipankreastrypsin. Es wäre immerhin möglich, daß sie spezifisch eingestellt sind, entsprechend ihren zugehörigen Fermenten, und weiterhin bleibt es sehr fraglich, ob diese Antitrypsine, die auf den Reiz der autolytischen Fermente sich bilden, durch unsere gebräuchlichen Methoden, das Plattenverfahren und die Fuld'sche Kaseinmethode, nachgewiesen werden können, da diese Methoden ja für den Nachweis heterolytischer Trypsine und ihrer Antifermente ausgearbeitet sind, nicht aber für die Feststellung autolytischer Trypsine.

Ein weiteres proteolytisches Ferment, von dem in letzter Zeit viel geredet wurde und das auch mit der Bildung von Antitrypsin in Beziehung gebracht wurde, ist das proteolytische Ferment, das nach Neuberg und Blumenthal im karzinomatösen Gewebe wirkt und das als ein heterolytisch wirkendes Ferment anzusprechen ist. Es ist nicht ausgeschlossen, daß dieses Ferment, wenn es in die Blutbahn gelangt, ein Antitrypsin bildet, das wir durch die gebräuchlichen Methoden nachweisen können. Denn nach Analogie des Verhältnisses von Antileukozytenferment und Antipankreastrypsin ist es wahrscheinlich, daß sich die Antifermente der heterolytisch wirkenden Trypsine sehr nahe stehen. Dafür würde die Tatsache sprechen, daß Salomon die Autolyse des Krebsseiwisses durch Karzinomserum besonders stark gehemmt fand. Die andere von demselben Autor mitgeteilte Tatsache, daß Leuko-

zytenferment durch Karzinomserum gehemmt wird, beweist natürlich nichts, da auch das Serum des Karzinomkranken Leukozytenantiferment enthalten muß.

Schließlich wäre noch ein letztes heterolytisch wirkendes proteolytisches Ferment zu nennen, das Ferment der Chorionzotten, das Gräfenberg während der ersten drei Monate der Schwangerschaft in der Plazenta durch das Plattenverfahren nachweisen konnte. Auch dieses ist vermutlich imstande, eine vorübergehende Bildung von Antitrypsin im menschlichen Blutserum zu veranlassen, und könnte zur Erklärung des in den ersten Monaten der Gravidität gesteigerten Antitrypsingehaltes mit herangezogen werden, den Gräfenberg beobachtet hat, der aber nach Becker nicht konstant zu sein scheint.

Nach dem Bisherigen können wir also sagen: Der Antitrypsingehalt im menschlichen Blutserum ist in erster Linie vom Leukozytenferment und vom Pankreastrypsin abhängig. In Betracht kommen ferner das Plazentaferment und bei Karzinomkranken das proteolytische Krebsferment. Die Mitbeteiligung der autolytischen Organfermente ist fraglich.

II.

Die antitryptische Kraft des Blutserums hat den Zweck, den Körper vor der Selbstverdauung zu schützen. Es besteht eine bestimmte Korrelation zwischen den tryptischen Fermenten des Körpers und dem Antitrypsingehalt. Erfolgt irgendwo im Körper eine vermehrte Bildung von Trypsin, so wird das Uebermaß zunächst durch Antitrypsin abgesättigt, dabei erfolgt also zunächst eine Verminderung des vorhandenen Antitrypsins. Dauert nun aber die pathologische Trypsinbildung fort, so gibt sie einen Reiz für reaktive Antifermentbildung, und diese erfolgt dann, wie gewöhnlich bei Reparationsvorgängen, (nach dem Weigertschen Ueberregenerationsgesetz) im Ueberschuß. Es kommt also zum vermehrten Antitrypsingehalt. Dazwischen liegen aber alle Uebergänge, so daß wir aus einer einzelnen Bestimmung der antitryptischen Fähigkeit des Blutes nur sehr wenig ersehen. Nehmen wir als Beispiel die myelogene Leukämie. Wir finden dabei in der Regel einen normalen Antitrypsingehalt. Dieser normale Wert hat aber eine ganz andere Bedeutung wie bei einem gesunden Menschen. Während beim gesunden Menschen der Antitrypsinwert gleichmäßig mit ganz geringen Schwankungen derselbe bleibt, hat beim Leukämiker ein fortwährender Kampf stattgefunden zwischen dem proteolytischen Ferment, den in Menge zerfallenden Leukozyten und der Antifermentbildung. Die vermehrte Trypsinmenge, die durch den Zerfall der Leukozyten entsteht, hat Anlaß zur verstärkten Bildung von Antiferment gegeben, das aber bald wieder abgesättigt wird durch die immer aufs neue frei werdenden Mengen von Leukozyten-trypsin. So kommt lange ein anscheinend normaler Antifermenttiter zustande, bis die Fähigkeit zur Antifermentbildung dem immer neuen Ansturm des durch die großen Massen der Leukozyten erzeugten Trypsins erliegt und plötzlich das Serum selbst verdauende Kraft annimmt. Solche Fälle konnten sowohl Müller wie ich beobachten. Es beweist also der normale Befund des antitryptischen Gehaltes nichts für den Grad der vorausgegangenen Antifermentbildung, weil wir nicht übersehen können, wie hier das Resultat zustande gekommen ist, ob von vornherein normale Verhältnisse vorliegen, oder ob das Ergebnis durch starke Trypsinentwicklung und entsprechend vermehrte Antifermentbildung zustande kommt, wodurch das normale Verhältnis wieder hergestellt wird.

Der verringerte Antifermentgehalt hat seinen Grund in der Regel darin, daß eine Absättigung eines Teiles des vorhandenen Antifermentes durch abnorm große Trypsinmengen erfolgt. Meist wird diese Phase der Verminderung des Antifermentes nur eine vorübergehende Erscheinung sein und einer Vermehrung des Antifermentwertes weichen, da der Körper bald auf den vermehrten Trypsinreiz mit der Mehrbildung von Antitrypsin reagiert. So z. B. bei der Lösung der Pneumonie, wo auf eine Phase der Verminderung eine solche der Vermehrung folgt.

Der vermehrte Antitrypsingehalt ist stets bedingt durch eine Reaktion des Körpers auf einen irgendwo

im Körper vorhandenen Trypsinreiz, mag dieser nun durch den Zerfall von polynukleären Leukozyten und das dadurch bedingte Freiwerden von proteolytischem Leukozytenferment verursacht sein oder durch Störungen im Pankreas oder endlich durch die anderen oben besprochenen Fermente.

III.

Wenn wir nach diesen allgemeinen Betrachtungen auf die spezielle Bedeutung der Antitrypsinbestimmung für die Diagnose und Prognose von Krankheiten eingehen, so sind zunächst die Arbeiten von Wiens zu nennen. Dieser Autor fand bei der Phthisis pulmonum durchgehends einen erhöhten Antifermenttiter, eine Tatsache, die ich bestätigen konnte und die auch alle späteren Autoren, z. B. Brieger und Herzfeld, gefunden haben. Seine Erklärung, der ich früher ebenfalls beizutreten geneigt war, daß hier das Zurücktreten der Leukozyten im Gegensatz zu den Lymphozyten den erhöhten Antifermentgehalt bedingt, möchte ich jetzt bezweifeln. Ich möchte eher glauben, daß hier die beständig vermehrte Sekretion der Schleimhäute in einem Teile der oberen Luftwege und die damit verbundene Leukozytenwanderung beständig zur Resorption von geringen Mengen Leukozytenferment führt, wodurch die Antifermentproduktion gesteigert wird.

Weiter studierte Wiens die Schwankungen der Antitrypsinwerte bei Infektionskrankheiten und fand bei denjenigen akuten Infektionskrankheiten, welche mit einer Vermehrung der gelapptkernigen Leukozyten einhergehen, also bei septischen Erkrankungen, Scharlach, Diphtherie, Erysipel u. a., folgendes:

„Im Beginn der Erkrankung tritt als Reaktion auf das Eindringen der Infektionserreger eine Steigerung der Hemmungskraft ein; im weiteren Verlauf, unter dem Einfluß der sich nunmehr entwickelnden Schutzkräfte des Organismus sinkt sie bis unter die Norm. Dieses Stadium hält, mit Schwankungen geringen Grades, je nach der Art und der Schwere der Infektion, längere oder kürzere Zeit an. Als Zeichen eines günstigen Krankheitsverlaufs ist sodann ein langsames Wiederaufsteigen zur Norm zu beobachten. Anders bei ungünstig verlaufenden Erkrankungen: die geringer als normale Hemmungskraft steigt plötzlich rapid an, ein Zeichen, daß die Schutzkräfte des Organismus erlahmt sind; ein späteres Herabsinken habe ich in solchen Fällen niemals feststellen können; die Hemmungskraft bleibt bis zum Exitus in derselben Höhe.“

Eine Herabsetzung des hemmenden Titers ist nach Wiens bei den genannten Krankheiten die Regel; als Ursache sieht er gesteigerte leukozytäre Vorgänge an, die zu einem vermehrten Leukozytenzerfall führen. Eine Steigerung der hemmenden Kräfte sieht Wiens als ein ungünstiges prognostisches Zeichen an, weil das ein Erlahmen der Schutzkräfte des Blutes bedeutet. Hierzu ist folgendes zu bemerken: Die Gesetzmäßigkeit der Wiensschen Angaben über die Schwankungen bei den akuten Infektionskrankheiten konnte nicht bestätigt werden. Klieneberger und Scholz fanden sowohl bei Gesunden als bei Kranken gewisse Differenzen im Hemmungsvermögen, die aber inkonstant waren. Ich konnte zwar bei einer Reihe von Infektionskrankheiten, bei denen Eiterungen auftraten, z. B. bei Scharlach mit hinzutretenden Drüsenvereiterungen oder bei Erysipel mit Abszeßbildungen, zugleich mit dem Eintreten dieser Komplikationen ein Absinken des Antifermentgehaltes wahrnehmen; dieser verminderte Hemmungstiter wich aber später meist einem erhöhten Antifermentgehalt, um dann wieder zur Norm zurückzugehen; auch Jakob fand bei der Mehrzahl der akuten Infektionen einen erhöhten Antifermentgehalt. Ferner konstatierte Landois bei chronisch septischen Erkrankungen eine Antitrypsinerhöhung, ebenso auch Becker bei chronisch entzündlichen Prozessen. Wenn wir meine eingangs erwähnten Tierexperimente zur Erklärung heranziehen, so liegen die Verhältnisse bei diesen mit leukozytären Verfallsvorgängen einhergehenden Krankheiten zweifellos so: Durch den Zerfall einer abnorm großen Zahl von Leukozyten wird proteolytisches Ferment in großer Menge frei, das ins Blut übergeht und hier zunächst durch einen Teil des vorhandenen Antifermentes abgesättigt wird. Auf diese Weise wird ein gewisses Quantum Antitrypsin verbraucht, und wir

finden eine Herabsetzung des Hemmungstiters. Auf diese Phase wird nach verschieden langer Zeit ein gegen die Norm gesteigerter Antitrypsinwert auftreten, da der Reiz der abnorm großen Trypsinmenge eine reaktive Vermehrung des Antifermentes bedingt, und schließlich wird der normale Gehalt sich wieder einstellen. Zwischen diesen Phasen werden nun natürlich allerlei Uebergänge liegen, je nachdem die Leukozyten-trypsinzufuhr schwankt und je nachdem Absättigung oder reaktive Vermehrung des Antifermentes überwiegen.

Sicher unrichtig ist es, wenn Wiens in der Steigerung des Antitrypsinwertes ein prognostisch ungünstiges Zeichen sieht. Er schließt daraus auf ein „Erlahmen der Schutzkräfte“, stellt sich also offenbar vor, daß die Schutzkräfte, d. h. doch wohl die leukozytären Vorgänge, zurücktreten, sodaß keine Absättigung von Antiferment mehr erfolgt, was sich bei der Untersuchung als eine Steigerung der Antifermentmenge dokumentiert. Die falsche Vorstellung von Wiens beruht darauf, daß er den Antitrypsingehalt zu einseitig nur von dem Grade der Absättigung des vorhandenen Leukozytenfermentes reguliert sieht, während auch die reaktive Vermehrung des Antifermentes in Betracht gezogen werden muß. Meines Erachtens ist der gesteigerte Antifermentgehalt auch zu den Schutzkräften des Körpers zu rechnen, freilich nicht als ein Schutz gegen Krankheitskeime, sondern gegen die Selbstverdauung. Zusammenfassend darf ich also von diesem Kapitel sagen: die Antitrypsinbestimmung bei Infektionskrankheiten hat weder eine diagnostische noch eine prognostische Bedeutung.

IV.

Allgemeineres Interesse und vielseitige Nachprüfung haben die Angaben von Brieger und Trebing gefunden, die im Serum von Karzinomkranken mit bemerkenswerter Regelmäßigkeit einen erhöhten Antifermenttiter feststellten. Dieser Befund wurde in der Folge von verschiedenen Autoren bestätigt. v. Bergmann, Bamberg, Herzfeld, Becker konnten die relative Häufigkeit des vermehrten Antitrypsinwertes bei Krebskranken ebenfalls feststellen. Wäre dieser Befund eine bei Karzinompatienten konstante Erscheinung, die bei anderen Affektionen sich nicht findet, so würden wir in diesem Befunde zweifellos eine wertvolle Bereicherung unserer diagnostischen Methoden haben, ganz gleichgültig durch welche Ursache die Antifermentbildung zustande kommen möge. Es zeigte sich aber bald, daß bei einer ganzen Reihe anderer Krankheiten ebenfalls eine Erhöhung der Antitrypsinwerte festzustellen ist. Man findet sie außer bei Karzinom noch bei Phthisis pulmonum, Morbus Basedow, Diabetes, schweren Anämien. Da die meisten der von den genannten Krankheiten Betroffenen einen reduzierten Ernährungszustand haben, so bezeichnete Brieger das genannte Phänomen als Kachexie-reaktion. Er hatte dabei die Vorstellung, daß die Kachexie als solche den Antifermentgehalt steigert. Diese Anschauung wurde von verschiedenen Seiten zu stützen versucht. Fürst ließ Meerschweinchen hungern und hatte dabei gesteigerten Antitrypsingehalt in dem Serum der Tiere, ganz entsprechend ihrer Gewichtsabnahme. Braunstein behandelte Kaninchen und Meerschweinchen mit Phloridzin- und Phosphorinjektionen, um dadurch einen vermehrten Eiweißzerfall zu bekommen, und fand dabei ebenfalls vermehrten Antitrypsingehalt. Er erklärte sich das Zustandekommen desselben durch die Hypothese, daß beim Eiweißzerfall autolytische Organfermente frei werden, die den Antifermentgehalt anregen könnten. Ich habe schon im ersten Teil dieses Aufsatzes ausgeführt, daß es mir recht fraglich erscheint, ob wir diese hypothetischen autolytischen Fermente bzw. Antifermente zur Erklärung mit heranziehen dürfen, da unsere Methoden, mit denen wir den Antifermentgehalt nachweisen, zur Feststellung heterolytischer Trypsine bzw. Antitrypsine ausgedacht sind, nicht für autolytische, und da es keineswegs wahrscheinlich ist, daß die Antifermente der heterolytischen Trypsine mit den Antifermenten der autolytischen Trypsine identisch sind.

v. Bergmann fand bei hungernden Hunden keine Vermehrung des Hemmungskörpers. Ebensowenig nach Injektion von artfremdem Eiweiß oder nach großen Eiweißmahlzeiten.

Die Bezeichnung Kachexiereaktion kann ich nicht

für zutreffend halten: erstens, weil die Erhöhung des Antifermentgehaltes von ganz verschiedenen Faktoren abhängt, die mit der Kachexie überhaupt nichts zu tun haben, zweitens, weil sich erhöhter Antifermentgehalt keineswegs nur bei Kachektischen findet, sondern auch bei Personen, die in ausgezeichnetem Ernährungszustande sind, so z. B. konstant bei Wöchnerinnen gleich nach der Entbindung.

Die bei Karzinomkranken beobachtete Erhöhung des Antitrypsinwertes kommt meines Erachtens zustande als Reaktion auf das von Neuberg und Blumenthal nachgewiesene proteolytische Krebsferment. Ob dabei noch gelegentlich die Infiltration mit Leukozyten eine Rolle spielt infolge von sekundären entzündlichen Veränderungen im Krebsgewebe oder bei ulzerösen Prozessen, sodaß auch das Leukozytenferment mitwirkt, lasse ich dahingestellt.

Bei schweren Anämien erklärt sich der erhöhte Antifermenttiter aus dem Zerfall einer großen Anzahl von Leukozyten und aus dem dabei freiwerdenden proteolytischen Leukozytenferment, das zu vermehrter Antifermentbildung führt. Auf derselben Ursache, dem vermehrten Leukozytenverfall, beruhen die erhöhten Antifermentwerte bei septischen Erkrankungen, chronischen Eiterungen etc. Daß ich auch bei der Phthise geneigt bin, im Leukozytenferment den Reiz zu sehen, der die vermehrte Hemmungskörperbildung verursacht, wurde schon oben erwähnt.

Beim Diabetes führen vielleicht Störungen im Pankreasgebiet und dadurch bedingte Aenderungen in den Sekretionsverhältnissen des Pankreastrypsins zur erhöhten Antifermentbildung.

Der erhöhte Antitrypsingehalt bei Frauen kurz vor und nach der Geburt, der von Gräfenberg, Becker und mir konstant festgestellt wurde, hat seinen Grund in der Anwesenheit großer Mengen Leukozytenfermentes im Colostrum und im Lochialsekret, wie ich an anderer Stelle ausführen konnte.

Auch bei der Basedowschen Krankheit hat man erhöhten Antifermentgehalt gefunden. Kurt Meyer bringt ihn hier in Zusammenhang mit dem gesteigerten Eiweißgehalt und dem dadurch bedingten Zustandekommen einer vermehrten Tätigkeit der proteolytischen Zellfermente. Auf welchem Wege das zustande kommt, läßt er dahingestellt.

Wir sehen also, die verschiedensten Ursachen führen zur Antifermentbildung, Ursachen, die mit der Kachexie zum Teil in gar keinem Zusammenhang stehen. Daß aber die Reaktion keineswegs nur bei Kachektischen vorkommt, lehrt schon der Blick auf den Befund bei gesunden Frauen vor und nach der Geburt. Als besonders wichtig sind hier auch die Untersuchungen von Jakob anzuführen, der über die Beziehungen zwischen dem Ernährungszustand und dem Ausfall der Reaktion angibt, daß man auf Grund der Untersuchungsergebnisse nicht der Annahme beipflichten könne, eine Vermehrung der Hemmungskörper sei auf kachektische Zustände zurückzuführen. Ich habe sogar Fälle von hochgradiger Kachexie gesehen, die verminderten Antifermentgehalt hatten, so bei mehreren Fällen von myelogener Leukämie und bei einem schweren Fall von Aktinomykose mit hochgradigem Verfall, sowie bei einem Sarkom mit schwerster Kachexie.

Also die Bezeichnung Kachexiereaktion trifft nicht das Richtige. Zweifellos aber ist, daß bei Krebskranken in einem hohen Prozentsatz der Antitrypsingehalt erhöht ist. So interessant diese von Brieger gefundene Tatsache vom wissenschaftlichen Standpunkte aus ist, so kann ich doch ihren diagnostischen Wert nur gering einschätzen. Nach dem Eingangs Besprochenen hängt der Antifermentgehalt von zu viel verschiedenen Faktoren ab. Abgesehen davon, daß bei einer ganzen Reihe anderer Krankheiten, und zwar solchen, die differentialdiagnostisch bei der Karzinomdiagnose in Betracht kommen, derselbe Befund erhoben wurde, gibt es auch Karzinomfälle, wo die Steigerung nicht gefunden wird.

Prognostische Schlüsse aus der Prüfung der Antitrypsinwerte zu ziehen, halte ich ebenfalls wegen der Vielheit der maßgebenden Faktoren nicht für empfehlenswert. Brieger hat den vermehrten Antifermentgehalt beim Karzinom prognostisch für sehr bedeutungsvoll erklärt. Er beobachtete nämlich, daß bei einer Reihe von Kranken nach innerlicher

Verabreichung von Pankreatin das Allgemeinbefinden sich besserte unter Zurückgehen des hohen Antifermenttiters, während bei fünf Patienten mit vorgeschrittenem Karzinom durch Pankreatin der antitryptische Titer nicht herabgesetzt wurde. Brieger hat daher den Eindruck, daß die antitryptische Reaktion als Gradmesser der Kachexie angesehen werden könne, indem Kachektische, bei denen der Titer sich durch Pankreatin herabdrücken läßt, vielleicht prognostisch günstiger beurteilt werden könnten als andere, bei denen trotz Behandlung mit Pankreatin ein hoher antitryptischer Titer bestehen bleibt. Den theoretischen Voraussetzungen, die zu dieser von Brieger vertretenen Anschauung führten, kann ich mich nicht anschließen. Die Sachlage ist nach meiner Ansicht folgende: Wenn im Serum Karzinomkranker der Antifermentgehalt vermehrt ist, so haben wir das als eine Abwehrbewegung des Körpers aufzufassen gegenüber den ins Blut gelangten proteolytischen Fermenten, die aller Wahrscheinlichkeit nach im Karzinomgewebe selbst produziert werden. Durch den erhöhten Antifermentgehalt sucht sich der Körper zu schützen vor den verdauenden Kräften des Krebsfermentes. Wollten wir also therapeutisch nachhelfen, so müßten wir meines Erachtens eher diese Schutzkräfte verstärken, also womöglich noch mehr Antiferment ins Blut oder in die Umgebung des Karzinoms bringen. Im Gegensatz dazu versucht Brieger durch Pankreatindarreichung die Antifermentvermehrung herabzusetzen, weil er diese mit der Kachexie in ursächlichen Zusammenhang bringt und auf diesem Wege die Kachexie bekämpfen möchte. Ich halte es aus dem eben angegebenen theoretischen Grunde eher für ein gutes Zeichen, wenn bei einem Karzinomkranken die Antifermentvermehrung durch Pankreatin nicht abgestumpft werden kann. Im übrigen aber glaube ich mit Sicherheit annehmen zu können, daß die fortgesetzte Pankreatin- und Trypsinzufuhr nach vorübergehender Abstumpfung allmählich doch den Antitrypsingehalt steigern wird, also das erreichen wird, was ich für erstrebenswert halte, während Brieger das Gegenteil beabsichtigt. Beweisend dafür sind neben meinen Tierversuchen, bei denen durch fortgesetzte Trypsinzufuhr der Antifermenttiter erhöht wird, vor allem Erfahrungen, die wir am Menschen gemacht haben. Spritzt man einem Menschen wiederholt Trypsinlösungen ein, wie das z. B. durch Baetzner auf der Bierschen Klinik bei tuberkulösen eitrigen Prozessen im größeren Maßstabe auf meine Veranlassung hin geschehen ist, so erhöht sich der Antifermenttiter, ähnlich wie bei einem aktiven Immunisierungsvorgange.

Zusammenfassung. Die Vermehrung des Antitrypsingehaltes im Blutserum ist ein für die Diagnose des Karzinoms nur mit sehr großen Einschränkungen verwendbares Symptom, da die Antifermentbildung von zu verschiedenen Faktoren abhängt. Dagegen halte ich die Feststellung eines normalen oder verminderten Antifermentgehaltes für ein Zeichen, das man in zweifelhaften Fällen mit gutem Grunde gegen die Diagnose eines Karzinoms ins Feld führen kann, da erfahrungsgemäß etwa 90 % der Krebskranken gesteigerten Antitrypsingehalt zeigen. Für prognostisch verwendbar halte ich die Antifermentbestimmung nicht.

Literatur. Achalme, Annales de l'Institut Pasteur 1901. Der größte Teil der Literatur findet sich in Jochmann, Zur Bedeutung des proteolytischen Leukozytenfermentes für die pathologische Physiologie. Virchows Archiv 1908. — Wiens, Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. 91. — Brieger und Trebing, Berliner klinische Wochenschrift 1908, No. 22, 29, 51. — Markus, Berliner klinische Wochenschrift 1908, No. 14 und 1909, No. 4. — Jochmann und Kantorowicz, Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 66. — Jakoby, Zeitschrift für physiologische Chemie 1901, Bd. 33. — Fuld, Berliner klinische Wochenschrift 1908, No. 30. — Gräfenberg, Münchener medizinische Wochenschrift 1909, No. 14. — Herzfeld, Berliner klinische Wochenschrift 1908, No. 49. — Landois, Deutsche medizinische Wochenschrift 1909. — Jakob, Münchener medizinische Wochenschrift 1909, No. 27. — Becker, Münchener medizinische Wochenschrift 1909, No. 27. — v. Bergmann, Bamberg und Meyer, Berliner klinische Wochenschrift 1908, No. 30 und 37. — v. Bergmann, Medizinische Klinik 1909, No. 2. — Fürst, Berliner klinische Wochenschrift 1909, No. 2. — Braunstein, Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, No. 13. — C. Meyer, Berliner klinische Wochenschrift 1908, No. 50. — Brieger, Medizinische Klinik 1909, No. 2. — Jochmann und Baetzner, Münchener medizinische Wochenschrift 1908, No. 48.