

Aus dem Hygienischen Institut der Universität in Berlin.  
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Rubner.)

## Ueber ein komplexes Hämolysin der Bauchspeicheldrüse.

Erste Mitteilung.

Von Dr. Ulrich Friedemann, Assistent am Institut.

Daß wir die wunderbare Erscheinung der spezifischen Antikörperbildung nur dann verstehen können, wenn wir sie nicht als eine Einrichtung auffassen, die dem Organismus lediglich für den künstlichen und rein zufälligen Fall der Immunisierung zur Verfügung steht, sondern als eine spezielle Abartung von Vorgängen, welche im physiologischen Geschehen der Zelle bereits eine Rolle spielen — dieser von Ehrlich in seiner Seitenkettentheorie entwickelte, grundlegende Gedanke dürfte wohl, abgesehen von allen spezielleren Vorstellungen, allgemeine Geltung errungen haben. Gerade diese Annahme verleiht den Reaktionen der Immunkörper ein weit über den Rahmen der theoretischen Immunitätslehre hinausgehendes biologisches Interesse und gibt der Hoffnung Raum, die außerordentlich feinen Methoden der Immunitätslehre auf das bisher der chemischen Forschung so gänzlich unzugängliche Gebiet des intermediären Stoffwechsels anwenden zu können. Der durch die Arbeiten von Bordet und Ehrlich und Morgenroth erbrachte Nachweis des komplexen Baus der Serumhämolysine hat bereits sein physiologisches Analogon in der Entdeckung der Fermentaktivierung durch Kinasen gefunden, und neuerdings betont Krehl in seinem Vortrag auf der Stuttgarter Naturforscherversammlung, welche Bedeutung gerade diesem Zusammenwirken zweier unabhängig voneinander entstehender Stoffe bei einer Reaktion für unsere Vorstellung von dem chemischen Zusammenwirken der Organe des Körpers zukommt.

Für die theoretischen Schlußfolgerungen in dieser Richtung fehlt jedoch vorläufig die experimentelle Feststellung eines wichtigen Zwischengliedes. Die immunisatorisch erzeugten, wie die im normalen Serum vorhandenen Hämolysine wirken ausschließlich auf die Blutkörperchen fremder Spezies oder doch anderer Individuen und kommen daher für das physiologische Geschehen im Körper nicht in Betracht. Lediglich in pathologischen Fällen bestehen Angaben über das Auftreten von Autolysinen. Sehen wir von einigen nicht näher untersuchten Befunden von Isolysinen [Maragliano<sup>1)</sup>, Ascoli<sup>2)</sup>] ab, so bleibt nur die interessante Beobachtung von Donath und Landsteiner<sup>3)</sup>, daß im Anfall von paroxysmaler Hämoglobinurie im Serum ein nur in der Kälte wirkendes komplexes Autohämolysin auftritt. Dieser Fall ist jedoch bisher vereinzelt und stellt gewissermaßen ein pathologisches Kuriosum dar. Ich möchte nun im folgenden kurz über einige Versuche berichten, welche dartun, daß auch unter normalen Bedingungen im Organismus Autohämolysine nach dem Typus der komplexen Hämolysine gebildet werden. Eine ausführlichere Mitteilung der Versuchsergebnisse wird später erfolgen.

Die Auffindung dieser Stoffe schloß sich an Versuche an, welche ich über die antihämolytische Wirkung von Organextrakten anstellte. Um hierbei nicht durch die von Korschun und Morgenroth<sup>4)</sup> beschriebenen alkohollöslichen Hämolysine gestört zu werden, verfuhr ich in der Weise, daß die frisch vom Schlachthof bezogenen Organe vom Rinde von Fett und Bindegewebe gesäubert und dann mit der Fleischhackmaschine zu einem feinen Brei zerkleinert wurden. Dieser wurde durch ein Tuch gepreßt und der dabei erhaltene Zellsaft mit dem mehrfachen Vol. 96% Alkohol gefällt. Nachdem der Alkohol mehrere Tage hindurch täglich gewechselt war, folgte eine Extraktion mit Aether. Das im Vacuum getrocknete Pulver wird mit Wasser 1—2 Tage im Eisschrank extrahiert, der wässrige Extrakt wiederum mit Alkohol gefällt. Es resultiert auf diese Weise eine bei den einzelnen Organen sehr wechselnde Menge von Substanz, welche im allgemeinen in geringerem oder stärkerem Grade die bereits bekannten antihämolytischen Wirkungen entfaltet, worauf hier nicht näher eingegangen sei.

1) Sitzungsbericht des X. Kongresses für innere Medizin. Leipzig 1892. — 2) Münchener medizinische Wochenschrift 1901, No. 31. — 3) *ibid.* 1904, No. 36. — 4) Berliner klinische Wochenschrift 1902, No. 37.

Sehr merkwürdige Resultate ergaben sich aber bei der Untersuchung des Pancreas. Zur Verwendung kam eine stets frisch bereitete 5%ige Lösung des Pancreaspulvers (P. E.), welche in abfallenden Mengen zunächst 1 Stunde bei 37° auf das Komplement einwirkte, worauf der Ambozeptor und die entsprechende Blutart hinzugefügt wurden (s. Tabelle I). Eine

Tabelle I.

L. c. des Ambozeptors = 0,0015 ccm.

P. E. 5%	Meerschwein-Serum	Hammelblut 5%	+ 0,005 Ambozeptor	+ 0,0015 Ambozeptor
1	0,1	1 ccm	komplett	komplett
0,5	"	"	komplett	komplett
0,25	"	"	komplett	komplett
0,125	"	"	komplett	komplett
0,062	"	"	0	0
0,031	"	"	komplett	komplett
—	"	"	komplett	komplett

3 Stunden bei 37°, dann 24 Stunden im Eisschrank.

Hemmung der Hämolyse trat also nur bei einer ganz bestimmten Menge des Extrakts auf, während bei Verwendung größerer Mengen Hämolyse erfolgte.

Es galt nun, dieses eigentümliche Phänomen zu erklären. Ich dachte zunächst daran, daß der Extrakt allein hämolytisch wirken könnte, erhielt jedoch ein negatives Resultat. Auch die Annahme, daß das Pancreaspulver ein Komplement für den Ambozeptor des Hammelkaninchensersums enthalten könnte, erwies sich als unrichtig. Dagegen zeigte es sich, daß die Hämolyse ganz in der gleichen Weise eintritt, wenn Hammelblut, Pancreasextrakt und Meerschweinserum gemischt werden (s. Tabelle II).

Tabelle II.

P. E. 5%	Meerschwein-Serum	Hammelblut 5%	
0,5	0,1 ccm	1 ccm	komplett
0,25	"	"	komplett
0,125	"	"	komplett
0,062	"	"	komplett
0,031	"	"	0
0,016	"	"	wenig
—	"	"	Spürchen

Es ergibt sich also, daß die Bauchspeicheldrüse einen Stoff enthält, welcher an sich Hammelblut nicht löst, durch Meerschweinserum hingegen zu einem Hämolysin komplettiert wird. Die weitere Untersuchung lehrte nun, daß auch die andern untersuchten Blutarten, Hundeblut, Meerschweinblut, Kaninchenblut gelöst wurden, vor allem aber auch Rinderblutkörperchen. Damit war der Nachweis eines autolytischen komplexen Hämolysins erbracht.

Die weitere Aufgabe war es nun, festzustellen, wie weit die Bestandteile des Hämolysins in ihren Eigenschaften mit denen der Ambozeptoren und Komplemente übereinstimmen.

**A. Die Eigenschaften des Pancreasextraktes.**

Zunächst war die wichtige Frage zu entscheiden, ob der wirksame Stoff des Pancreasextraktes von den Blutkörperchen gebunden wird. Zu diesem Zweck wurde 1 ccm Rinderblut 5% mit 0,25 ccm des Extraktes (Vol. 2 ccm) für 2½ Stunden in den Brutschrank gestellt. Nach dieser Zeit wurde abzentrifugiert, der Bodensatz mit Kochsalzlösung gewaschen und mit 0,1 ccm Meerschweinchensserum versetzt. Es erfolgte nach etwa zwei Stunden Hämolyse, während die Kontrolle ohne Komplement um diese Zeit keine Spur von Lösung zeigte.<sup>1)</sup> Die gleichen Resultate erhielt ich, wenn die Bindung bei 0° erfolgte.

Dementsprechend ließ sich auch ein Verlust an wirksamer

<sup>1)</sup> In anderen Präparaten zeigte sich ein etwas abweichendes Verhalten. Während die Komplettierung bei gleichzeitiger Mischung aller Komponenten noch gut erfolgt, ist es nicht mehr möglich, die vorher mit dem Pancreasextrakt sensibilisierten Blutkörperchen durch Meerschweinserum aufzulösen. Dagegen lösen sich nun die Blutkörperchen — allerdings erst nach 24 Stunden — in Kochsalzlösung auch ohne Komplement auf. Diese Lösung tritt nur bei gewaschenen Blutkörperchen auf, die geringsten Mengen freien Extraktes hemmen die Hämolyse. Auf diese merkwürdigen Erscheinungen sowie auf die wichtige Frage nach der Spezifität des Hämolysins für verschiedene Blutarten werde ich in einer folgenden Mitteilung eingehen.

Substanz in dem mit Rinderblut behandelten Pancreasextrakt nachweisen.

Versuch: 2,5 ccm Pancreasextrakt (5%) + 2 ccm NaCl 0,85% + 2,5 ccm gewaschenes konzentrisches Rinderblut 2½ Stunden bei 37°, über Nacht im Eisschrank. Als Kontrolle wird die gleiche Lösung ohne Blut in derselben Weise behandelt. Nach dieser Zeit werden die Röhrchen zentrifugiert und die Abgüsse geprüft (s. Tabelle III).

Tabelle III.

Abguß	Meerschwein-Serum	Rinderblut 3%	Abguß			Kontrolle		
			¾ Std.	2 Std.	20 Std.	¾ Std.	2 Std.	20 Std.
1	0,05 ccm	1 ccm	0	wenig	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.
0,5	"	"	0	0	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.
0,25	"	"	0	0	0	0	0	0
0,125	"	"	0	0	0	0	0	0
0,062	"	"	0	0	0	0	0	0
0,031	"	"	0	0	0	0	0	0
0,016	"	"	0	0	0	0	0	0
0,008	"	"	0	0	0	0	0	0
—	"	"	0	0	0	0	0	0

Die Röhrchen stehen 3 Stunden bei 37°, 20 Stunden im Eisschrank.

Der Pancreasextrakt verhält sich also ganz wie ein Ambozeptor, indem die wirksame Substanz bei 0° von den Körperchen gebunden wird.

In einer andern Eigenschaft weicht er jedoch erheblich von dem gewöhnlichen Verhalten der Serumambozeptoren ab, indem er in hohem Grade thermolabil ist. Durch ½ stündiges Erwärmen auf 56° wird er fast völlig zerstört, durch eine Temperatur von 45° während 2 Stunden erheblich geschädigt. Es ist deshalb nötig, zu den Versuchen stets frisch bereitete Lösungen zu benutzen, da dieselben auch im Eisschrank schon in wenigen Tagen eine erhebliche Abschwächung ihrer Wirkung erfahren. Wenn nun auch bereits thermolabile Serumambozeptoren beschrieben sind (Sachs),<sup>1)</sup> so weist die außerordentlich leichte Zerstörbarkeit doch auf besondere Verhältnisse hin, worüber weitere Versuche im Gange sind.

**B. Die komplettierende Substanz des Serums.**

Die Sera der einzelnen Tierespezies besitzen ein sehr verschiedenes Komplettierungsvermögen. Ochsen- und Ziegen- serum ist völlig, Meerschwein-, Pferde-, Hühner- und Gänse- serum, von denen letzteres noch in der Menge von 0,0025 ccm mit 0,25 ccm Pancreasextrakt komplette Hämolyse hervorruft. Beim Kaninchens- serum machte ich die eigentümliche Beobachtung, daß kleinere Mengen komplettieren, größere dagegen völlig unwirksam sind.

Um nun über die Natur der komplettierenden Substanz des Serums Aufschluß zu erhalten, wurde untersucht, ob dieselbe wie die Komplemente der Serumhämolyse durch einhalb- stündiges Erwärmen auf 56° zerstört wird. Zu meiner Ueber- raschung fand ich, daß dieser Eingriff das Komplement intakt läßt, daß aber auch Erhitzung auf 100° die komplettierende Substanz nicht zu vernichten vermag. Da es danach sehr unwahrscheinlich war, daß es sich um eine eiweißähnliche Substanz handelte, prüfte ich weiterhin ihre Löslichkeits- verhältnisse und konstatierte, daß sie bei Fällung des Serums durch Alkohol in diesen übergeht und nach Verjagung des Alkohols im Vacuum aus dem Rückstand quantitativ durch Aether aufgenommen wird. Durch Fällung mit Alkohol ließ sich auch aus dem an sich unwirksamen Rinderserum eine komplettierende Substanz gewinnen.<sup>2)</sup>

Es ergibt sich also, daß die komplettierende Sub- stanz des Blutserums eine coctostabile, alkohol- und ätherlösliche Substanz ist, und es lag nach den schönen Untersuchungen von Kyes<sup>3)</sup> über das Schlangengift nichts näher, als an das Lecithin zu denken. Versuche mit dem Lecithin Agfa hatten jedoch ein völlig negatives Ergebnis und auch mit einem nach dem Verfahren von Bergell<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Berliner klinische Wochenschr. 1902, No. 9 u. 10.

<sup>2)</sup> Bei der Fällung des Meerschweinserums mit Alkohol geht bisweilen in diesen eine an sich sehr stark wirkende hämolytische Substanz über. Dieser Befund ist jedoch inkonstant, ohne daß es mir bisher gelungen wäre, den Grund hierfür aufzufinden. Bei andern Seris, z. B. Hammel- serum und Rinderserum wirkt hingegen die alkohollösliche Substanz nur komplettierend, nicht an sich hämolytisch.

<sup>3)</sup> Berliner klinische Wochenschrift 1902, No. 38 u. 39. <sup>4)</sup> *ibid.* 1903, No. 2—4. — 4) Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft 1900, Bd. 2, S. 2584.

mit Hilfe des Cadmiumsalzes gereinigten Präparat erzielte ich keine besseren Resultate, obwohl dasselbe Cobragift in der üblichen Weise aktivierte.<sup>1)</sup> Es wurde nun weiterhin versucht, die Substanzen, welche Cobragift und Pancreasextrakt aktivieren, voneinander zu trennen, bisher jedoch ohne Erfolg. Bei Fällung des im Vacuum eingeengten Alkoholextraktes des Hammelserums mit Aceton bleiben beide Stoffe quantitativ in Lösung, während sie umgekehrt beim Aufnehmen des Rückstandes mit Aceton ungelöst bleiben. Auch andere Lösungsmittel bewirkten keine Trennung.

Von großer Wichtigkeit für die Entscheidung dieser Frage war es nun, daß ich Gelegenheit fand, frischen Pancreasfistelsaft vom Hund zu diesen Untersuchungen heranzuziehen. Der Saft hatte ein geringes proteolytisches Vermögen, war also nicht völlig inaktiv. Seine hämolytischen Fähigkeiten erhellen aus der folgenden Tabelle:

+ 0,05 Meer- schweins Serum.			
Pancreassaft	Rinderblut 4%	3 Stunden	3 Stunden
0,5	1 ccm	komplett	komplett
0,25	"	komplett	0
0,125	"	komplett	0
0,062	"	komplett	0
0,031	"	komplett	0
0,016	"	komplett	0
0,008	"	fast komplett	0
—	"	0	0

Der Pancreasfistelsaft wirkt also an sich nur ganz schwach hämolytisch, wird aber durch Hinzufügen von Serum zu einem kräftigen Hämolytin. Soweit stimmt er in seiner Wirkung mit dem Drüsenextrakt überein. Im Gegensatz zu diesem wird er nun aber in gleicher Weise wie die Schlangengifte auch durch Lecithin aktiviert.

+ 0,25 Pancreas- fistelsaft.			
Lecithin (Agfa)	Rinderblut 4%	2 1/2 Stunden	2 1/2 Stunden
1	1 ccm	komplett	komplett
0,5	"	komplett	0
0,25	"	komplett	0
0,125	"	komplett	0
0,062	"	komplett	0
0,031	"	0	0

Wenn die Darstellung des fertigen Lecithids aus Mangel an Material bisher auch noch nicht möglich war, so läßt sich doch mit Sicherheit annehmen, daß das in der Bauchspeicheldrüse gefundene Hämolytin sich der Gruppe jener interessanten Blutgifte anreicht, welche von Kyes<sup>2)</sup> zuerst im Kobragift, von Morgenroth und Carpi<sup>3)</sup> neuerdings auch im Bienengift gefunden wurden. Es dürfte von großem Interesse sein, daß derartige Hämolytine nicht bloß bei vereinzelten Tierarten in dem nach außen entleerten Sekret besonderer Giftdrüsen zu finden sind, sondern offenbar auch in der ganzen Reihe der Säugetiere gebildet werden, und zwar in einem Organ, dem wir eine wichtige Rolle im Stoffwechsel zuzuschreiben haben. Es ist daher zu hoffen, daß in Zukunft die Lecithide neben der toxikologischen, auch eine physiologische Bedeutung gewinnen werden, um so mehr, als ja auch das körpereigene Blut ihrer zerstörenden Wirkung nicht widersteht.

Welche lipoiden Stoffe des Serums den Drüsenextrakt aktivieren, vermag ich vorläufig nicht anzugeben, möchte jedoch vermuten, daß es sich dabei um eine Verbindung des Lecithins handelt, wie wir sie ja im Jecorin des Serums anzunehmen haben. Von großer Wichtigkeit erscheint es, daß durch die Anwesenheit der in der Drüsensubstanz vorhandenen Stoffe das Hämolytin anscheinend seinen Lecithidcharakter verliert und in seinen Eigenschaften (Bindungsfähigkeit) sich denen der Serumambozeptoren nähert. Ich hoffe, daß weitere, hierüber im Gange befindliche Untersuchungen nicht unwichtige Aufschlüsse über den Mechanismus der Hämolytinwirkung und die Genese der komplexen Hämolytine erbringen werden.

<sup>1)</sup> In andern Präparaten des Pancreasextraktes konnte ich eine ganz geringe Verstärkung der an sich hämolytischen Wirkung des Lecithins konstatieren. Doch ist es mir fraglich, ob es sich dabei um eine wirkliche Komplettierung handelt.

<sup>2)</sup> l. c. — <sup>3)</sup> Berliner klinische Wochenschrift 1906, No. 44.

Eine weitere Frage ist es nun, in welcher Beziehung das von mir gefundene komplexe Hämolytin zu den von Korschun und Morgenroth<sup>4)</sup> in manchen Organen und auch im Pancreas nachgewiesenen hämolytischen Stoffen steht. Die genannten Autoren stellten fest, daß diese Substanzen durch Kochen nicht zerstört werden und in Alkohol löslich sind. Sie sprechen den Organhämolytinen daher überhaupt den Haptincharakter ab. Ich möchte jedoch vermuten, daß Korschun und Morgenroth im Pancreas die alkohollösliche Lipidverbindung des komplexen Hämolytins in den Händen hatten, und werde dazu vor allem durch die folgende Beobachtung veranlaßt. Als ich den Pancreasextrakt durch gekochtes Serum zu aktivieren versuchte, bemerkte ich, daß beim Vermischen beider Flüssigkeiten eine Fällung entstand. Da die Mischung trotzdem hämolytisch wirkte, so untersuchte ich, ob diese Wirkung der Flüssigkeit oder dem Niederschlag zukommt. Das Experiment ergab, daß die Flüssigkeit völlig unwirksam war, während der in Kochsalzlösung suspendierte Niederschlag das Hämolytin quantitativ enthielt. Ganz die gleiche Beobachtung machten nun Korschun und Morgenroth bei ihren Organextrakten. Auch bei diesen enthielt die durch Kochen entstandene Fällung das Hämolytin.

Es ist ferner zu untersuchen, in welcher Beziehung zu meinen Befunden eine sehr interessante Beobachtung von Delezenne<sup>5)</sup> steht, die ich leider bei den Versuchen nicht mehr berücksichtigen konnte, da ich auf sie erst nach Beendigung derselben aufmerksam wurde. Delezenne ließ inaktiven Pancreassaft vom Hunde und Darmsaft aus einer Dünndarmfistel zunächst getrennt auf Kaninchenblut einwirken und konstatierte, daß keine Hämolyse stattfand. Dagegen wurde das Blut aufgelöst, wenn er beide mischte. Bindungsversuche ergaben, daß die wirksame Substanz des Dünndarmsaftes von den Blutkörperchen verankert wird, nicht aber die des Pancreas-saftes. Weitere Versuche werden den vom Verfasser erbrachten Nachweis des Lecithidcharakters des Pancreashämolytins mit den Beobachtungen Delezennes in Einklang zu bringen haben.

### C. Die antihämolytische Substanz.

Ganz kurz möchte ich auf die noch im Gange befindlichen Untersuchungen über die aus Tabelle I ersichtliche Hemmung der spezifischen Hämolyse durch geringere Mengen des Pancreasextraktes eingehen. Diese Hemmung erstreckt sich lediglich auf die Wirkung des Komplementes und nicht auf die des Ambozeptors. Es geht dies daraus hervor, daß die zur Hemmung der Hämolyse notwendige Menge des Extraktes vollständig unabhängig von der Quantität des Ambozeptors ist (s. Tabelle I.), dagegen in direkter Abhängigkeit von der verwandten Komplementmenge steht. Ferner bleibt die Hemmungswirkung vollständig aus, wenn man vor oder nach der Sensibilisierung den Extrakt auf den Ambozeptor einwirken läßt und dann vor dem Komplementzusatz die Zwischenflüssigkeit durch Zentrifugieren entfernt. Die Annahme eines komplementophilen oder cytophilien Antiambozeptors ist daher ausgeschlossen; vielmehr handelt es sich um eine Ablenkung des Komplementes durch den Pancreasextrakt.

Ich glaubte daher, daß neben dem Hämolytin ein Antikomplement in dem Pancreasextrakt vorhanden ist, wurde aber durch weitere Versuche zu dem Schluß gedrängt, daß Antikomplement und Hämolytin offenbar identisch sind. Bei den Absorptionsversuchen mittels Blut zeigte es sich nämlich, daß die hemmende Substanz in dem gleichen Maße verschwindet wie das Hämolytin (s. Tabelle IV), und auch beim Erwärmen auf verschiedene Temperaturen fand stets eine parallele Zerstörung beider Wirkungen statt. Diese paradoxe Tatsache, daß ein und dieselbe Substanz in kleinen Mengen die Hämolyse hemmt, in großen hingegen selbst hämolytisch wirkt, erklärt sich nun, wenn man den zeitlichen Verlauf der Reaktion näher betrachtet. Offenbar wird das hämolytische Komplement auch durch große Mengen des Pancreasextraktes in seiner Wirkung gehemmt; denn nach Verlauf von 1—2 Stunden ist häufig auch bei Gegenwart von viel Pancreasextrakt noch keine Hämolyse eingetreten, während die Kontrolle, welche nur Ambo-

1) l. c. — 2) Compt. rend. de la Soc. de Biolog. Bd. 55, S. 174.

Tabelle IV.

2 ccm Pancreasextrakt 5% + 2 ccm NaCl 0,85% + 2,5 ccm Rinderblut (ccm) 2½ Stunden bei 37°, über Nacht im Eisschrank. Kontrolle: die gleiche Lösung ohne Blut. Dann wird zentrifugiert, der Abguß untersucht.

Abguß	Meer-schwein-Serum	Kaninchen-Immun-serum	Hammel-blut 5%	Abguß	Kontrolle
1	0,05 ccm	0,005 ccm	1 ccm	komplett	komplett
0,5	"	"	"	komplett	komplett
0,25	"	"	"	0	komplett
0,125	"	"	"	0	0
0,062	"	"	"	f. komplett	0
0,031	"	"	"	komplett	komplett
0,016	"	"	"	komplett	komplett
—	"	"	"	komplett	komplett

3 Stunden bis 37°, 20 Stunden im Eisschrank.

zeptor und Komplement enthält, schon viel früher gelöst ist. Erst nach längerer Zeit (1½—2 Stunden) setzt die viel langsamere verlaufende Komplettierung durch die lipoiden Stoffe des Serums ein.

Ich möchte nun noch über einige auffallende Analogien, welche zwischen dem Phänomen der Komplementablenkung durch Pancreasextrakt und durch spezifische Präzipitate bestehen, berichten. Bei Versuchen über die Komplementablenkung, welche ich früher in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Isaack angestellt hatte und bei denen wir als hämolytische Kombination nach der Angabe von Neisser<sup>1)</sup> und Sachs Kaninchen-serum-Hammelblut benutzten, machten wir häufig die Beobachtung, daß kleine Mengen des Antigens nicht nur keine Hemmung, sondern sogar eine starke Beschleunigung und Verstärkung der Hämolyse bewirkten. In diesen Fällen fand auch im Ueberschuß des Antigens stets eine langsam einsetzende Hämolyse statt. Leider war es uns nicht möglich, die Ursachen festzustellen, auf welche dies durchaus nicht konstante Phänomen zurückzuführen ist, und wir konnten den Befund daher nicht weiter verfolgen.

Bei der Hämolyse durch Pancreasextrakt stieß ich nun regelmäßig auf das gleiche Phänomen. Bei Verwendung von Extraktmengen, welche nur wenig unter der hemmenden Dosis liegen, findet häufig eine ganz auffällige Beschleunigung der Hämolyse statt, sodaß das Blut schon nach wenigen Minuten komplett gelöst ist, während die Kontrolle erst nach Verlauf einer Stunde komplette Hämolyse aufweist. Ist in dem Kontrollröhrchen die Hämolyse nur schwach, so kann sie durch kleine Extraktmengen komplett werden. Dieselbe Erscheinung beobachtet man, wenn die zur Komplettierung des Extrakts benutzte Serummenge an sich spurweise hämolytisch wirkt. Daß es sich hier wirklich nur um eine Verstärkung der Hämolyse handelt, geht daraus hervor, daß das Phänomen nie beobachtet wird, wenn zur Komplettierung inaktiviertes Serum verwandt wird oder aber ein Serum, das von derselben Tierart wie die Blutkörperchen stammt.

Bei beiden Arten der Komplementablenkung finden wir also bisweilen die gleiche Erscheinung: bei ganz geringen Mengen Verstärkung der Hämolyse, bei etwas größeren Hemmung, bei noch größeren eine langsam verlaufende Hämolyse. Ich begnüge mich damit, diese Tatsachen mitzuteilen und behalte mir weitere Schlußfolgerungen vor.

**D. Die Giftwirkungen der Pancreasubstanz.**

Die ähnlichen hämolytischen Wirkungen des Pancreas-extraktes und des Schlangengiftes gaben Veranlassung, auch der Wirkung dieses Präparates im Tierkörper näher zu treten. Daß die Substanz der Bauchspeicheldrüse giftig ist, wurde bereits von verschiedenen Autoren, besonders eingehend neuerdings durch von Bergmann jun.<sup>2)</sup> beschrieben; doch ist meines Wissens auf eine ganz auffallende Aehnlichkeit dieser Wirkung mit der einiger Schlangengifte bisher nicht hingewiesen worden. Meine bezüglichen Versuche wurden an weißen Mäusen angestellt und zeigten, daß 0,01 g der Substanz bei subcutaner Injektion in etwa 20 Stunden den Tod herbeiführten. 0,05 g wirkten bereits nach etwa ¾ Stunde tödlich. Der Tod erfolgt unter zunehmender Schwäche oder

Parese der Extremitäten. Der Sektionsbefund ist nun außerordentlich ähnlich dem bei Vergiftung mit Crotalusgift. Wird die Lösung in die Rückenhaut injiziert, so findet man an der Stelle der Injektion die Gewebe sulzig und blutig durchtränkt. Ferner findet man aber die gesamte Unterhaut der Brust und des Bauches von Hämorrhagien durchsetzt. Ganz den gleichen Sektionsbefund ruft eine subcutane Injektion von Crotalusgift hervor. Sehr merkwürdig ist, daß regelmäßig noch vor dem Eintritt der Hämorrhagien ein vollständig symmetrischer kompletter Haarausfall auf der Haut des Bauches und der ventralen Seite der vorderen Extremitäten zu beobachten ist. Durch einfaches Ueberstreichen mit dem Rücken der Pinzette lassen sich die Haare vollständig entfernen und man kann nun durch die zarte Haut hindurch sehr gut das Auftreten der Hämorrhagien beobachten. Diese Wirkung auf die Haare ist bisher meines Wissens beim Schlangengift nicht gefunden worden, und überhaupt nur bei dem Gift einer australischen Pflanze, *Leucena glauca*, bekannt.

Hingegen hat der Pancreasextrakt mit dem Crotalusgift gemeinsam die kurze Inkubationszeit, das hämorrhagische Gift und die giftige Wirkung auf das Nervensystem. Es scheint also, als ob die Paarung von lecithidartigen Hämolysinen und von Giften der beschriebenen Wirkung eine recht allgemein verbreitete Erscheinung ist. Vom klinischen Standpunkte möchte ich hervorheben, daß der Nachweis von Stoffen, die in ihrer Wirkung den Schlangengiften so außerordentlich nahestehen, in den Organen des Körpers, vor allem aber ihre Aktivierbarkeit, für die wichtige Frage nach der Entstehung der Autointoxikationen nicht ohne Interesse ist.

**Zusammenfassung.**

1. Auch in der Reihe der Säugetiere werden dem Schlangen- und Bienengift analoge, durch Lecithin aktivierbare Hämolysine (Lecithide) gebildet. Ein derartiges Lecithid ist im Pancreasfistelsaft enthalten.
2. Die mit Alkohol erschöpfte Drüsensubstanz der Bauchspeicheldrüse enthält ebenfalls ein komplexes Hämolysin. Dieses ist durch Blutserum, sowie durch die Alkohol- und Aetherextrakte des Serums zu komplettieren, aber nicht durch Lecithin.
3. Die wirksame Substanz der Bauchspeicheldrüse verhält sich wie ein Ambozeptor, indem sie von den Blutkörperchen gebunden werden kann; sie unterscheidet sich von den gewöhnlichen Ambozeptoren durch ihre hohe Thermolabilität.
4. Kleine Mengen des Drüsenextraktes bewirken eine Komplementablenkung. Hämolytische und ablenkende Substanz sind anscheinend identisch.
5. Die hämolytische Wirkung richtet sich auch gegen die Blutkörperchen des gleichen Tieres (Autohämolysin).
6. Die Bauchspeicheldrüse enthält ein lähmendes und ein hämorrhagisches Gift, die in ihrer Wirkung dem Crotalusgift sehr ähnlich sind.

1) Berliner klinische Wochenschrift 1906, No. 3.

2) Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie. Bd. 3.