

**Dictionnaire des maladies
éponymiques et des observations
princeps : Donath - Landsteiner
(syndrome de)**

**DONATH, Julius / LANDSTEINER, K. -
Ueber paroxysmale Hämoglobinurie**

*In : Munchener medizinische Wochenschrift (1886),
1904, Vol. 51, pp. 1590-3*

Aus der I. medizinischen Klinik in Wien (Prof. Nothnagel) und dem pathologisch-anatomischen Institut in Wien (Prof. Weichselbaum).

Ueber paroxysmale Hämoglobinurie.

Von Dr. Julius Donath und Dr. Karl Landsteiner.

Zur Erklärung der Pathogenese der paroxysmalen Hämoglobinurie, jener eigentümlichen Erkrankung, bei der es anfallsweise, namentlich unter Einwirkung von Kälte, zu Hämoglobinurie und zur Ausscheidung von Blutfarbstoff durch den Harn kommt, wurde bisher eine Reihe sehr verschiedenartiger Theorien aufgestellt.

Einige ältere Erklärungsversuche lassen die Hämoglobinurie durch Zerstörung der Blutkörperchen in der Niere zustande kommen. Erst seit dem Nachweise einer während der Anfälle bestehenden Hämoglobinämie [Küssner¹⁾] wurde die Ursache der Erkrankung in das Blut verlegt. Die Hämolyse selbst wurde von verschiedenen Faktoren abhängig gemacht. Der ursprünglichen Annahme, dass die Kälte die bei dieser Erkrankung empfindlichen roten Blutkörperchen zerstört (Habersohn²⁾, Murri³⁾, Ehrlich⁴⁾ in seiner ersten Arbeit, Boas⁵⁾, Leube⁶⁾ u. a.) widerspricht die vielfach festgestellte Tatsache (Lichtheim⁷⁾, Ehrlich⁸⁾, Chvostek⁹⁾, Luzzatti und Sorgente¹⁰⁾, Donath¹¹⁾), dass das Blut dieser Kranken in vitro gegen Kälteeinwirkung nicht empfindlicher ist als normales Blut. Es musste darum nach anderen Ursachen des Blutfalles geforscht werden. Natürlich haben die ausgedehnten Studien der letzten Jahre über Blutgifte die Vermutung nahe gelegt, dass diese Erkrankung durch Haemolysin hervorgerufen wird.

Für eine hämolytische Wirkung toxischer Substanzen haben sich u. a. Wiltshire, Hayem¹²⁾ und seine Schüler, Ehrlich¹³⁾, Chiaruttini¹⁴⁾, Luzzatti und Sorgente¹⁵⁾, Burckhardt¹⁶⁾, Tedeschi und Mattiolo¹⁷⁾, Kretz¹⁸⁾ ausgesprochen. Trotz vielfacher Bemühungen ist es aber bisher nicht gelungen, das toxische Agens sicher nachzuweisen, oder eine Versuchsordnung zu finden, die ein Studium des während der Anfälle stattfindenden hämolytischen Prozesses gestatten würde.

Dass bei direkter Mischung von Serum des Hämoglobinurikers aus dem Anfall und aus dem anfallsfreien Intervall mit eigenen und fremden Blutkörperchen und Beobachtung im Brutofen Hämolyse eintritt, wurde von verschiedenen Seiten angegeben. Viola und Chiaruttini teilen mit, dass das Intervallserum ihres Falles eigene und fremde Blutkörperchen löst, Martini fand dieses Lösungsvermögen nur für fremde Blutkörperchen; Kretz konnte in seinem Falle kein stärkeres Lösungsvermögen des Serums aus dem Intervall gegenüber fremden Blutkörperchen nachweisen als bei den anderen geprüften Fällen, dagegen wurden die Blutkörperchen seines Hämoglobinurikers auffallend stark durch fremde Sera gelöst, ebenso auch in vitro durch das eigene. Mattiolo und Tedeschi haben in einem ihrer zwei Fälle eine lösende Wirkung des Anfallsserums auf eigene und fremde Blutkörperchen gefunden, während Luzzatti und Sorgente und ebenso Burckhardt mit dem Stauungserum (gewonnen durch längere Abschneidung des Armes) schwache hämolytische Wirkung für fremde Blutkörperchen fanden. Donath hat in einer grösseren Versuchsreihe an 3 Fällen von Hämoglobinurie (denselben 3 Fällen, an denen die im folgenden mitzuteilenden Untersuchungen

angestellt wurden) diese widersprechenden Angaben nachgeprüft, konnte aber weder im Intervallserum, noch im Anfallsersum eine lytische Wirkung auf die eigenen Blutkörperchen sicher stellen. Bei einzelnen Kombinationen von Hämoglobinurierserum mit fremden Blutkörperchen ergab sich eine schwach lösende Wirkung des Intervallserums für fremde Blutkörperchen, wie sie als sogen. Isolyse auch bei normalen Seris vorkommt, keine Steigerung dieser Wirkung während des Anfalles. Die Blutkörperchen der 3 Fälle von Hämoglobinurie unterschieden sich in ihrem Verhalten gegenüber fremdem menschlichen Serum nicht von anderen menschlichen Blutkörperchen. Zu den gleichen Resultaten gelangt Landsteiner und Leiner (in einer noch nicht publizierten Untersuchung), die ebenfalls weder eine lösende Wirkung des Serums ihres Falles von Hämoglobinurie auf die eigenen oder fremden Blutkörperchen, noch eine stärkere Lösbarkeit der Hämoglobinuriker-Blutkörperchen durch fremde menschliche Sera konstatieren konnte.

Als einzige mit Sicherheit am Blute der meisten dieser Kranken nachweisbare Abnormität musste demnach die von Chvostek⁹⁾ zuerst gefundene grössere mechanische Zerstörbarkeit ihrer Blutkörperchen gelten.

Auf diesen Punkt, sowie auf die Versuche von Kretz¹⁸⁾ soll später noch zurückgekommen werden.

Wir haben uns bei den zu beschreibenden Untersuchungen, die in Verfolgung von Versuchen des einen von uns²¹⁾ ausgeführt wurden, einer Methode bedient, die eine ziemlich weitgehende Analyse des Vorganges der Blutauflösung bei der Hämoglobinurie gestattet. Sie führte zu dem sicheren Ergebnis, dass diese Blutauflösung durch ein Hämolysin verursacht wird.

Der Versuch ist eine einfache Nachahmung der Verhältnisse während des Anfalles in vitro. Nimmt man durch Kaliumoxalat flüssig erhaltenes Blut²²⁾ oder eine Mischung von Serum und Blutkörperchen eines Hämoglobinurikers aus dem anfallsfreien Intervall, so kann man das Blut längere Zeit in der Kälte oder in der Wärme aufbewahren, ohne dass Hämolyse eintritt. Ein ganz anderes Resultat erhält man, wenn man das Oxalatblut oder das mit Blut versetzte Serum zuerst abkühlt und dann in den Brutofen bringt: es tritt bei diesem Versuche, den wir an 3 verschiedenen Hämoglobinurikern (Fall K., Fall N. und Fall R.) ausführten, ganz regelmässig intensive Hämolyse ein²³⁾.

Eine Andeutung dieses Resultates liegt anscheinend in einer Beobachtung von Luzzatti und Sorgente (l. c.) vor, da die Autoren, wie sie ausdrücklich bemerken, keine Bedeutung beilegen. Auch widerspricht ihre Angabe über die Lösbarkeit von Na Cl-Aufschwemmungen von Blutkörperchen bei dieser Anordnung unserer Erfahrung (s. u.).

Als Beispiel seien die folgenden Versuche angeführt:

Oxalatblut von Fall K.

Probe a wird $\frac{1}{2}$ Stunde in Eiswasser gestellt und dann 2 Stunden lang im Brutofen gehalten.

Probe b wird gleichzeitig mit a in den Brutofen gestellt, ohne vorher abgekühlt worden zu sein.

Nach dem Absetzen der Blutkörperchen erscheint die darüber stehende Flüssigkeit in a rubinrot, in b rein gelblich.

Serum von Fall N.

15 Tropfen Serum + 5 Tropfen mit 0,85 Proz. Na Cl-Lösung gewaschener Blutkörperchen (dichte Aufschwemmung).

Probe a und b wie oben behandelt.

Nach dem Absetzen der Blutkörperchen erscheint die darüber stehende Flüssigkeit in a rubinrot, in b rein gelb.

Diese Blutauflösung ist nicht die Folge der Temperaturveränderung als solcher [cf. Boas⁵⁾], denn wenn man aufgeschwemmte gewaschene Blutkörperchen derselben Fälle den gleichen Temperaturveränderungen unterwirft, so tritt nicht die geringste Lösung ein. Man kann sich vielmehr leicht davon überzeugen, dass bei diesem Versuche das Serum eine wichtige

¹⁾ Küssner: Deutsche med. Wochenschr. 1879.
²⁾ Habersohn: Lancet 1870.
³⁾ Murri: Riv. clin. di Bologna 1880—1885.
⁴⁾ Ehrlich: Zeitschr. f. klin. Med. 1881, Bd. 3.
⁵⁾ Boas: Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 32.
⁶⁾ Leube: Sitzungsber. d. physik.-mediz. Gesellsch. Würzburg 1886.
⁷⁾ Lichtheim: Volkmanns Vorträge 1878, No. 134.
⁸⁾ Ehrlich: Charité-Annalen 1885.
⁹⁾ Chvostek: Ueber das Wesen der paroxysmalen Hämoglobinurie. Deuticke, 1894.
¹⁰⁾ Luzzatti u. Sorgente: Arch. f. Kinderheilk. 1901.
¹¹⁾ Donath: Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 52, H. 1—2.
¹²⁾ Hayem: Du sang et de ses alterations, Paris 1889.
¹³⁾ Ehrlich: l. c. und Berl. klin. Wochenschr. 1899.
¹⁴⁾ Chiaruttini: Arch. per la scienze med. XXIV.
¹⁵⁾ Luzzatti u. Sorgente: Arch. f. Kinderheilk., Bd. 32.
¹⁶⁾ Burckhardt: Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 57.
¹⁷⁾ Tedeschi u. Mattiolo: Rif. med. 1903. — Wiener med. Wochenschr. 1904.
¹⁸⁾ Kretz: Wiener klin. Wochenschr. 1903.

²¹⁾ Chvostek: l. c.

²²⁾ Kretz: l. c.

²³⁾ Donath: l. c.

²⁴⁾ Um Oxalatblut zu gewinnen, wurde das Blut direkt aus der Fingerbeere in ein etwa gleiches Volumen einer 0,25 Proz. Lösung von Kal. oxal. in 0,85 Proz. Na Cl-Lösung eintropfen gelassen. Wir verwendeten zu allen unseren Versuchen Blut aus der Fingerbeere.

²⁵⁾ Einige Male erhielten wir geringe Spuren von Lösung bei Abkühlung und Erwärmung auch beim Blut von Nicht-Hämoglobinurischen. Dieser Befund bedarf aber noch bestätigender Untersuchungen.

²⁶⁾ l. c.

Rolle spielt. Es genügt, das zum Versuche verwendete Serum in geringem Masse zu erwärmen, um die Hämolyse aufzuheben.

Oxalatblut von Fall K.

- a) Oxalatblut, ca. 1 ccm;
 b) gleiche Quantität zentrifugiert, Plasma abgehoben, durch 1/2 Stunde auf 45° erwärmt, nach dem Abkühlen mit den abzentrifugierten Blutkörperchen wieder vereinigt;
 c) ebenso behandelt, nur auf 55° erhitzt.
 Alle 3 Proben werden für 1/2 Stunde in Eiswasser, dann 2 Stunden im Brutofen gehalten. Zur Kontrolle wird eine weitere Probe von Oxalatblut durch 3 Stunden im Brutschrank stehen gelassen (Probe d).
 Resultat: Flüssigkeit von a: rubinrot, b: schwach rot, c und d: rein gelb.

Der Versuch zeigt, dass die lösende Wirkung des Serums durch gelindes Erwärmen aufzuheben ist; bei 1/4 stündigem Erwärmen liegt die Temperatur der völligen Inaktivierung für das mit dem gleichen Volumen der Oxalatlösung verdünnte Plasma zwischen 45 und 55°, doch findet schon bei 45° eine beträchtliche Einbusse an Wirksamkeit statt.

Dieses Verhalten entspricht vollkommen dem des thermolabilen Antieles lytischer Sera, so dass die Hämolyse in unserem Versuche als eine sogen. Komplementwirkung anzusehen ist. Zur Bestätigung dient folgendes Experiment:

Oxalatblut von Fall K.

- a) 20 Tropfen Oxalatblut 1/2 Stunde in Eiswasser, dann 2 Stunden bei 37° gehalten;
 b) die gleiche Quantität Oxalatblut, durch 3 Stunden bei 37° gehalten;
 c) das gleiche Volumen Oxalatblut 1/2 Stunde in Eiswasser, kalt abzentrifugiert, Plasma abgehoben und bis zum ursprünglichen Volumen 1 proz. NaCl-Lösung aufgefüllt, dann die Probe für 2 Stunden in den Brutofen;
 d) wie Probe c, nur statt mit NaCl-Lösung mit inaktiviertem Serum (Fall K.) aufgefüllt;
 e) wie Probe c mit Oxalatplasma eines nicht hämoglobinurischen Individuums (J. D. normal) aufgefüllt;
 f) wie e, Plasma von J. K. (normal);
 g) wie e, Plasma von K. B. (Ulc. ventr.).
 Resultat: Flüssigkeit bei a: rubinrot, b: rein gelb, c: farblos, d: rein gelb, e, f, g: rubinrot.

Von den verwendeten Seris wirkte nur eines in sehr geringem Grade direkt isolytisch auf Blut des Falles K.

Es zeigt sich also, dass die mit dem Plasma gemischten abgekühlten Blutkörperchen sich nachher in der Wärme in unverändertem Plasma (resp. Serum) auflösen, nicht in NaCl-Lösung oder inaktiviertem Serum. Wie nebenbei bemerkt sein soll, auch dann nicht, wenn das Serum mit NaCl-Lösung auf das 4-8fache verdünnt würde (Fall K.). Die gemeinschaftliche Abkühlung von Blutkörperchen und Serum (oder Plasma) des Hämoglobinurikers genügt aber, um die Blutkörperchen auch der Lösung durch unverändertes aktives Serum (oder Plasma) anderer Individuen zugänglich zu machen*).

Auch dieses Ergebnis steht in voller Analogie mit den Erscheinungen, die an hämolytischen Seris zu beobachten sind. — Es war so festgestellt, dass der ganze hämolytische Vorgang bei diesem Versuche sich in 2 Phasen abspielt. Der zweite Teil des Vorganges erfolgt in der Wärme und hier kann das Serum des Hämoglobinurikers durch irgend ein anderes menschliches Serum ersetzt werden. Es fragte sich nun, ob dies für den ersten, in der Kälte sich abspielenden Akt ebenfalls zutrifft und ob hier die Anwesenheit der Blutkörperchen oder des Serums (resp. Plasma) des Hämoglobinurikers oder beider notwendig sei.

Die Frage konnte leicht beantwortet werden, indem einerseits abzentrifugierte gewaschene Blutkörperchen der Hämoglobinuriker mit anderen menschlichen Seris und andererseits Proben von Hämoglobinurikerserum mit den Blutkörperchen anderer Menschen zusammengebracht und in der beschriebenen Weise zuerst abgekühlt und dann erwärmt wurden. Der Versuch ergab ein unzweideutiges Resultat.

Versuch: Sera von den 3 Fällen von Hämoglobinurie (Fall K., Fall R., Fall N.) und von 3 nicht hämoglobinurischen Individuen (Ulcus ventr.: B. W.), (Carcinos. periton.: Ch. G.), (Dyspeps. nervosa: A. R.). — Blutkörperchen der 3 Hämoglobinuriker und der anderen Patienten mehrfach mit 0,85 proz. NaCl-Lösung gewaschen in dichter Aufschwemmung. Das Serum wurde bei Zimmertemperatur gewonnen.

* Die Abkühlung des blutkörperchenfreien Plasmas vom Hämoglobinuriker für sich verleiht ihm, wie ein Versuch zeigte, nicht die Eigenschaft, hämolytisch zu wirken, ebensowenig wie die Abkühlung der serumfreien Blutkörperchen dieser Fälle eine leichtere Lösbarkeit verursacht.

Serum	Blutkörperchen 3 Tropfen	Mischung durch 1/2 Stde. bei 50° ge- halten, dann 2 1/2 Stdn. bei 37°	Mischung durch 3 Stdn. bei 37° gehalten
Fall K. (Hämoglobinurik.) 4 Tropfen	Fall K. B. W. Ch. G. A. R.	rubinrot rot rot rot	0 0 0 0
Fall R. (Hämoglobinurik.) 10 Tropfen	Fall R. B. W. Ch. G. A. R.	rubinrot rubinrot rubinrot rubinrot	Spur Rötung Spur " Spur " Spur "
Fall N. (Hämoglobinurik.) 7 Tropfen	Fall N. B. W. Ch. G. A. R.	rubinrot rubinrot rot rubinrot	0 0 0 0
B. W. 6 Tropfen	B. W. Fall R. Fall N. Ch. G.	0 0 0 schwachrot	0 0 0 Spur Rötung deutlich rot
Ch. G. 7 Tropfen	Ch. G. Fall K. Fall N.	0 0 0	0 0 0
A. R. 6 Tropfen	Fall K. Fall N. Fall R. B. W. Ch. G.	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0

Es zeigt sich somit, dass bei dieser Versuchsanordnung Blutkörperchen anderer Individuen von dem Serum der Hämoglobinuriker aufgelöst werden, wenn auch zum Teil in geringerer Masse als deren eigene Blutkörperchen; hingegen lösen sich bei der gleichen Versuchsanordnung die mit fremdem Serum abgekühlten Blutkörperchen der Hämoglobinuriker beim nachherigen Erwärmen nicht (Ser. B. W. hatte gegenüber Körperchen Ch. G. und N. gewöhnliche, durch Abkühlung nicht verstärkte isolytische Wirkung). Es kommt also die den Lösungsvorgang bedingende eigentümliche Beschaffenheit des Hämoglobinurieblutes dem Serum (resp. Plasma) zu, wenn auch die Blutkörperchen leichter lösbar sein können (wie dies deutlich bei unserem Fall K. zutraf). Das Serum (Plasma) des Hämoglobinurikers enthält eine lytische Substanz, die auf eigene und fremde menschliche Blutkörperchen wirkt. Dieses Lysin lässt sich direkt beim Zusammenbringen des Hämoglobinurikerserums mit den eigenen oder fremden Blutkörperchen nicht nachweisen, wohl aber bei Berücksichtigung der Abhängigkeit seiner Wirkung von der Temperatur.

Zur näheren Aufklärung der in der Kälte stattfindenden Reaktion machten wir noch folgende Versuche. Wir nahmen 2 gleiche Portionen Oxalatblut des Hämoglobinurikers K., kühlten die eine 1/2 Stunde in Eiswasser und hielten die andere bei Zimmertemperatur; dann wurden beide Proben zentrifugiert, die erste bei 0°, das Plasma beider abgehoben und vertauscht, die Proben durchgemischt und in den Brutofen gestellt. Bei der Beobachtung nach 2 Stunden wies die Probe, welche die vorher in ihrem eigenen Plasma abgekühlten Blutkörperchen enthielt, sehr starke Hämolyse auf, die andere Probe keine Spur davon. Der Versuch deutet darauf hin, dass die Blutkörperchen in der Kälte eine wirksame Substanz aus dem Plasma aufnehmen und dass nicht etwa die roten Blutkörperchen oder die Leukozyten einen hämolytischen Stoff an das Blutserum abgeben.

Zu dem gleichen Ergebnis führt die folgende Versuchsanordnung: Oxalatblut des Hämoglobinurikers (Fall K. und Fall N.) wird 1/2 Stunde in Eiswasser gekühlt, dann unter Kühlung mit Eiswasser abzentrifugiert und das abgehobene Plasma neuerdings mit Blutkörperchen desselben Individuums versetzt; bei nunmehr vorgenommener Abkühlung des Gemisches und darauffolgender Erwärmung bleibt jede Lösung aus, die sonst unter den gleichen Bedingungen regelmässig eintritt. Das beschriebene Experiment wurde von uns mehrmals mit dem gleichen Erfolge ausgeführt. — Die Erscheinung entspricht der Absorption eines Hämolsins durch die empfindlichen Zellen.

Der an die Zellen gebundene Anteil des Hämolsins kann, wie es oben beschrieben wurde, durch beliebiges aktives Menschenserum zur Wirkung gebracht werden.

Die Analyse unseres Versuches hat uns demnach zu folgendem Ergebnis geführt: Es nehmen bei der Abkühlung mit dem Serum oder Plasma eines Hämoglobininurikers die darin vorhandenen Blutkörperchen, seien es die eigenen oder fremde, Stoffe auf, durch deren Absorption sie die Eigenschaft erhalten, in dem Hämoglobininurikerserum, aber auch in anderem menschlichen Serum sich aufzulösen. Die Auflösung erfolgt mit Hilfe der als Komplement (Alexin, Cytase etc.) bezeichneten Agentien des Serums.

Zur Erklärung dieses Vorganges ist man in der Lage, schon bekannte Phänomene heranzuziehen. Es ist durch die Untersuchungen des einen von uns²³⁾ festgestellt worden, dass Agglutininverbindungen zumeist dissoziierbar sind und dass wirksame Substanzen des Serums, nämlich Agglutinine, bei Herabsetzung der Temperatur in höherem Masse von den Zellen absorbiert werden können. In einem untersuchten Falle, bei den Isoagglutininen, tritt dieses Verhalten dadurch besonders auffällig hervor, dass die Agglutination überhaupt erst bei niedriger Temperatur deutlich wird, während bei Körpertemperatur Agglutinationserscheinungen nicht wahrzunehmen sind.

Es handelt sich bei diesem Vorgang um ein Zurückgehen der Dissoziation mit steigender Temperatur, resp. ein Zurückgehen bei Temperaturerniedrigung, ein Verhalten, für das eine überaus grosse Reihe von Beispielen in verschiedenen Gebieten der Chemie bekannt ist. — Demnach steht nichts im Wege, in der Blüffähigkeit des Hämoglobininurikers einen Stoff anzunehmen, der bei Körpertemperatur nicht oder nur in sehr geringem Grade an die Blutzellen sich bindet, der aber bei herabgesetzter Temperatur sofort ausgiebig von den Blutkörperchen aufgenommen wird. — Zum Zustandekommen der Auflösung der Blutkörperchen ist es offenbar notwendig, dass der Stoff bei der Abkühlung sowohl unter natürlichen Bedingungen als auch in unserem Versuche folgenden Erwärmung nicht wieder von den Blutkörperchen abgegeben wird, und da eine Blutlösung wirklich stattfindet, so lässt sich schliessen, dass eine Umkehrung des Vorganges in der Wärme nicht erfolgt oder doch so langsam, dass inzwischen die thermolabilen lösenden Substanzen des Serums, das sogen. Komplement, an die Verbindung von Blutkörperchen und Gift herantreten und die Zerlegung der Verbindung hindern. Ein solcher Fall wurde von Morgenroth²⁴⁾ beschrieben, der fand, dass die Verbindung zwischen Ambozeptor und Blutkörperchen so lange dissoziierbar ist, als nicht Komplement hinzutritt. — Es wäre aber auch möglich, dass die Verbindung zwischen dem Gift und dem Blutkörperchen einmal gebildet sich nicht wieder zerlegt, dass also der Prozess der Bindung an und für sich nicht oder nicht vollkommen umkehrbar wäre. Für einen solchen Vorgang liegen möglicherweise Beispiele bei den von v. Dungern²⁵⁾ und Sachs²⁶⁾ untersuchten Erscheinungen der Bindung von Diphtheriegift und Tetanolyisin vor. Nach eigenen Untersuchungen von uns kommen auch bei den Agglutininen neben vollkommen spaltbaren Agglutininverbindungen solche vor, die sich nicht oder nur in geringem Masse wieder zerlegen lassen, vermutlich durch Uebergang des wirksamen Stoffes in eine unlösliche Modifikation²⁷⁾.

Es wäre hier ein eigentümliches Verhalten des Lysins zu erwähnen. Als wir Oxalatblut des Hämoglobininurikers 12 Stunden bei 0° aufbewahrten, konnten wir dann durch Einstellen des Blutes in den Brutofen keine Lösung erzielen. Es muss also unter diesen Bedingungen nach der Absorption des Lysins eine weitere Veränderung erfolgt sein; die Erscheinung bedarf noch weiterer Untersuchung.

²³⁾ Landsteiner: Münch. med. Wochenschr. 1902, No. 40, 1903, No. 42. — Landsteiner u. Jagic: Münch. med. Wochenschr. 1903, No. 18.

²⁴⁾ Münch. med. Wochenschr. 1903, No. 2.

²⁵⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1904, 8/9.

²⁶⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1904, No. 10.

²⁷⁾ Vergl. auch Nernst: Zetschr. f. Elektrochem. 1904, No. 22. — Landsteiner u. Jagic: Münch. med. Wochenschr. 1904, No. 27.

Eine naheliegende Frage ist es, ob denn unser Versuch, abgesehen von den Resultaten, die er für die Erkennung der wirksamen Stoffe liefert, auch wirklich als Analogon der Vorgänge anzusehen ist, die bei dem durch Kälte provozierten Hämoglobininurik anfall bei den Kranken stattfinden, und ob es nicht vielleicht nötig ist, ausser den Umständen, die in vitro eine Lösung verursachen, in vivo noch andere Einflüsse als bedeutungsvoll anzunehmen. So wurde an eine Sekretion wirksamer Stoffe von seiten der Gefässe unter dem Einflusse der Kälte gedacht (Ehrlich) oder an mechanische Einflüsse (Chvostek). — Nach unserer Ansicht besteht eine Nötigung für eine solche Annahme nicht; vielmehr scheint das, was im Reagenzglasversuch geschieht, sich ganz ähnlich auch im Körper abspielen zu können. Es ist zunächst klar, dass unser Versuch sich mit dem bekannten Ehrlich'schen Experiment deckt, bei dem der Finger des Hämoglobininurikers abgebeugt, dann für einige Zeit in Eiswasser und hernach in laues Wasser gesteckt wird, da wir bei ähnlichen Temperaturverhältnissen in der gleichen Zeit in vitro Lösung erhielten²⁸⁾. Wir konnten uns öfter überzeugen, dass auch in vitro bei der auf die Abkühlung folgenden Erwärmung Hämolyse rasch erfolgen kann, schon ganz kurze Zeit nach erfolgter Erwärmung auf 37°. (Wir haben die Ablesung immer nach 2—3 stündigem Verweilen im Brutschrank vorgenommen, um auch geringe Grade der Lyse zu erkennen.)

Ein Einwand gegen die Gleichstellung der Verhältnisse bei unserem Versuche und beim Anfall könnte darin gesehen werden, dass unter natürlichen Verhältnissen nicht Abkühlung eines Körperteiles auf 0° vorzukommen pflegt. Mit Rücksicht darauf haben wir die Temperaturgrenze zu bestimmen gesucht, die erreicht werden muss, um in vitro Lösung zu erzielen. Bei Versuchen mit Fall K., in denen Oxalatblut verwendet wurde, die Blüffähigkeit also auf mehr als das Doppelte verdünnt war, erhielten wir den grössten Effekt der Abkühlung, wenn wir die Proben durch ½ Stunde bei 5° C. hielten; in anderen Versuchen (Fall R.), in denen wir Serum verwendeten, erhielten wir auch schon bei einer ½ stündigen Abkühlung auf 10° C. bei der folgenden Erwärmung rubinrotes Serum, während ein zur Kontrolle verwendetes, nur auf Zimmertemperatur gehaltenes, nicht weiter abgekühltes Serum nur eine Spur von Hämolyse hervorrief. Mit den etwas schwächer reagierenden Serumproben der beiden anderen Patienten wurde dieser Versuch mit unverdünntem Serum noch nicht vorgenommen, doch kann man nach dem Versuche mit dem einen Hämoglobininurikerblut schon mit Sicherheit sagen, dass die Abkühlung, die in den peripheren Gefässgebieten der Hämoglobininuriker erfolgen kann²⁹⁾, hinreicht, um Hämolyse zu erzeugen, auch wenn keine anderen Einflüsse stattfinden, als solche, die beim Reagenzglasversuch in Wirksamkeit treten³⁰⁾.

Da bei einer Abkühlung auf 10° C. in dem erwähnten Experiment sehr starke Hämolyse zu beobachten war, so ist es klar, dass diese Temperatur nicht die obere Grenze darstellt und dass in geeigneten Fällen auch bei erheblich höheren Temperaturen noch der beschriebene Mechanismus des Blutzerfalles sich einstellen kann. Bei dem einen Falle (R.) mit der stärksten Wirkung des Serums beobachteten wir auch eine Spur von Lösung, wenn Blutkörperchen, die mit Serum einige Zeit bei Zimmertemperatur vereint gewesen waren, im Serum auf 37° erwärmt wurden; die Lösung, die dabei eintrat, war allerdings im Vergleich zu der bei stärkerer Abkühlung sehr gering. — Dieses Ergebnis erscheint uns zur Aufklärung einiger in der Literatur vorliegender Angaben wichtig. Es schreiben, wie erwähnt, einige Autoren, z. B. Viola und Chiaruttini, Kretz, Mattirole und Tedeschi, dem Serum der Hämoglobininuriker die Fähigkeit zu, die eigenen Blutkörperchen

²⁸⁾ Dass bei diesem Experimente der Temperaturherabsetzung Bedeutung zukommt und nicht, wie Chvostek will, das mechanische Moment der Abschnürung allein ausschlaggebend ist, beweist u. a. der Versuch von Luzzatti und Sorgente, in dem bei Abbindung und gleichzeitiger Erwärmung der Extremität kein Blutzerfall auftritt.

²⁹⁾ In dieser Beziehung ist zu bemerken, dass bei manchen dieser Kranken möglicherweise leicht Gefässkontraktionen auf Kälteeinwirkung hin sich einstellen.

³⁰⁾ Einige neuerdings von uns gemachte Versuche sprechen gegen die Annahme einer Steigerung des Komplementgehaltes des Blutes durch Abkühlung.

in vitro zu lösen. Wir nehmen an, dass es sich bei diesen Beobachtungen um den Effekt wenn auch geringer Abkühlungen vor Einbringung des Blutes in die Wärme gehandelt hat. Herr Professor Kretz hatte die Güte, auf unsere Anfrage uns mitzuteilen, dass wirklich das von ihm in dieser Richtung untersuchte Blut längere Zeit an einem kühlen Ort aufbewahrt worden war. Nach dem Gesagten ist auch bei dem eingangs aufgestellten Satz, dass die Blutkörperchen der Hämoglobinuriker bei einfacher Aufbewahrung in der Wärme sich nicht lösen, der Zusatz anzubringen, dass eben auch schon geringe vorübergehende Abkühlung, wie man sie leicht ohne Absicht vornimmt, genügen kann, um schwache lytische Effekte zu erzielen. Die Differenzen in den Angaben der verschiedenen Autoren werden auch noch dadurch verständlich, dass, wie wir schon mehrfach zu erwähnen Gelegenheit hatten, die Blute der einzelnen Hämoglobinuriker sich nicht ganz gleich verhalten; bei unserem Fall R. löste das Serum am stärksten, bei Fall N. am schwächsten, so dass bei diesen letzteren Versuche mit dem Oxalatblut wegen der Verdünnung des Plasma auf mehr als das Doppelte nicht mehr gelangen.

Andererseits bestehen auch Differenzen in der Beschaffenheit der Blutkörperchen dieser Kranken, die, wie schon früher erwähnt wurde, verschiedentlich mechanisch zerstörbar sind²¹⁾. Sie zeigten sich in dem einen Falle (K.) bei unserer Versuchsordnung erheblich leichter löslich als andere untersuchte menschliche Blutkörperchen.

Eine geringere Resistenz der Blutkörperchen der Hämoglobinuriker gegen mechanische und lösende Einwirkungen, gegenüber normalen Blutkörperchen lässt sich mit der Anwesenheit von lösenden Stoffen im Plasma in Zusammenhang bringen. So wurde schon beobachtet, dass bei der Immunisierung mit Blutgiften gleichzeitig mit dem Auftreten von Immunsustanzen im Serum eine Verminderung der Resistenz der Blutkörperchen gegen das betreffende Gift eintritt und es ist festgestellt, dass durch verschiedene toxische Substanzen verändertes Blut²²⁾ leichter mechanisch und thermisch zerstörbar ist. Es kann demnach die geringere Resistenz der Hämoglobinuriker-Blutkörperchen sehr wohl auf die lange dauernde Beeinflussung durch toxische Substanzen zurückführbar sein.

Mit Untersuchungen über die zunächst aufzuwerfende Frage nach der Herkunft der lösenden Stoffe im Blute der Hämoglobinuriker sind wir beschäftigt, doch sind wir noch nicht in der Lage darüber Aufschlüsse zu geben. Es kommt offenbar die Herkunft aus den Geweben der Kranken selbst, sowie eine exogene Abstammung etwa im Zusammenhang mit überstandenen Infektionskrankheiten (in erster Linie vielleicht mit Syphilis) in Betracht.

Anhangsweise möchten wir darauf hinweisen, dass der hier beschriebene Mechanismus der Hämolyse beim Hämoglobinuriker einen Beleg dafür gibt, dass auch im lebenden Organismus, im nicht geronnenen zirkulierenden Blut, bei unversehrter Gefäßwand, eine Komplementwirkung stattfinden kann. Die Verhältnisse der Hämolyse beim Hämoglobinuriker bestätigen also die Experimente von Gruber²³⁾ über die Wirkung der Komplemente im tierischen Körper. Jedenfalls sind die Verhältnisse, unter denen hier Komplementwirkung stattfindet, nur sehr wenig von den normalen abweichend.

Ergebnisse:

1. Die Hämolyse erfolgt bei der paroxysmalen Hämoglobinurie durch Absorption eines im Serum der Hämoglobinuriker enthaltenen toxischen Körpers bei der Abkühlung des Blutes und darauf folgende Auflösung in der Wärme mit Hilfe eines auch im normalen Serum vorhandenen, leicht durch Wärme zerstörbaren Agens (Komplement).
2. Durch Abkühlung und folgende Erwärmung des Hämoglobinurikerblutes in vitro erhält man ein Paradigma des durch Kälteeinwirkung verursachten Anfalles.
3. Die Blutlösung beim Hämoglobinurieanfall gibt einen neuen Beleg für die Wirksamkeit der Komplemente bei unversehrter Gefäßwand und ungeronnenem Blute.

²¹⁾ Donath: l. c.

²²⁾ Agglutination durch Ricin (Ehrlich: Gesammelte Arbeiten S. 557, 558), durch Serumagglutinine, Kieselsäure (Landsteiner u. Jagic: Münch. med. Wochenschr. 1904, No. 27).

²³⁾ Gruber: Wiener klin. Wochenschr. 1901 und 1903, No. 40, No. 36.

Aus der k. Universitäts-Poliklinik für Hautkrankheiten in Kiel.

Zur Lehre vom Ekzem.*)

Von E. v. Düring.

M. H.! Die Möglichkeit, gleichsam wie im Experiment, in vivo pathologische Prozesse sich vor unseren Augen abspielen zu sehen, verleiht den Erkrankungen der Haut ein eigenartiges Interesse. Die zutage liegenden, häufig in ihrem Entstehen zu beobachtenden Läsionen und die vor unseren Augen sich vollziehenden Veränderungen sind gleichsam die Schriftzüge, aus denen wir den Ablauf der Prozesse ablesen können.

So interessant und lehrreich für unser allgemeines medizinisches Wissen nun auch sicherlich dieses Studium gewesen ist und sein wird — für die Dermatologie selbst als klinische Disziplin lag darin eine grosse Gefahr. Das Produkt der Prozesse — denn dieses sehen wir ja nur — hat zu sehr die klinische Beurteilung beherrscht und diese Anschauungsweise hat Anlass gegeben zu der grossen Konfusion, aus der wir uns gegenwärtig in der Dermatologie herauszuarbeiten suchen.

Ein natürliches Einteilungsprinzip der Krankheiten hat sich an die Aetiologie anzulehnen. Aus der Unmöglichkeit, die auch gegenwärtig noch besteht, für viele pathologische Veränderungen der Haut eine bestimmte oder überhaupt eine Aetiologie zu finden, hat sich in Verbindung mit dem „Augenfälligkeit“ der pathologischen Produkte, der einzelnen klinischen Symptome eine einseitige Beobachtung, eine Ueberschätzung dieser Symptome herausgebildet — man hat die Symptome einer Krankheit für die Krankheit selbst genommen. Ein klassisches Beispiel dafür ist z. B. die Klasse der Erytheme und des Pemphigus. Aehnliches hat sich bei der Aufstellung des Begriffes „Ekzem“ ereignet; hier kommt aber zur Vergrösserung der Verwirrung noch hinzu, dass diese Bezeichnung von dem einen Autor ursprünglich für ganz etwas anderes gewählt ist, als das, was seine Nachfolger später darunter verstanden haben.

So hat sich schliesslich eine derartige Verwirrung ergeben, dass es auch heute nicht möglich ist, eine einheitliche Definition dessen zu geben, was die verschiedenen Autoren als Ekzem bezeichnen.

Es liegen uns nun gegenwärtig zwei erstklassige Monographien vor — von Unna in Mrazeks Handbuch und von Besnier in der Pratique dermatologique, in denen die Ekzemfrage ausgezeichnet behandelt, aber von ganz verschiedenem Standpunkte aus vorgetragen wird.

Ich möchte in den folgenden Zeilen, soweit es im Rahmen eines Vortrags möglich ist, meinen Standpunkt präzisieren.

Zunächst gebe ich einen kurzen historischen Ueberblick über die Geschichte der Bezeichnung „Ekzem“; ich stütze mich dabei im wesentlichen auf Unnas Uebersicht.

Bis zum Ende des 18. Jahrhunderts, bis Willan, wurden unter Ekzem „furunkel- oder karbunkelartige, jedenfalls nicht nüssende oder juckende, sondern heisse, brennende, trockene Eruptionen“ verstanden. Willan endete zu Beginn des 19. Jahrhunderts, wie Unna sich ausdrückt, für den Ekzemegriff Altertum und Mittelalter und gab dem Ekzemegriff eine neue, und zwar die erste klare Definition. Er definierte es als eine Eruption kleiner, nicht kontagiöser, gehäuft stehender Bläschen, welche durch die Absorption der in ihnen enthaltenen Flüssigkeit sich in dünne Plättchen und Krusten verwandeln. Die ganze Beschreibung, die Willan gibt — die ich hier auslassen muss — und besonders die Aetiologie — z. B. Sonnenbrand und Hg — beweisen, dass jener Autor ganz allein die durch bekannte äussere Reizmittel hervorgerufenen traumatischen Hautentzündungen als Ekzeme bezeichnete. Er unterscheidet ein *Eccema solare* (durch Sonnenbrand erzeugt, Hände, Gesicht) und ein *Eccema impetiginodes*, welches neben Bläschen auch Pusteln zeigt und durch blasenziehende Mittel, reizende Pflaster, Brechweinstein, Arsenik, Nucces-anacardii-Oel u. s. f. hervorgebracht wird und endlich das *Eccema rubrum*, die merkwürdigste Varietät, welche, wenn auch nicht ausschliesslich, durch den Reiz des Merkur entsteht.

Beim *Eccema impetiginodes* werden unsere heutigen *Gewerbeekzeme* gestreift; dass er aber im wesentlichen unter dieser Bezeichnung unsere akuten artifiziellen Dermatitis verstanden wissen will, geht daraus hervor, dass er sagt: „Wenn ein Blasenpflaster auf die Herzgrube gelegt wird, verbreitet sich in einigen Fällen ein oft mit erythematösen Pusteln und ent-

* Vortrag, gehalten im Physiologischen Verein in Kiel.