

fahrungen der Immunitätsforschung, aber von einem etwas andern Gesichtspunkte aus bearbeitet worden ist, steht die Aufhellung des Eklampsierätsels unausgesetzt im Vordergrund der medizinischen Probleme.

Schon im Jahre 1901 hatte Weichardt am Schmorl'schen Institut komplementhaltiges, aktives, für Syncytialzelleneiweiß spezifisches Serum, welches von mit Syncytialzellenaufschwemmung behandelten Tieren stammt, verriebenen Syncytialzellen zugesetzt und hierbei Endotoxine gewonnen.<sup>1)</sup> Der später erhobene Einwurf, daß es sich bei diesen Experimenten nicht um cytolytische Vorgänge gehandelt habe, da ein direkter Zerfall der Syncytialzellen im spezifischen Syncytialzellenserum unter dem Mikroskope nicht ohne weiteres hierbei zu beobachten sei, erwies sich bei genauerer Berücksichtigung anderweitiger Erfahrungen als hinfällig. Ist doch mit den neuen Befunden der Komplementablenkung durch ungeformte Eiweiße (Bordet, Neisser, Sachs, Wassermann, Friedberger u. a.) auch der Beweis erbracht worden, daß nicht ausschließlich von geformten Zellen Ambozeptoren und Komplemente gebunden werden, und daß nur hierbei Cytolyse zustande kommt, sondern daß ungeformtes Eiweiß für den cytolytischen Prozeß ebenfalls geeignet ist. Man wird deshalb im übertragenen Sinne auch die Möglichkeit der Cytolyse des ungeformten Eiweißes, also des in den erwähnten Experimenten zerriebenen Syncytialzelleneiweißes, zugeben müssen.

Wegen der Vielgestaltigkeit der hierbei in Betracht kommenden Verhältnisse und besonders, weil die Ergebnisse von Tierversuchen nicht ohne weiteres für die Gattung Homo sapiens verwertbar sind, wären weitere Fortschritte in der Erkenntnis dieser Vorgänge zunächst unwahrscheinlich gewesen, wenn nicht auf einem ganz andern Gebiete, auf dem des Heufiebers — das am Menschen leicht und ohne Schaden des Patienten zu studieren ist — die oben erwähnte Betrachtungsweise sich als fruchtbringend erwiesen und zu sichtlich praktischen Resultaten geführt hätte.

An anderen Orten<sup>2)</sup> ist auf die Aehnlichkeit der Aetiologie der Eklampsie und des Heufiebers hingewiesen. Es unterliegt auch keinem Zweifel, daß das gemeinsame Studium der Bildung spezifischer Gifte aus den verschiedenen Eiweißarten, in diesem Falle also aus Placentar- und Polleneiweiß, so verschiedenartig auch die durch diese Gifte veranlaßten Erkrankungsformen sein mögen, der Erkenntnis bei weitem förderlicher ist, als das isolierte Studium der Einzelkrankheit. Liegen doch bei dem einen pathologischen Prozeß Verhältnisse zutage, die bei dem andern verdeckt sind, und gestattet der nur bei dem einen zu gewinnende Befund Rückschlüsse auf Analogien bei dem andern.

So hatte z. B. Weichardt infolge der durch das Studium der Placentarcytolyse gewonnenen Erfahrungen im Frühjahr 1902 am hygienischen Institute in Hamburg in Vorschlag gebracht, ebenso wie das kurz vorher mit Placentarvereibungen geschehen war, Versuchskaninchen Pollenaufschwemmungen zu injizieren. Das hierbei gewonnene Serum ist allerdings, wie umfangreiche Untersuchungsreihen und praktische Prüfungen<sup>3)</sup> ergaben, kein antitoxisches, sondern ein cytolytisches, wie nach den oben dargelegten Feststellungen nicht anders zu erwarten war: es entstehen Cytolsine, die homologe Eiweißmoleküle auflösen und hierbei giftige Gruppen (Endotoxine) in Freiheit setzen.

Es stellte sich übrigens heraus, daß Fernerstehende die Vielheit derartiger labiler, durch Cytolyse entstehender Gifte leicht übersehen. So wurden z. B. durch chemische Fällungen aus Polleneiweiß wasserlösliche toxische Substanzen gewonnen — das sogenannte Pollentoxin. Doch ergab sich bald, daß das auf diese künstlichen Gifte eingestellte Antitoxin die

1) Moderne Immunitätslehre. Münchener medizinische Wochenschrift 1901, No. 52, und Experimentelle Studien über die Eklampsie. Deutsche medizinische Wochenschrift 1902, No. 35.

2) Zur Kenntnis des Heufieber- und Eklampsieheilserums. Berliner klinische therapeutische Wochenschrift 1903, No. 1. Ueber spezifisches Heufieberserum. Sitzungsberichte der Physikalisch-medizinischen Societät in Erlangen 1905, Bd. 37, S. 209. Serologische Studien auf dem Gebiete der experimentellen Therapie. Stuttgart, Ferd. Enke, 1906. Berliner klinische Wochenschrift 1906, No. 36.

3) Das Heufieber. Von Dr. A. Wolff-Eisner. München, Lehmann, 1906, und VIII. Bericht des Deutschen Heufieberbundes, sowie Berliner klinische Wochenschrift 1906, No. 36.

Aus dem Hygienisch-bakteriologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. Heim) und der Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. Menge) in Erlangen.

## Experimentelle Studien über die Eklampsie.<sup>1)</sup>

Von Priv.-Doz. Dr. W. Weichardt und Dr. W. Piltz, Assistenten der Klinik.

Nachdem von dem einen von uns schon vor Jahren im Anschluß an die Schmorl'schen Untersuchungen durch auf pathologisch-anatomische Befunde gestützte Experimente gezeigt worden war, daß die aus Placentarelementen (Syncytialzellen) entstehenden Gifte (Endotoxine) wohl charakterisierte Wirkungen hervorbringen, und nachdem auch von Veit die Frage der Eklampsieätiologie ebenfalls auf Grund neuerer Er-

1) Der Redaktion eingesandt am 13. September 1906.

Vielheit der bei dem natürlichen Krankheitsprozeß durch das spezifische Lösungsmittel, nämlich durch das komplementhaltige Serum, aus dem Polleneiweiß entstehenden Endotoxine (das echte Heufiebertoxin) nicht absättigt.

Man erlebte von neuem ein Schauspiel, ähnlich dem, welches sich schon einmal abgespielt hat, als nach den ersten Erfolgen der Diphtherieheilserumtherapie manch einer bestrebt war, mit relativ groben chemischen Mitteln aus anderen Infektionserregern, z. B. aus Typhus- oder Choleraabacillen, Toxine zu gewinnen und mittels dieser Heilsera herzustellen. Diese so gewonnenen Toxine des Typhus und der Cholera vermochten zwar bei den Injektionstieren Antitoxinproduktion anzuregen; die gewonnenen Antitoxine waren jedoch nicht auf die beim natürlichen Krankheitsprozeß im Serum der Erkrankten aus den Bacillen entstehenden Endotoxine eingestellt, daher therapeutisch nahezu wertlos. Im Hinblick auf alle diese Verhältnisse glaubten wir bei der Gewinnung von Syncytiotoxinen ganz besondere Vorsicht walten lassen zu müssen.

Auch waren die Ergebnisse neuerer Forschungen hierbei zu berücksichtigen. Zunächst die Feststellung von Liepmann und Bergell über den Gehalt der Placenta an wirksamen Fermenten, ferner Weichardts Auffindung wohlcharakterisierter Antigene nach Erschütterung von Eiweißmolekülen, Antigene, welche bei Versuchstieren Ermüdung und Somnolenz hervorrufen.<sup>1)</sup>

Wir hielten es auch nicht dem jetzigen Stande der Wissenschaft für entsprechend, die dem Körper entnommenen Placenten mit eingreifenden Mitteln zu behandeln. Daß man hierbei wirksame Toxine erhält, ist nach dem oben Ausgeführten selbstverständlich. Aber es ist eben so selbstverständlich, daß diese Toxine mit den Eklampsieanfalle verursachenden Endotoxinen nicht identisch sein können.

Um einen sicheren Weg zur Klärung aller dieser Verhältnisse anzubahnen, schien es vor allem wichtig, ein zuverlässiges, leicht zu beschaffendes, möglichst aseptisches Placentargift herzustellen.

Wir kamen nach mehrfachen Versuchen zu folgendem Verfahren: Die Placenta wird unter aseptischen Kautelen gewonnen, in ihre Arteriae umbilicales werden zwei feine Glaskanülen eingebunden, und durch diese aus einer 2 m über der Placenta stehenden Zehnliterflasche körperwarmer, physiologische Kochsalzlösung durchgespült. Nach zweistündiger Durchspülung zeigen sich viele helle Placentarpartien. Diese werden sofort ausgeschnitten, 50 g davon sorgfältig verrieben, und die gewonnene breiige Syncytialzellenmasse zunächst durch ein Metallsieb, dann durch mehrfache Lagen feiner Gaze gepreßt. Das Filtrat wird dann durch Nachspülen mit physiologischer Kochsalzlösung auf ein Volumen von 30 ccm gebracht. Das so gewonnene Toxin stellt ein nach Wegspülen des normalen antitoxinhaltigen Blutes durch Zerreiben der Syncytialzellen freierendes Endotoxin dar. Ist das Blut allerdings nicht genügend weggespült worden, so ist die Toxizität der Flüssigkeit gering, ebenso auch, wenn etwa das Blut aus der zerkleinerten Syncytialzellenmasse durch Auswaschen beseitigt wurde, denn hierbei werden mit dem Blute auch die Endotoxine weggespült.

Nach einigen Vorversuchen war die Technik soweit vervollkommen, daß, wie weiter unten gezeigt werden wird, recht konstante Resultate mit diesem „Testtoxin“ erhalten wurden.

Zunächst spritzten wir Kaninchen 1–3 ccm der so hergestellten toxischen Lösung in die Ohrvene. Die Tiere verendeten rasch, und zwar stand die Atmung überraschend schnell still, während das Herz noch eine Zeitlang weiter schlug. Da also bei unseren Injektionen in die Ohrvene der Kaninchen ein das Atemzentrum stark beeinflussendes Teilgift besonders in den Vordergrund trat und Immunisierungsversuche überaus erschwerte, injizierten wir unser Syncytiotoxin, um uns mit Vorteil der giftbindenden Eigenschaften von weniger direkt lebenswichtigen Körperzellen, in unserem Falle vor allem der der Leber, zu bedienen, in eine Mesenterialvene.

Es wurde zu diesem Zwecke das Kaninchen mit allen Kautelen der Asepsis laparotomiert und das Testtoxin in eine der größeren Mesenterialvenen injiziert. Man muß sich hierbei einer besonders spitzen Kanüle bedienen und darauf achten, daß die Injektionsflüssigkeit wirklich in die Vene gelangt. Die gelungene Einspritzung ist leicht daran zu erkennen, daß die helle Injektionsflüssigkeit sich eine Strecke weit sichtbar in der Vene weiterbewegt. Die nach dem Herausziehen der Kanüle aus dem Gefäß auftretende geringe Blutung stand stets auf einfache Kompression.

Zunächst wurde beobachtet, daß nach derartigen Injektionen zwei differente Teilgifte der Placentarendotoxine durch ihre Wirkungen charakterisiert worden sind:

Erstens eine Hydrogel bildende Komponente, also ein Blutgerinnung hervorrufendes Gift. Die Wirkung dieses Teilgiftes ist schon in der oben zitierten früheren Veröffentlichung bei der Beschreibung der Wirkung der Endotoxine, die durch Auflösen von Placentarelementen in für Syncytialzellen spezifischem cytolytischen Tiereserum hergestellt worden waren, erwähnt worden. Bei der jetzigen Versuchsanordnung war die Wirkung dieses Blutgerinnung verursachenden Giftes besonders gut zu beobachten.

Man sah, wenn nach eingetretenem Tode, also nach Aufhören der Atmung, sofort der Thorax geöffnet wurde, das noch kräftig weiterschlagende Herz. Der rechte Vorhof und die rechte Herzkammer sowie die venösen Bahnen, von der Injektionsstelle bis zum Herzen hin, waren mit Fermentthromben erfüllt. Größere Mengen Blut von mit 0,5–1 ccm der toxischen Lösung injizierten und verendeten Kaninchen in einem Meßzylinder im Eisschrank aufgehoben, hatten am folgenden Morgen ein Serum mit deutlich gelatinöser Beschaffenheit abgesondert.

Es war also in unserem Syncytiotoxin eine äußerst kräftig wirkende, Hydrogel bildende Komponente vorhanden.

Vergegenwärtigt man sich die von Schmorl<sup>1)</sup> zuerst beschriebenen, pathologisch-anatomischen Veränderungen in Eklampsieleichen und zieht man in Betracht, daß im Verlaufe einer Eklampsie beim Mangel an genügenden Mengen des Antikörpers zwar nicht, wie bei unseren Versuchen auf einmal, sondern nach und nach dieses Hydrogel bildende Teilgift in das Blutgefäßsystem gelangt und an lokalisierten Stellen seine Wirkung entfalten kann, so werden die pathologisch-anatomischen Erscheinungen bei der Eklampsie, die zahlreichen Thrombosierungen und deren Folgezustände erklärlich. Immerhin glauben wir nicht, daß dieses Teilgift das Deletäre unter den Syncytiotoxinen ist. Vielmehr konnte das zweite, oben schon kurz erwähnte, vor allem das Atemzentrum affizierende Teilgift bei unserer Versuchsanordnung als eigentliche Todesursache mit großer Schärfe festgestellt werden:

Injizierten wir geringere Mengen unseres Testtoxins in die Mesenterialvene, so trat die Wirkung der Hydrogel bildenden Komponente nicht besonders in den Vordergrund, dagegen starben die Tiere sehr bald (2–3 Minuten) nach der Injektion unter Atemstillstand und Krämpfen. Das Herz schlug, wie die dann sofort vorgenommene Sektion ergab, ebenfalls noch einige Zeit weiter.

Nach wiederholter Injektion noch geringerer, nicht tödlicher Mengen des Testtoxins in eine Mesenterialvene gelang es uns übrigens, recht beträchtliche Resistenzerhöhung des Injektionstieres gegen die Toxinwirkung zu erzielen, ein Zeichen, daß der Rezeptorenapparat weniger lebenswichtiger Organe tatsächlich auf unser Toxin mit eingestellt ist.

Die so immunisierten Tiere gingen nicht mehr zugrunde, wenn ihnen 1 ccm des Testtoxins, die für unvorbehandelte Kaninchen, wie stete Kontrollversuche ergaben, absolut tödliche Dosis, in eine Mesenterialvene injiziert wurde. Doch lagen sie längere Zeit — nahezu eine Stunde lang — mit verlangsamerter Atmung, teilnahmslos, fast soporös da, erholten sich dann aber rasch und zeigten weiterhin keinerlei pathologische Erscheinungen.

Es schien also bei diesen Tieren das akut deletär wirkende Gift gehemmt worden zu sein, sodaß es nur protrahierte Somnolenz hervorrief, jedoch den Tod nicht schnell herbeiführte. Wie wir weiter unten sehen werden, boten passiv immunisierte Tiere dieselben Erscheinungen dar.

Wir neigen der Ansicht zu, daß es sich bei diesen Prozessen nicht um eine direkte Absättigung des Toxins durch Antitoxin handelt, wie bei den Stoffwechselprodukten der Diphtheriebacillen, sondern daß wir es hier mit der Wirkung eines Hemmungskörpers zu tun haben. Derselbe Hemmungskörper scheint, wie wir an anderer Stelle des weiteren ausgeführt haben, auch bei zahlreichen anderen Prozessen, bei denen Endotoxinwirkung in Frage kommt, eine nicht unerhebliche Rolle zu spielen.

Mit dem künstlich hergestellten Hemmungskörper<sup>2)</sup> wurden nunmehr vor der Injektion Kaninchen passiv immunisiert. Diese

1) Schmorl, Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Puerperaleklampsie. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1893.

2) Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 35.

1) Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 1.

blieben nach Injektion von 1,0 ccm unseres Testtoxins in eine Mesenterialvene am Leben, während sämtliche nicht immunisierte Kontrolltiere nach Injektion der gleichen Menge des Testtoxins nach 2—3 Minuten starben. Und zwar zeigten die passiv immunisierten Tiere genau das Bild der aktiv immunisierten: Die bei nichtimmunisierten Tieren deletär wirkende, in 2—3 Minuten den Tod herbeiführende Komponente war also ebenfalls gehemmt, ihre schnelle Wirkung in eine länger dauernde, nicht deletäre Wirkung verwandelt. Die immunisierten Tiere lagen nach der Injektion etwa eine Stunde hindurch unter verlangsamter Atmung soporös da, erholten sich dann aber und zeigten weiterhin keinerlei pathologische Erscheinungen.

Aus diesen so günstig verlaufenden Tierversuchen weitere therapeutische Folgerungen zu ziehen, ist natürlich sehr verlockend; denn der neue Hemmungskörper, der sich bei allen bisherigen Versuchen am Menschen stets als vollkommen unschädlich erwiesen hat, ist leicht dialysabel, dringt daher, per os genommen, schnell und unzersetzt in den Blutkreislauf. Es wäre auch ein leichtes, ihn versuchsweise anzuwenden, wenn zurzeit die Möglichkeit bestände, Eklampsiekandidatinnen schon vor Ausbruch der Anfälle bestimmt zu erkennen. Solange das nicht möglich ist, erscheint ein Versuch der prophylaktischen Anwendung des Hemmungskörpers zwar nicht absolut undurchführbar, aber doch recht problematisch, denn das Mittel müßte einer großen Anzahl gravider Frauen, unter denen ja laut der Statistik stets ein gewisser Prozentsatz Eklampischer sich befindet, während der letzten Schwangerschaftsmonate öfter gegeben werden.

Das gänzliche Verschwinden oder eine Verminderung der Zahl der sonst beobachteten Fälle von Eklampsie könnte dann als Bestätigung unserer theoretischen und durch den Tierversuch erhärteten Schlußfolgerungen gelten, daß nämlich die Eklampsie veranlaßt wird durch toxische Substanzen, welche durch Cytolyse in die Blutbahn gelangender Placentarbestandteile gebildet werden, bei Frauen, in deren Blute antiendotoxische oder hemmende Bestandteile in genügender Menge nicht vorhanden sind.