

(Aus dem Krebsinstitut, Madrid.)

Über Anämie bei Pellagra.

Nachweis des Castle-Prinzips des Magensaftes bei Pellagra
mittels der sogenannten Ratten-Reticulocyten-Reaktion.

Von

Dr. med. J. M. Ortiz-Picón.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 30. Mai 1939.)

Während der zweiten Hälfte des spanischen Bürgerkrieges wurde in Madrid eine außerordentlich große Anzahl von Pellagrafällen beobachtet, was auf die schrecklich ungenügende Rationierung der Lebensmittel, die an die Zivilbevölkerung zur Verteilung gelangten, zurückzuführen ist. Im Jahre 1938, unter Hunger und Not, wurden im Institute für Ernährungskunde mehr als 300 Pellagrafälle registriert. Unter Ausnützung dieser mir gebotenen Gelegenheit unternahm ich vorstehende Arbeit*.

In Fällen von vorgeschrittener Pellagra beobachteten wir eine ausgesprochene Anämie; außerdem andere Symptome; z. B. Glossitis, schwere Durchfälle und gastrische Störungen (ausgesprochene Hypoazidose und meistens komplette Achylie), Symptome, welche den bei perniziöser Anämie auftretenden auffallend ähnlich sind. Deshalb erschien es uns von Interesse, die Möglichkeit einer pathogenetischen Analogie der Blutarmut unserer Pellagrafälle mit der Perniciosa in Betracht zu ziehen, und zu diesem Zwecke die Fähigkeit der Bildung des anti-anämischen Stoffes bzw. des Castle-Prinzips im Organismus von Pellagra-kranken zu untersuchen.

Die bekannten und wertvollen Untersuchungen von Castle und seinen Mitarbeitern¹ tragen dazu bei, uns nicht nur genaue Kenntnisse über die Pathogenese der Anämie zu vermitteln, sondern uns auch die therapeutische Wirkung der Frischleber und der Leberextrakte zu erklären. Castle hat nachgewiesen, daß man bei perniziöser Anämie mittels der Anwendung von durch Magensaft normaler Individuen vorverdauten Fleisches ähnliche Wirkungen wie bei Leberzufuhr erzielt. Andererseits wurde bei Perniciosakranken überhaupt kein Effekt beobachtet, wenn man ihnen nur Fleisch oder nur Magensaft verabreichte, oder aber beides zu verschiedener Zeit. Ferner fand Castle, daß das Magensekret von Patienten mit perniziöser Anämie auf Fleisch keine Wirkung ausübt: Das Fleisch, das mit Magensaft von Perniciosakranken behandelt wurde, übt auf die Blutarmut anderer Perniciosakranker keinen Einfluß aus. Infolge dieser Beobachtungen nimmt Castle an,

* Ich führte meine Untersuchungen während der Kriegszeit in Madrid aus. Die Umstände für die wissenschaftliche Arbeit waren wirklich sehr schwierige, da es mir oft am notwendigsten fehlte. Nichtsdestoweniger mit Beständigkeit und dank der uneigennützigsten Unterstützung meiner Kollegen konnte ich arbeiten und führte persönlich alle Experimente und Reticulocytenzählungen aus. Die untersuchten Fälle wurden mir von meinen Kollegen Herrn Dr. F. Gimenez und Dr. J. Cosin aus der Poliklinik des Instituts für Ernährungskunde und Dr. M. Pereda von der Psychiatrischen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses der Provinz Madrid zur Verfügung gestellt, welchen ich hier meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

daß im Magensaft eine Substanz existiert, welche unter normalen Umständen vom Magen abgesondert wird und deren Abwesenheit beim Morbus Biermer den Schwund der Blutkörperchen bei diesen Kranken erklärt. Sich auf diese interessanten Untersuchungsergebnisse stützend, nimmt *Castle* an, daß im Magensekret eine bisher unbekannte Substanz existiere, welche er „intrinsic factor“ nennt und welche wahrscheinlich mit einer anderen in gewissen Lebensmitteln enthaltenen, dem sogenannten „extrinsic factor“ reagiere und so zur Bildung des antianämischen Prinzips (Antiperniciosaprinzip) führe, welches für die normale Erythropoese unumgänglich notwendig ist. Dieses antianämische Prinzip würde in der Leber gespeichert, womit man auch die antianämische Wirkung dieses Organs erklären könne.

Das Fehlen des antianämischen Prinzips könnte man daher der Nichtbildung des „intrinsic factors“ im Magensaft oder dem Nichtvorhandensein des „extrinsic factor“ in den Ernährungsmitteln zuschreiben. Bezüglich der Natur des „extrinsic factor“ scheint nachgewiesen, daß es sich um eine Substanz handelt, welche dem antipellagrösen Vitamin nahesteht*. Der „intrinsic factor“ ist noch unbekannt; einzig wissen wir, daß er hitze-unbeständig ist, daß er von Aceton gelöst wird und von jenen Substanzen nicht angegriffen wird, die die Fermente zerstören.

Die Frage der Gegenwart des „intrinsic factor“ von *Castle* im Magensaft Pellagrakranker wurde meines Wissens bisher nur in einer Arbeit von *Spies*, *Payne* und *Blankenhorn*⁴ aufgeworfen, welche sich nur auf 2 Fälle bezieht. Diese haben den *Castle*-Versuch verwendet. Sie gaben 2 unbehandelten Patienten mit perniziöser Anämie Fleisch, auf welches vorher in vitro bei einer Temperatur von 37° C Magensaft von 2 Pellagrakranken durch ein paar Stunden einwirkte. Die Ergebnisse beider Versuche waren positiv für die Anwesenheit des *Castle*-Prinzips im Magensaft der Pellagrakranken, da bei den Perniciosakranken, nachdem sie während mehrerer Tage besagtes Fleisch einnahmen, die charakteristischen Remissionen vorhanden waren. Nun konnte ich über dieses Thema keine Daten mehr in der Literatur finden; nicht einmal in der so gut belegten Monographie von *Flinker* „Die Pellagra“⁵. Aus diesem Grunde und infolge der kleinen Anzahl der von *Spies*, *Payne* und *Blankenhorn* untersuchten Fälle erlaube ich mir anzunehmen, daß die Veröffentlichung meiner Versuche von gewissem Interesse ist, welche 14 Fälle von Pellagra betreffen und bei welchen ich zur Feststellung des antianämischen Faktors von *Castle* im Magensaft eine von der von den erwähnten Autoren angewandten vollkommen verschiedene Methode benützte, und zwar die sog. Ratten-Reticulocyten-Reaktion.

Die Ratten-Reticulocyten-Reaktion (R.R.R.).

Um die Gegenwart des *Castle*-Prinzips im Magensaft nachzuweisen, habe ich die sogenannte Ratten-Reticulocyten-Reaktion, die von *K. Singer*⁶ im Jahre 1935 vorgeschlagen wurde, angewandt. Wie man weiß, sind die Reticulocyten nicht vollkommen ausgereifte Erythrocyten;

* Durch die neuen Untersuchungen von *Elvehjem*, *Madden*, *Strong* und *Wooley*² und die von *Dann*³ wurde nachgewiesen, daß die Amide der Nicotinsäure mit dem präventiven Faktor der menschlichen Pellagra identisch sind.

ihre Zunahme im strömenden Blut kann als das feinste und sicherste Anzeichen einer reaktiven Hyperfunktion des Knochenmarkes betrachtet werden. Die R.R.R. stützt sich auf die Bewertung und Vergleichung der Anzahl der Reticulocyten im Blute des Versuchstieres *vor* und *nach* der Injektion des zu untersuchenden Magensaftes: Die R.R.R. wird als positiv betrachtet, wenn die Zahl der Reticulocyten ansteigt und als negativ, wenn sie sich nicht merklich verändert. Eine einzige Injektion von wenigen Kubikzentimetern von Magensaft normaler Individuen bewirkt im Versuchstiere einen Anstieg der Reticulocytenzahl; hingegen wird dieses Phänomen nicht beobachtet, wenn der Magensaft von Kranken mit perniziöser Anämie stammt; sie tritt aber auf bei Anwendung von Magensekret von Patienten mit Blutarmut anderer Art (z. B. Magenkrebskranker und Patienten mit achylischer Chloranämie). Nach den Untersuchungen von *Singer* ist eine negative R.R.R. für den Morbus Biermer charakteristisch, was wohl der Abwesenheit des „intrinsic factor“ im Magensekret dieser Kranken zuzuschreiben ist. Denn *Singer* hat in seinen Versuchen auch nachgewiesen, daß, wenn man im normalen Magensaft, welcher den „intrinsic factor“ enthält und welcher daher die Reticulocytenkrise bewirken kann, diesen Faktor durch Erhitzung zerstört (denn er ist thermolabil!), der Magensaft die Fähigkeit verliert, die Vermehrung der Reticulocyten hervorzurufen. Mit anderen Worten, wenn man erhitzten Magensaft injiziert, bekommt man eine negative R.R.R. und verhält sich derselbe wie Magensaft von Perniciösapatienten. Außerdem stimmen die Ergebnisse der R.R.R. nach den Untersuchungen *Singers* mit den schon erwähnten *Castle*-Versuch überein und haben den Vorteil über diese einigermaßen schwierige Untersuchungsmethode — denn nicht immer verfügt man über die notwendigen Patienten mit perniziöser Anämie — hinwegzuhelfen. Die Technik des R.R.R. ist sehr einfach und auch praktischer, da man infolge der Anwendung von kleinen Versuchstieren für den biologischen Test, in der Lage ist, in einer größeren Anzahl von Fällen den *Castleschen* Faktor zu untersuchen.

Technik. In allen meinen untersuchten Fällen wurde der Magensaft morgens im nüchternen Zustande unter Verwendung einer dünnen Sonde ausgehebert, nachdem dem Patienten Histamin injiziert worden war. Der Magensaft wurde filtriert und wenn nötig mit Natriumbicarbonat neutralisiert (was fast nie notwendig war, da in den meisten Fällen keine freie Salzsäure vorhanden war) und dann subcutan am Rücken von 1—3 weißen Ratten von 150—200 g Gewicht, für jeden Fall injiziert. Jedes Tier erhielt nur eine einzige Einspritzung, wobei Mengen von 2—12 cem zur Anwendung kamen.

Das Blut wurde tropfenweise mittels eines kleinen Einschnittes am Schwanz entnommen, und zwar mittels einer für die Leukocytenzählung üblichen Pipette bis 0,1 aufgesaugt und hierauf bis 11 mit einer 0,15%igen Lösung von Brillantkresylblau in physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt. Nachdem die Mischung von Blut und Farbstofflösung über 30 Min. in der Pipette belassen wurde (um auf diese Weise eine supravitale vollkommene Färbung der granulierten Erythrocyten zu erhalten), wurde sie nach Umschütteln in eine Blutzählkammer gebracht, um die Zählung über den Raster zu erleichtern. Die Reticulocytenzählung wurde

unter Immersionsobjektiv ausgeführt und immer 1000 Erythrocyten (500 innerhalb und 500 auf zwei verschiedenen Zonen des Rasters) durchgezählt. Die Anzahl der unter 1000 Erythrocyten angetroffenen Reticuloeyten stellt den Reticuloeytenwert dar. Die Befunde bei Versuchstieren, bei denen große Schwankungen der Reticuloeytenwerte oder bei denen mehr als 30⁰/₀₀ angetroffen wurden, wurden nicht benutzt *. Ich verwandte nur solche Ratten, bei denen durch mehrere Tage stabile Reticuloeytenwerte angetroffen wurden. Nach der Injektion des Magensaftes wurden täglich die Reticuloeytenzählungen durch 5—7 Tage vorgenommen, da der Reticuloeytenanstieg zwischen dem 3.—5. Tag nach der Injektion einzutreten pflegt, sobald es sich um eine positive Reaktion handelt.

Versuchsergebnisse.

Meine Versuche über das *Castle*-Prinzip umfassen 14 Pellagrafälle (9 weibliche und 5 männliche Patienten), sowie 3 normale Individuen zur Kontrolle. In einigen Fällen wies die Analyse des Magensaftes eine ausgesprochene Hypoazidose desselben nach, doch im größten Teile eine absolute Achylie. Einzig in 3 Fällen war freie Salzsäure vorhanden, und in keinem Fall Spuren von Blut. Bezüglich der Blutarmut beobachtete ich keine Anzeichen derselben in 6 Fällen; leichte Anämie mit 3,5—4 Millionen Erythrocyten in 4 Fällen; ziemlich schwere mit 2,5 bis 3,5 Millionen in 3 Fällen und sehr schwere mit 2 Millionen in einem Fall. Der Färbeindex schwankte je nach den Fällen zwischen 1,0 und 1,3. Zwischen dem Grade der Blutarmut und dem der Hypoazidose oder Achylie bei diesen Kranken scheint kein Zusammenhang zu bestehen, was mit den Beobachtungen von *Spies* und *Chinn* ⁷ bei Pellagra-patienten zusammenfällt.

Da sich die klinischen Bilder ziemlich gleichen, teile ich die Patienten (um Wiederholungen zu vermeiden und der Kürze halber) in 3 Gruppen, unter Bezugnahme auf die klinischen Bilder, die für die verschiedenen Phasen dieser Krankheit charakteristisch sind: I. Fälle von beginnender Pellagra; II. Fälle von ausgesprochener Pellagra und III. Fälle von schwerer Pellagra. Die Ergebnisse der Untersuchungen des „intrinsic factor“ des Magensaftes bei jeder dieser Krankengruppen mittels der R.R.R. werden in nachstehenden Tabellen zusammengestellt; zum Schlusse die der Kontrollen.

I. Fälle von beginnender Pellagra.

Patienten mit Asthenie, welche bis zu einem Viertel ihres Körpergewichtes verloren haben; mit Schwindelanfällen und Kältegefühl. Ferner mit pellagrösem Erythem an den Händen und im Gesicht; mit Glossitis; ohne Durchfall oder mit leichten Durchfällen; Hypoazidose des Magensaftes und ohne nachweisbare Blutarmut.

* *Singer* ⁶ gibt für die Ratte einen maximalen Reticuloeytenwert von 14⁰/₀₀ an. Ich habe jedoch häufig höhere Werte angetroffen, die ich als physiologische betrachten will, da die Ratten sich in einem ausgezeichneten Zustande befanden. Vielleicht hat die Qualität der Ernährung (sie bestand aus Hafermehl, hartem Brot und etwas Kuhmilch) und das Klima einen gewissen Einfluß auf die Unterschiede zwischen der von *Singer* und von mir gefundenen Reticuloeytenwerte.

Tabelle 1.

Fälle		Ratte Gewicht in g	Magensaft injizierte Menge in ccm	Reticulocytenwerte am Tage									Ergebnis der R.R.R.
Nr.	Kranken			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	
1	R. S. ♀	180	3	10	12!¹	12	—	4	17	23	20	—	positiv
2	L. M. ♂	170	5	17	15!	15	20	15	22	24	—	—	positiv
3	J. V. ♂	165	5	8	6	—!	11	—	16	21	10	—	positiv
		170	8	30	28	—!	39	—	19	39	26	—	positiv
4	J. F. ♀ (s. Kurve 1)	160	2	17	15	11	—!	18	30	25	19	24	positiv
		190	5	14	17	13	11!	16	23	33	31	19	positiv

II. Fälle von ausgesprochener Pellagra.

Sehr asthenische Patienten. Verlust bis zu einem Drittel ihres Körpergewichtes. Schwindelanfälle, bei einigen Ohrsausen. Intensives Kältegefühl, Gefühllosigkeit und Ameisenkribbeln oder Stiche in Extremitäten. Ausgesprochenes pellagröses Erythem an Händen, Gesicht und teils auch im Halse, an den Füßen und Beinen. Knöchelödem in einigen Fällen. Glossitis, mit Papillenschwund in einigen Fällen. Mehr oder weniger schwere Durchfälle. Ausgesprochene Hypoazidose, in den meisten Fällen komplette Achylie. Ohne Anämie oder leichte Anämie. Bei einigen Fällen Verminderung des Gedächtnisses, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, gereizter Charakter und psychische Störungen.

Tabelle 2.

Fälle		Ratte Gewicht in g	Magensaft injizierte Menge in ccm	Reticulocytenwerte am Tage										Ergebnis der R.R.R.
Nr.	Kranken			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	
5	E. C. ♀ (s. Kurve 2)	155	6	19	19	—!	14	18	20	20	—	—	—	negativ
		170	11	9	17	—!	21	17	35	40	29	—	—	positiv
6	J. C. ♀	170	8	12	16	—!	—	12	21	18	19	—	—	positiv?
		175	12	12	10	—!	—	16	23	15	10	—	—	positiv
7	J. V. ♂ (s. Kurve 3)	140	2	20	25	24	26	—!	23	9	17	15	19	negativ
		150	3	22	18	24	24	—!	20	14	22	33	22	positiv
8	M. L. ♂	160	2	19	15	—!	18	—	26	32	29	—	—	positiv
		160	3	9	10	—!	9	—	22	12	9	—	—	positiv
9	I. P. ♂ (s. Kurve 4)	165	3	17	24	22!	14	—	18	33	31	—	—	positiv
		180	7	15	16	15!	15	—	6	25	31	—	—	positiv
10	I. F. ♀ (s. Kurve 5)	165	3	28	29	23!	28	—	34	26	—	—	—	positiv?
		170	5	21	13	20!	22	—	28	12	—	—	—	positiv
		190	9	—	18	21!	19	—	30	26	26	—	—	positiv

III. Fälle von schwerer Pellagra.

Patienten in schlechtestem Ernährungszustand (kachektische), mit Gewichtsverluste bis über die Hälfte des normalen Körpergewichtes (z. B. Fall 11, fiel von 90 auf 39 kg!, und die Patienten 12, 13 und 14 wogen 40, 27 und 28 kg). Mit Erythem oder pellagrösem Pemphigus an Händen, Hals und Füßen. Knöchelödem (mit Ausnahme Fall 12). Atrophische Zungenschleimhaut mit Papillenschwund. Totale Achylie. Sehr schwere Durchfälle. Schwere Anämie. Ausgesprochene Geistesstörungen: Störungen des Zeit- und Raumbegriffes, Halluzinationen. Geiztheit, psychomotorische Agitation. Bei Fall 14 Selbstmordversuche.

* Das Ausrufungszeichen bezeichnet die Zeit, in dem die Magensaftinjektion gemacht wurde, die in den Kurven dem Pfeil entspricht.

Tabelle 3.

Fälle		Ratten Gewicht in g	Magensaft injizierte Menge in cem	Reticuloeytenwerte am Tage											Ergebnis der R.R.R.
Nr.	Kranken			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	
11	M. C. ♀ (s. Kurve 6)	{ 180 180	2 5	18 8	19 11	12 13	10! 12!	9 20	17 19	21 27	17 20	22 32	16 39	— 34	positiv? positiv
12	A. S. ♀ (s. Kurve 7)	{ 180 210	2 5	13 10	5! 10!	— 19	8 22	9 —	3 4	3 —	— stirbt	— —	— —	14	negativ positiv
13	E. G. ♀	165	2	26	25	25	26	—!	14	20	18	30	21	30	negativ
14	B. B. ♀	{ 170 220	2 5	20 12	30! 13!	20 12	26 19	29 18	19 18	— —	18 18	— —	— —	— —	negativ positiv

Kontrollversuche.

Zu diesem Zweck verwandte ich den Magensaft von 3 normalen Individuen. Derselbe wurde ebenfalls unter den gleichen Umständen wie bei den Pellagra-kranken ausgehebert. In allen 3 Fällen existierte freie Salzsäure, die mit Natriumcarbonat neutralisiert wurde; keine Spuren von Blut. Jeder Magensaft wurde je 2 weißen Ratten in gleicher Menge eingespritzt, einer derselben nach Einkochen durch einige Minuten (um den *Castleschen* Faktor zu zerstören) und in die andere Ratte ohne Erhitzung. In nachstehender Tabelle sind die entsprechenden Reaktionen ersichtlich.

Tabelle 4.

Kontroll-Fälle		Ratten Gewicht in g	Magensaft injizierte Menge in cem	Reticuloeytenwerte am Tage										Ergebnis der R.R.R.
Nr.	Patienten			1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	
K/1	Z. M. ♂	{ 150 150	2 2 (gekocht)	10 9	13 —	10! 8!	2 1	11 2	3 4	5 1	9 9	— —	— —	negativ negativ
K/2	G. O. ♂	{ 150 155	6 6 (gekocht)	15 25	8 26	12 20	10! 19!	7 21	14 26	18 24	27 21	19 18	— —	positiv negativ
K/3	O. P. ♂ (s. Kurve 8)	{ 170 180	10 10 (gekocht)	9 17	10 16	8 17	7 16	8! 14!	16 14	19 18	20 16	13 15	5 12	positiv negativ

Hier möchte ich die Aufmerksamkeit der Leser auf die negativen Reaktionen in den Fällen K 2 und K 3 lenken, die bei jenen Versuchstieren zu verzeichnen waren, die mit gekochtem Magensaft behandelt wurden (d. h. bei denen der „intrinsic factor“ durch Erhitzung zerstört wurde), während bei den nichterhitztem Magensaft (der also diesen Faktor enthielt) die Reticuloeytenvermehrung zu beobachten war. Nichtsdestoweniger hatte der gleiche Versuch im K 1 kein zufriedenstellendes Resultat ergeben, was die Zuverlässigkeit der R.R.R. betrifft.

Besprechung der Ergebnisse.

Um den Wert dieser Ergebnisse einzuschätzen, muß man vor allem den Wert der R.R.R. zum Nachweise der Gegenwart des *Castleschen* Faktors im Magensaft in Betracht ziehen. In dieser Beziehung scheinen die Versuche *Singers* bindende Schlüsse zu geben. Meine eigenen

Ergebnisse scheinen nicht so schlüssig; tatsächlich konnte ich die R.R.R. nur in 3 Fällen von perniziöser Anämie ausführen und erhielt

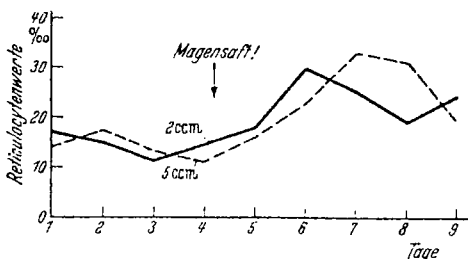


Abb. 1. Fall 4.

vollkommen zufriedenstellend (Kontrolle 2 und 3, Kurve 8), aber in einem anderen Falle (Kontrolle 1), versagte diese Reaktion. Nichts-

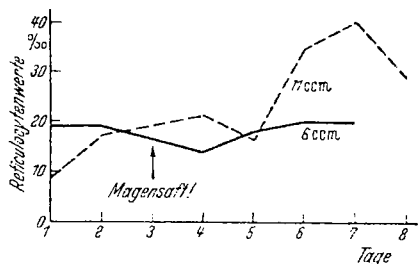


Abb. 2. Fall 5.

destoweniger muß man in Betracht ziehen, daß man der R.R.R. (wie allen biologischen Reaktionen, bei denen verschiedene Komplexe und unbekannte Faktoren eine gewisse Rolle spielen, die zum großen Teile von den Versuchstieren abhängen), keinen absoluten Wert zuschreiben kann. Die R.R.R. besitzt nur einen relativen Wert, den

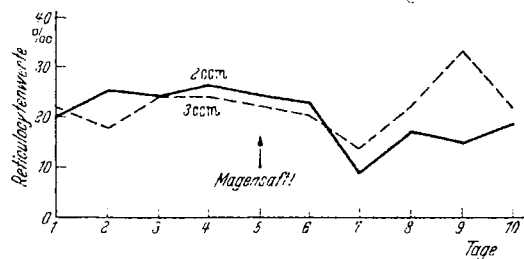


Abb. 3. Fall 7.

man nur durch die Deutung der Ergebnisse von mehreren Versuchen einschätzen darf. Bei solchem Vorgehen ist der R.R.R. doch ein, wenn auch relativer Wert zuzuschreiben. Und bei Pellagra erscheint die R.R.R. klar positiv, wenn wir die Gesamtheit der Versuchsergebnisse in Betracht ziehen. Tatsächlich können wir bei einer großen Anzahl von Ratten, die mit von Pellagrakranken stammendem Magensaft behandelt wurden, eine mehr oder weniger, doch ausgesprochene, Reticulocytenkrise beobachten, die man also als positive Reaktion ansprechen kann: 21 positive Ergebnisse bei 26 angestellten Reaktionen. Einige doppelte und dreifache Versuche, wie in den Fällen 4., 8., 9. und 10 (siehe Kurven 1., 4. und 5.) weisen ganz deutlich nach, daß der Anstieg der Reticulocyten durch die Injektion des Magensaftes hervorgerufen wurde. In anderen Doppel-

in Übereinstimmung mit *Singer* negative Reaktionen in 2 Fällen; aber in einem Fall (doch aber im Remissionszustand der Blutarmut, nach Leberbehandlung!) war das Resultat positiv. Andererseits sind die Ergebnisse der R.R.R. in den 3 angeführten Kontrollfällen in 2 Fällen

vollkommen zufriedenstellend (Kontrolle 2 und 3, Kurve 8), aber in einem anderen Falle (Kontrolle 1), versagte diese Reaktion. Nichtsdestoweniger muß man in Betracht ziehen, daß man der R.R.R. (wie allen biologischen Reaktionen, bei denen verschiedene Komplexe und unbekannte Faktoren eine gewisse Rolle spielen, die zum großen Teile von den Versuchstieren abhängen), keinen absoluten Wert zuschreiben kann. Die R.R.R. besitzt nur einen relativen Wert, den

man nur durch die Deutung der Ergebnisse von mehreren Versuchen einschätzen darf. Bei solchem Vorgehen ist der R.R.R. doch ein, wenn auch relativer Wert zuzuschreiben. Und bei Pellagra erscheint die R.R.R. klar positiv, wenn wir die Gesamtheit der Versuchsergebnisse in Betracht ziehen. Tatsächlich können wir bei einer großen Anzahl von Ratten, die mit von Pellagrakranken stammendem Magensaft behandelt wurden, eine mehr oder weniger, doch ausgesprochene, Reticulocytenkrise beobachten, die man also als positive Reaktion ansprechen kann: 21 positive Ergebnisse bei 26 angestellten Reaktionen. Einige doppelte und dreifache Versuche, wie in den Fällen 4., 8., 9. und 10 (siehe Kurven 1., 4. und 5.) weisen ganz deutlich nach, daß der Anstieg der Reticulocyten durch die Injektion des Magensaftes hervorgerufen wurde. In anderen Doppel-

versuchen wurde der Reticulocytenanstieg nur in einer der 2 injizierten Ratten beobachtet, während bei der anderen keine nachweisbare Ver-

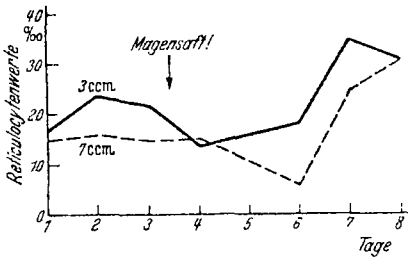


Abb. 4. Fall 9.

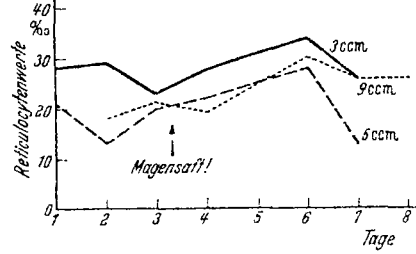


Abb. 5. Fall 10.

mehrung zu verzeichnen war (Fälle 5, 7, 12 und 14; siehe Kurven 2 und 7), oder der Anstieg war sehr schwach (Fälle 6 und 11, Kurve 6). Bei diesen Fällen ist zu bemerken, daß die negative bzw. schwach positive Reaktion immer bei jenem Versuchstier zur Beobachtung kam, welches die kleinere Menge von Magensaft erhielt, während bei dem anderen, welches eine höhere Menge erhielt, immer eine deutliche Reticulocytenkrise zu

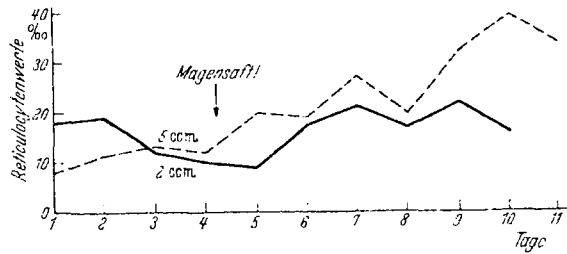


Abb. 6. Fall 11.

verzeichnen war. Das scheint anzudeuten, daß — im Gegensatz zu *Singers* Meinung — die Menge des injizierten Magensaftes nicht ohne Bedeutung für den Ausfall der Reaktion ist und sogar in gewisser Hinsicht die Intensität der Reticulocytenkrise zu beeinflussen scheint. Diese Annahme scheinen sowohl die schon angeführten Fälle als auch jene mit doppelten (Fall 11, Kurve 6) und dreifachen (Fall 10, Kurve 5) Reaktionen zu bekräftigen, bei denen der maximale Anstieg der Reticulocytenwerte

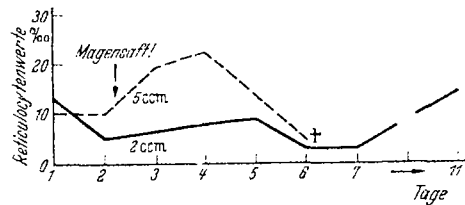


Abb. 7. Fall 12.

eine gewisse Beziehung zur Menge des injizierten Magensaftes zu haben scheint. Bei dem einzigen Fall mit negativem Resultat, in welchem auch mit einem einzigen Versuchstier gearbeitet wurde (Fall 13), kann man annehmen, daß der negative Ausfall der Reaktion vielleicht der ungenügenden Menge des injizierten Magensaftes zugeschrieben werden kann, denn in anderen ebenso schweren Fällen (Fälle 12 und 14), bei denen ebenfalls negative Reaktionen mit der gleichen Magensaftmenge

beobachtet wurden, zeigten sich ziemlich deutliche positive Reaktionen, wenn die Menge des injizierten Magensaftes größer war.

Was die Beziehung der Ergebnisse der R.R.R. zum Grade der Evolution der Pellagrafälle anbetrifft, möchte ich darauf hinweisen, daß die

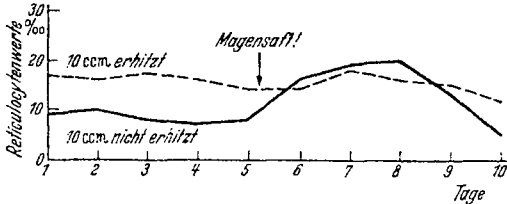


Abb. 8. Kontrolle 3.

größte Proportion von negativen Reaktionen bei den Patienten der Gruppe III zu beobachten ist, bei denen der Reticulocytenanstieg nur bei jenen Ratten zu verzeichnen ist, denen eine größere Menge

von Magensekret injiziert wurde. Das ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß in den schwersten Fällen von Pellagra eine Verminderung des *Castleschen* Prinzips im Magensaft besteht.

Schlußfolgerungen.

1. Die Ratten-Reticulocyten-Reaktion (R.R.R.), die von *K. Singer* zum Nachweis des *Castleschen* antianämischen Prinzips im Magensaft erdacht wurde, gab in der vorwiegenden Mehrzahl der mit von 14 Pellagrakranken stammendem Magensaft angestellten Untersuchungen positive Ergebnisse, womit die Anwesenheit besagten Prinzips bei der Pellagra nachgewiesen erscheint.

2. Die wenigen negativen Ergebnisse der R.R.R. mit dem Magensekret von Pellagrakranken können der jeder biologischen Reaktion eigenen Reihe von Fehlergebnissen zugeschrieben werden, oder darauf zurückzuführen sein, daß vielleicht bei vorgeschrittenen Fällen von Pellagra eine Verminderung des *Castleschen* Prinzips besteht.

3. Die Anämie bei Pellagra ist daher nicht der Abwesenheit des „intrinsic factor“ von *Castle* im Magensekret zuzuschreiben, was bei der perniziösen Anämie der Fall ist. Die Anämie bei der Pellagra könnte wohl auf die Abwesenheit des „extrinsic factor“ oder auf Verdauungsstörungen zurückzuführen sein, welche die Nichtauswertung dieses Faktors für die Bildung des antianämischen Prinzips zur Folge haben.

Literatur.

- ¹ *Castle and Townsend*: Amer. J. med. Sci. 171, 764 (1929). — *Castle and Strauss*: Lancet 2, 111 (1932). — *Castle and Rhoads*: Lancet 1, 1198 (1932). — Amer. J. Path. 9, 813 (1933). — ² *Elvehjem, Madden, Strong and Wooley*: J. amer. chem. Soc. 59, 1767 (1937). — ³ *Dann*: Science (N. Y.) 88, 616 (1937). — ⁴ *Spies, Payne and Blankenhorn*: J. amer. med. Assoc. 100, 140 (1933). — ⁵ *Flinker*: Erg. inn. Med. 49, 522 (1935). — ⁶ *Singer*: Klin. Wsehr. 1935 I, 200. — ⁷ *Spies and Chinn*: J. amer. med. Assoc. 106, 78 (1936).