

(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 vorgesetzter Pellagra beobachteten wir eine ausgesprochene Anämie; außerdem andere Symptome; z. B. Glossitis, schwere Durchfälle, und gastrische Störungen (ausgesprochene Hypoazidose und meistens komplett 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 vorverdautem Fleisch ähnliche Wirkungen wie bei Leberzufuhr erzielt. Andererseits wurde bei Perniosakranken 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 Perniosakranken behandelt wurde, übt auf die Blutarmut anderer Perniosakranker 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 uneigennützigen 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. Pernita 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 so genannten „extrinsic factor“ reagiere und so zur Bildung des antianämischen Prinzipes (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 könnte.

Das Fehlen des antianämischen Prinzipes 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 hitzeunbeständig 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 Pernicioskranken, 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 *Woolley*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 Perniciosa-patienten. 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 — hinwegzu-helfen. 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 1 l 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 Reticulocyten stellt den Reticulocytenwert dar. Die Befunde bei Versuchstieren, bei denen große Schwankungen der Reticulocytenwerte oder bei denen mehr als 30% angetroffen wurden, wurden nicht benutzt*. Ich verwandte nur solche Ratten, bei denen durch mehrere Tage stabile Reticulocytenwerte angetroffen wurden. Nach der Injektion des Magensaftes wurden täglich die Reticulocytenzählungen durch 5—7 Tage vorgenommen, da der Reticulocytanstieg 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. Bezuglich 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 Schluß 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*⁸ gibt für die Ratte einen maximalen Reticulocytenwert von 14% 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 Kuhmireh) und das Klima einen gewissen Einfluß auf die Unterschiede zwischen der von *Singer* und von mir gefundenen Reticulocytenwerte.

Tabelle 1.

Nr.	Fälle Krähen	Ratte Gewicht in g	Magensaft injizierte Menge in ccm	Reticulocytenwerte am Tage									Ergebnis der R.R.R.
				1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	
1	R. S. ♀	180	3	10	12!	12	—	4	17	23	20	—	positiv
2	L. M. ♂	170	5	17	15!	15	20	15	22	24	—	—	positiv
3	J. V. ♂	{ 165 170	{ 5 8	8	6	—!	11	—	16	21	10	—	positiv
4	J. F. ♀	{ 160 (s. Kurve 1) 190	{ 2 5	30	28	—!	39	—	19	39	26	—	positiv
				17	15	11	—!	18	30	25	19	24	positiv
				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 Ohrsäusen. 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 komplett Achylie. Ohne Anämie oder leichte Anämie. Bei einigen Fällen Verminderung des Gedächtnisses, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, gereizter Charakter und psychische Störungen.

Tabelle 2.

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

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

Kontrollversuche.

Zu diesem Zweck verwandte ich den Magensaft von 3 normalen Individuen. Derselbe wurde ebenfalls unter den gleichen Umständen wie bei den Pellagra-kranken ausgehebelt. In allen 3 Fällen existierte freie Salzsäure, die mit Natrium-carbonat 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.

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

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 Reticulocytenvermehrung 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 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

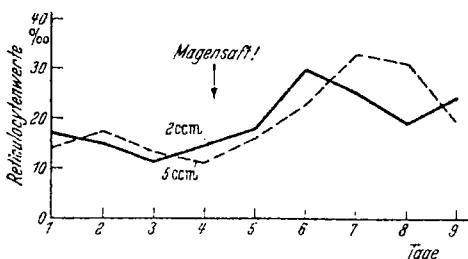


Abb. 1. Fall 4.

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

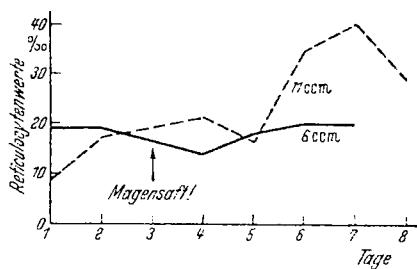


Abb. 2. Fall 5.

man nur durch die Deutung der Ergebnisse von mehreren Versuchen einschätzen darf. Bei solchem Vorgehen ist der R.R.R. doch ein, wenn

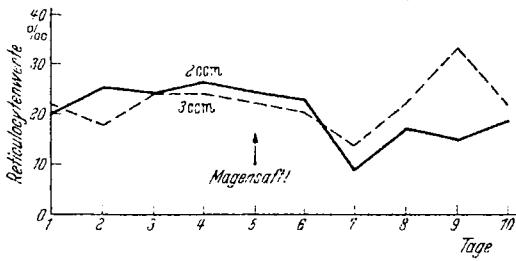


Abb. 3. Fall 7.

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-

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

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

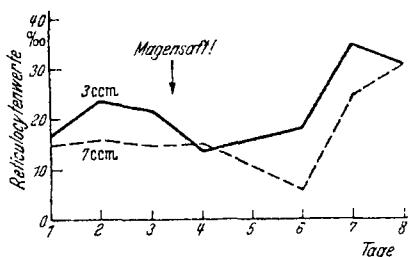


Abb. 4. Fall 9.

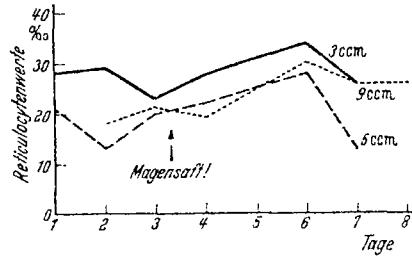


Abb. 5. Fall 10.

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 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

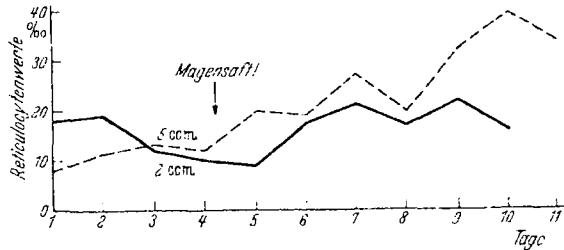


Abb. 6. Fall 11.

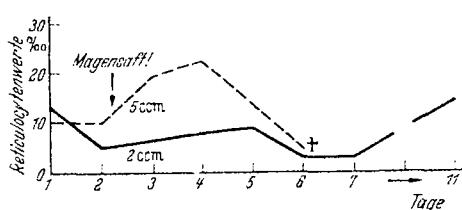


Abb. 7. Fall 12.

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

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

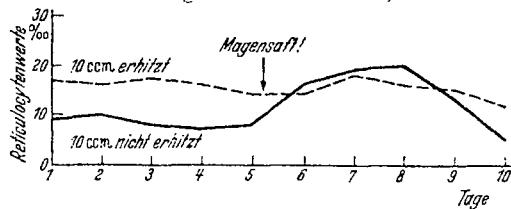


Abb. 8. Kontrolle 3.

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 Pellagra-kranken 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 *Elevjem, 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. Wschr. 1935 I, 200. — ⁷ *Spies and Chinn*: J. amer. med. Assoc. 106, 78 (1936).