

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Kgl. Universität Rom
(Vorstand: Prof. Dr. Pietro Di Mattei).)

Über den Enteramingehalt der menschlichen Milz in normalen und pathologischen Zuständen.

Von

Vittorio Erspamer.

(Eingegangen am 15. August 1942.)

Einleitung.

In früheren Untersuchungen konnte es, sowohl durch chemische¹ wie auch durch biologische Reaktionen² bewiesen werden, daß Acetonextrakte von Magendarmschleimhaut mehrerer Säugetiere ein neues mit dem Namen „Enteramin“ bezeichnetes biogenes Amin enthielten.

Die systematische Aufsuchung der neuen Substanz in einer großen Anzahl verschiedener Organe und Gewebe ist bisher nur in der Milz mit Erfolg gekrönt worden. In Acetonextrakten dieses Organes ist in der Tat der chemische und biologische Nachweis von Enteramin oder, allerwenigstens, von einer „enteraminähnlichen“ Substanz geglückt^{3, 4, 5}.

Auch in den Milzextrakten⁶, wie schon in jenen von Magendarmschleimhaut², erwies sich das Enteramin unter zwei voneinander verschiedenen Formen vorkommend: die eine Form (A-Enteramin) war schon für sich selbst biologisch aktiv, die andere (I-Enteramin) war für sich biologisch inaktiv, konnte aber durch einfache, geeignete Behandlung aktiviert werden.

Unter sämtlichen geprüften Milzen zeigte die des Kaninchens den reichlichsten Enteramingehalt; aus praktischen Gründen haben wir jedoch, in allen unseren Untersuchungen über die neue Substanz, den Vorzug der Rindermilz, welche auch an Enteramin sehr reich ist, gegeben.

Schon im Laufe der früheren Experimente war, unter allem anderen, auch der Acetonextrakt einer menschlichen Milz chemisch und biologisch geprüft worden und auch in demselben hatte man das Vorhandensein einer bescheidenen aber jedoch immer gut schätzbareren Enteraminmenge feststellen können. Dieser erste positive Befund ermutigte zu einer Erweiterung der Versuche und zur Unternehmung eines planmäßigen Studiums über den Enteramingehalt der menschlichen Milz in normalen und in pathologischen Zuständen. Man hätte vielleicht dadurch zur Lösung mehrerer bis jetzt noch offen stehender Fragen beitragen können. Ich erwähne darunter:

a) Die Frage über die Lokalisierung der Substanz in den das Milzgewebe zusammensetzenden Zellsystemen.

b) Die Frage über die Ursprungsbeziehungen zwischen dem Enteramin der Magendarmschleimhaut und der enteraminähnlichen Substanz der Milz. Es handelte sich darum, zu entscheiden, ob es ein Gewebe gäbe, in welchem das Enteramin zu allererst gebildet bzw. gespeichert würde, oder ob Milz und Magendarmschleimhaut in bezug auf ihren Enteramin gehalt voneinander unabhängig zu betrachten wären.

c) Die Frage endlich über die funktionelle Bedeutung des Enteramins. Im Falle der Feststellung hochgradiger und regelmäßiger von bestimmten Krankheitszuständen abhängender Unterschiede im Enteramingehalt der Milz, hätte man überdies den vorliegenden Versuchen vielleicht auch ein nicht unerhebliches Interesse von semiotischen und vom differentialdiagnostischen Gesichtspunkt aus beimesse können.

Material und Technik.

Es wurden im Laufe gegenwärtiger Versuche insgesamt 62 Autopsiemilzen* und 7 Operationsmilzen in Betracht gezogen. Die ersten wurden 20—30 Stunden nach dem Tode mit Aceton behandelt, die zweiten sofort nach der Operation.

Aus der Mittelzone jeder Milz wurde, nach Abwägen des Organs, ein 40—70 g schweres Stück herausgeschnitten. Nach Feinverteilung wurde das Material mit 3 Teilen Aceton versetzt und 3 Tage stehen gelassen. Man filtrierte nachher sämtliche Flüssigkeit, auch die durch Auspressen des Milzbreies gewonnene; man entfernte den Aceton durch Destillation im Vakuum bei 40—45° und die Fette durch Ausschüttlung mit Petroläther. Die wässrige Flüssigkeit wurde danach nochmals im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand, je 20 g frisches Milzgewebe, in 1 ccm dest. Wasser + 2 ccm Alkohol 95% + 7 ccm Aceton aufgenommen. Der Acetonzuß verursachte immer starke Trübung und Bildung eines mehr oder minder reichlichen Niederschlages. Nach 24ständigem Stehen wurde die klare Flüssigkeit filtriert und im Eisschrank aufbewahrt. Portionen des auf diese Weise hergestellten Extraktes (1 ccm = 2 g Milz) wurden gerade vor der Durchführung der biologischen und chemischen Reaktionen zur Trockne verdampft.

Kleine Fragmente mehrerer Autopsiemilzen und sämtlicher Operationsmilzen wurden auch, zur histologischen Kontrolle, in 10% igem Formalin und in *Zenker-Hellyscher* Flüssigkeit fixiert.

Zur biologischen Auswertung des Enteramins der Milzextrakte wurde ausschließlich als Testobjekt der aus Brunsttieren ausgeschnittene atropinisierte Rattenuterus benutzt, welcher in einem kleinen (8 ccm) bei 37° thermoregulierten und mit Luft durchperlten Tyrodebad aufgehängt wurde.

* Sämtliches Autopsiematerial wurde mir von Prof. Dr. *F. Bignami* (Vorstand des Pathologischen Institutes des S. Spirito-Krankenhauses, Rom), dem ich hier meinen besten Dank aussprechen möchte, zur Verfügung gestellt.

Fast alle Extrakte wurden sowohl vor wie auch nach Aktivierung⁶ (10minütige Behandlung bei 100° und bei pH 7) ausgewertet. Es gelingt dadurch nicht nur das aktive Enteramin (A-Enteramin) sondern auch das inaktive Enteramin (I-Enteramin) und das Gesamtenteramin (A-Enteramin + I-Enteramin) zu erfassen.

Die chemische Wertbestimmung des Enteramins der Milzextrakte wurde, lediglich mit knappem Erfolg, durch Anwendung der Diazoreaktion nach der *Gebauer-Fulnegg'schen* Vorschrift, der Jodatreaktion und der Fluoreszenzreaktion durchgeführt.

Sämtliche Milzextrakte wurden chemisch und biologisch gegen den schon in früheren Versuchen² benutzten und beschriebenen Kaninchenmagenextrakt ausgewertet.

Vor der analytischen Darlegung der Versuchsbefunde ist es unentbehrlich, einige Punkte festzusetzen.

a) Die hier in Betracht genommenen Autopsiemilzen sind, wie gesagt, mit Aceton 20—30 Stunden nach dem Tode behandelt worden. Die Leichen waren inzwischen in einem kühlen Raum aufbewahrt worden. Dürfen wir noch, unter solchen Bedingungen, die biologischen und chemischen Bestimmungen als gültig halten, oder müssen wir nicht eher mit Grund befürchten, daß das Enteramin wegen lytischer Vorgänge mehr oder minder schwere Veränderungen erlitten habe, welche die Genauigkeit und die Beachtbarkeit unserer Beobachtungen entkräften?

Zwei Tatsachen lassen uns vermuten, daß im Zeitraume zwischen dem Tode und der Extraktion, der Enteramingehalt unserer Milzen keinen merklichen Veränderungen unterworfen war. Zuerst die Resultate geeigneter auf Rindermilzen durchgeföhrter Experimente (s. Mitt. III.⁴) aus welchen es sich ergeben hat, daß zwischen den aus lebensfrischen Material hergestellten Extrakten und den aus solchem Material hergestellten, das 24 Stunden lang, nach der Tötung des Tieres, bei Zimmertemperatur stehen geblieben ist, nur unbedeutende, 5—10%ige Aktivitätsunterschiede zu finden sind und nur 20%ige, wenn das Milzmaterial vor der Extraktion 48 Stunden stehen geblieben ist. Es konnte weiter bewiesen werden, und nicht nur für Milzen verschiedener Tiere, sondern auch für menschliche Milzen (s. weiter), daß die enteraminaktivierende Fähigkeit des Milzbreies eine ganz spärliche ist. Das schließt natürlich nicht aus, daß, unter gewissen pathologischen Umständen, die Dinge etwas anders verlaufen können, daß z. B. in der Milz Fermente erscheinen können, welche imstande sein könnten das Enteramin sofort nach dem Tode heftig anzugreifen. Man muß jedoch diesbezüglich konstatieren, daß die bei dem Operationsmaterial erhaltenen Ergebnisse den nun vorgeschobenen Vorbehalt weitgehend zu entkräften vermögen.

b) In vorliegender Arbeit haben wir als „normal“ eine Reihe von Autopsiemilzen angesehen, die zum kleinen Teil von gesunden verun-

glückten Individuen stammten, zum großen Teil vor Individuen, die wegen Krankheiten verstorben waren, welche die Milz auf direkte Weise nicht zu beteiligen pflegen (Gehirnhämorrhagie, Magenhämorrhagie, Pneumonie, Embolie).

Alle solchen Organe waren in der Tat in bezug auf Gewicht und auf makro- und mikroskopisches Aussehen vollkommen normal. Als „normal“ darf endlich auch Operationsmilz VII betrachtet werden, welche, unter Weglassung der den oberen Pol einnehmenden Cyste, keine anderen wahrnehmbaren makro- oder mikroskopischen Veränderungen zeigte.

In der soeben begrenzten Milzgruppe wurde dagegen nicht eine kleine Anzahl von Organen eingeschlossen welche, obwohl normal an Aussehen und Gewicht, von Individuen herstammten, die an Diabetes, Urämie, Ikterus und Darmverschluß litten, d. h. an Krankheiten, deren Einfluß auf den Enteramingehalt der Milz mich aus verschiedenen Gründen festzustellen drängte.

Versuchsergebnisse.

1. Biologische Auswertung des Enteramins der Milzextrakte.

In den Tabellen 1—3 sind die Resultate wiedergegeben, welche mit den „normalen Autopsiemilzen“ bzw. mit den „pathologischen Autopsiemilzen“ und mit den „Operationsmilzen“ erhalten worden sind.

Sämtliche Extrakte wurden, wie schon gesagt, gegen einen aus Kaninchenmagenfundusschleimhaut hergestellten Extrakt ausgewertet. Die biologische Aktivität dieses Standardextraktes wurde, wie immer, willkürlich = 100 betrachtet und jene der Milzextrakte prozentual ausgedrückt.

Die prozentualen die Aktivierbarkeit der Extrakte (= inaktives Enteramin) anzeigen Werte sind dagegen logisch aus dem Vergleich der biologischen Aktivität jedes einzelnen Extraktes vor (Aktivität = 100) und nach aktivierender Behandlung entsprungen.

Man darf nicht mit Stillschweigen übergehen, daß die niedrigsten (< 3%) in den Tabellen dargelegten Werte nur den Anspruch einer annähernden Genauigkeit haben. Es konnte nämlich wiederholt beobachtet werden, daß Extrakte der verschiedensten Organe und Gewebe, obwohl enteraminfrei, eine mäßige atypische erregende Wirkung auch auf den atropinisierten Rattenuterus (für die erregende Wirkung auf den atropinisierten Rattendünndarm s. I. Mitt.²) entfalten können, falls sie in größeren Mengen dem Suspensionsbad des Organs zugefügt werden.

Aus den in der Tabelle 1 dargelegten Daten können wir sehen, daß der Enteramingehalt von Acetonextrakten „normaler“ menschlicher Autopsiemilzen im Vergleich zu jenem von Kaninchenmagenschleimhaut-extrakten gewöhnlich ein 5—8%iger ist. In einigen Fällen liegen doch die Werte bedeutend niedriger (3%) oder höher (11—13%). Die Aktivierbarkeit schwankt zwischen 20 und 80%.

Tabelle 1. „Normale“ Autopsiemilzen.

Fall-Nr.	Geschlecht und Alter	Todesursache (Sektionsbefund)	Milzgewicht in g	Biologische Aktivität (Rattenuterus) in %	Aktivierbarkeit in %
1	♂, 68	Gehirnhämmorrhagie	145	11—13	25
2	♂, 38	Magenulcusperforation	170	5	80
3	♂, 54	Arbeitsunfall	155	6,5	40
4	♂, 37	Arbeitsunfall	171	7	30—40
5	♂, 34	Lobäre Pneumonie	160	8	20
6	♂, 23	Tuberkulöse Bronchopneumonie	140	6—7	50
7	♀, 18	Lobäre Pneumonie	160	3	70
8	♂, 53	Gehirnhämmorrhagie	210	5—6	25
9	♂, 50	Postoperative Pneumonie (Magenulcus)	170	7—8	30
10	♂, 62	Gehirnhämmorrhagie	140	6,5	—
11	♀, 28	Tuberkulöse Meningitis	195	3	50

Was den Enteramingehalt (immer pro Gramm frisches Gewebe) der „pathologischen“ Autopsiemilzen (Tabelle 2) und der Operationsmilzen (Tabelle 3) betrifft so sehen wir folgendes:

- a) Die *atrophischen Milzen* (12 Fälle) zeigen in 3 Fällen Werte die als normal angesehen werden müssen, in 8 Fällen übernormale Werte (30% z. B. bei Milz 16) und nur in einem Falle (extreme Kachexie wegen Uteruscarcinom bei einer jungen Frau, Milz 33) unternormale Werte. Die Aktivierbarkeit ist verschieden: 20—90%.
- b) Die *Stauungsmilzen* bieten entweder normale (6 Fälle) oder mehr oder weniger deutlich unternormale Werte (5 Fälle). Die Aktivierbarkeit schwankt zwischen 0 und 40%.
- c) Unternormal sind die Werte des aktiven Enteramins auch bei den 3 *akuten Milztumoren* (2—4,5%), bei den 3 *Leukämiemilzen* (3—4,5%), bei der *Gaucher-Milz* (3%), bei der *Werlhof-Milz* (2,5—3%) und bei der *Hodgkins-Milz* (3—3,5%); und annähernd normal bei der *Banti-Milz* (5%) und bei der *Echinococcus-milz* (5%).
- d) Beim *Milzinfall* ist der nekrotische Herd immer ärmer an Enteramin als die benachbarten normalen Milzzonen. Die Sache ist schon beim hämorrhagischen Infarkt (Milz 31) gut ersichtlich, viel besser doch beim anämischen (Milz 48).
- e) Weder merkwürdige noch eindeutige Resultate hat die Bestimmung des Enteramingehaltes der Milz bei den wenigen von mir in Betracht genommenen Fällen von *Diabetes*, *Uramie*, *Ikterus*, *Anämie* und *Darmokklusion* geliefert. Auch die Aktivierbarkeit ist immer innerhalb der gewöhnlichen Grenzen geblieben.

Beträchtlich (18%) dagegen der Enteramingehalt der *thrombophlebitischen* Operationsmilz II.

Tabelle 2. „Pathologische“ Autopsiemilzen.

Fall-Nr.	Geschlecht und Alter	Pathologisch-anatomische Milzveränderungen und Todesursache	Milzgewicht in g	Biologische Aktivität (Rattenuterus) in %	Aktivierbarkeit in %
1	♀, 52	Chronische Stauungsmilz (dekomprimierter Herzfehler)	270	2,2	35
2	♂, 37	Chronische Stauungsmilz (dekomprimierter Herzfehler)	220	2	20—30
3	♀, 62	Chronische Stauungsmilz (Myokarditis)	180	10	20
4	♂, 61	Chronischer Milztumor bei atrophischer Lebercirrhose	360	4	70
5	♀, 32	Chronische Stauungsmilz (dekomprimierter Herzfehler)	240	4	40
6	♀, 72	Altersatrophie der Milz (Urämie)	70	20	80—90
7	♀, 12	Milzlymphknötchen-Hyperplasie (cerebrospinale Meningitis)	160	13	30—40
8	♂, 32	Milz bei Bluttransfusion (lk. Nephrektomie wegen Nierentuberkul.)	180	11	40—50
9	♀, 68	Altersatrophie der Milz (Uteruscáncer, Bronchopneumonie)	60	13	60—70
10	♀, 42	Leukämiemilz (hämocytoblastische Leukämie)	310	4—5	30—40
11	♂, 7	Akuter Milztumor bei Typhus	110	3,5	—
12	♂, 53	Chronischer Milztumor bei Fettecirrhose der Leber (chronischer Alkoholismus)	350	22—24	20—30
13	♀, 62	Milz bei Urämie	125	12	—
14	♀, 64	Altersatrophie der Milz (Bronchopneumonie)	55	12—13	20—30
15	♂, 35	Akuter Milztumor (Beinphlegmon und Pyämie)	335	4—5	—
16	♂, 72	Altersatrophie der Milz (Bronchopneumonie)	65	30	75
17	♂, 50	Chronischer Milztumor bei atrophischer Lebercirrhose	250	15—17	40—50
18	♀, 44	Chronische Stauungsmilz (dekomprimierter Herzfehler)	230	6	—
19	♀, 82	Milz bei Stauungskiterus	140	16—17	30—40
20	♀, 56	Chronische Stauungsmilz (Myokarditis)	210	5,5	—
21	♀, 13	Milz beim akuten Darmverschluß (Volvulus)	110	20	30
22	♀, 13	Leukämiemilz (hämocytoblastische Leukämie)	475	3—3,5	25—30
23	♂, 75	Septischer Milztumor bei Septikopyämie	230	4	—
24	♀, 88	Altersatrophie der Milz (Bronchopneumonie)	100	6—7	40
25	♀, 81	Chronische Stauungsmilz (Myokarditis)	255	6,5	0
26	♂, 71	Altersatrophie der Milz (Bronchopneumonie)	85	8	—
27	♀, 67	Altersatrophie der Milz (Magen-carcinom)	75	12	60
28	♀, 48	Chronische Stauungsmilz (Herzinsuffizienz, Diabetes)	335	7	0

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Fall-Nr.	Geschlecht und Alter	Pathologisch-anatomische Milzveränderungen und Todesursache	Milzgewicht in g	Biologische Aktivität (Rattenuterus) in %	Aktivierbarkeit in %
28 b		Nebenmilz	0,7	7--8	—
29	♂, 52	Milz bei Magencarcinom mit perniciosaähnlicher Anämie	215	10--11	50
30	♀, 37	Chronische Stauungsmilz (Herzinsuffizienz)	190	3--4	—
31	♀, 25	Hämorrhagischer Infarkt der Milz (Endokarditis, Gehirnembolie)	240	15 (normales Gewebe) 8 20 (nekrotischer Herd)	40
32	♀, 69	Chronische Stauungsmilz (Myokarditis)	205	2,5	—
33	♀, 32	Atrophie der Milz bei Uteruscarcinom mit extremer Kachexie	70	3	—
34	♂, 51	Milz bei primärem (?), großknöötigem Leberkrebs	280	1--1,5	—
35	♂, 50	Milz bei Hernieinklemmung (epigastrische Laparöcele)	185	4--5	40
36	♀, 70	Altersatrophie der Milz (Apoplexie)	75	15--16	70
37	♂, 65	Milztumor mit Perisplenitis chron. hyperplastica bei atrophischer Lebereirrhose	620	4--5	—
38	♀, 32	Chronische Stauungsmilz (Klappenfehler)	320	5--6	—
39	♀, 17	Milz bei Diabetes (Peritonitis)	140	4--5	30
40	♀, 54	Milz beim dynamischen Ikerus	125	3	—
41	♂, 70	Altersatrophie der Milz (Pneumonitis, Marasmus)	29	7	40
42	♂, 43	Milz bei perniziöser Anämie	275	4	80--100
43	♀, 34	Milztumor bei Staphylokokkensepsis	675	3	30--40
44	♀, 72	Altersatrophie der Milz (Bronchopneumonie)	42	5	40
45	♀, 53	Akuter Milztumor bei Typhus	260	2	50--60
46	♀, 65	Altersatrophie der Milz (Perforation des Wurmfortsatzes, Peritonitis)	52	15	35--40
47	♂, 58	Milz bei perniciosaähnlicher Anämie (Magencarcinom)	100	7	10--20
48	♂, 64	Anämischer Milzinfarkt (Pankreascarcinom)	155	6 (normales Gewebe) 1--1,5 (nekrotischer Herd)	30 0
49	♂, 56	Chronischer Milztumor (interstitielle Hepatitis, Diabetes, Gynäkomastie, Fetsucht, Braunfärbung der Haut, Hodenatrophie)	560	3--4	60--70
50	♀, 43	Chronischer Milztumor (hochgradige Fetsucht, Embolie der A. pulmonalis)	330	20--22	30
51	♂, 48	Chronischer Milztumor (Diabetes, Lues, Ruptur von Aorta-Aneurysma)	360	3	50

Tabelle 3. Operationsmilzen.

Fall-Nr.	Geschlecht und Alter	Ursache der Milzentfernung (makro- und mikroskopische Kontrolle)	Milzgewicht in g	Biologische Aktivität (Rattenuterus) in %	Aktivierbarkeit in %
I	♀, 5	Gauchersche Krankheit	510	3	10—20
II	♂, 42	Thrombophlebitische Splenomegalie	560	18	20—30
III	♂, 9	Hodgkinsche Krankheit mit aplastischer Anämie	360	3—3,5	40
IV	♂, 56	Chronische myeloide Leukämie mit Splenothrombophlebitis	2550	4	0
V	♀, 42	Werlhofsche Krankheit	?	2,5—3	20—25
VI	♀, 38	Bantische Krankheit	3100	5	30—40
VII	♀, 32	Echinococcuscyste am oberen Milzpol	270	5	30

f) Auch *Nebenmilzen* enthalten Enteramin. Im Falle 28 b war der Gehalt normal und jenem vollkommen gleich der gleichzeitig studierten Hauptmilz 28.

Ganz verschiedene Schlüsse würden wir offenbar ziehen müssen, wenn wir anstatt des relativen Enteramingehaltes pro Gramm Milz, den Enteramingehalt der ganzen Milz, d. h. den absoluten Enteramingehalt der Milz in Betracht nehmen wollten.

Der relative Reichtum an Enteramin der atrophischen Milz würde sich alsdann verringern oder würde auch verschwinden, die relative Armut der großen leukämischen Milzen, der *Hodgkins*-Milz, der *Banti*-Milz würde sich in bedeutenden Reichtum verwandeln. Und Ähnliches würde auch in mehreren anderen Fällen geschehen.

Die Werte des Gesamtenteramins (A-Enteramin + I-Enteramin) pro Gramm Milz, und die Werte des absoluten Enteramingehaltes der ganzen Milz (Gesamtenteramin pro Gramm \times Milzgewicht, in Gramm angegeben) sind in den Tabellen nicht registriert worden, um solche nicht weiter mit leicht berechenbaren Daten zu komplizieren. Es hat sich übrigens gezeigt, daß die Beziehungen zwischen absolutem Enteramingehalt der Milz und gewissen pathologischen Zuständen des Organs noch problematischer zu sein scheinen als diejenigen, soeben erwähnten, zwischen denselben Zuständen und relativem Gehalt (pro Gramm Milz) an aktivem bzw. inaktivem Enteramin.

2. Colorimetrische Auswertung des Enteramins der Milzextrakte.

Es wurden Versuche mit Hilfe von 3 Farbreaktionen angestellt, indem man als Vergleichsextrakt stets denjenigen von Kaninchenmagenschleimhaut benutzte:

- a) Diazoreaktion nach der *Gebauer-Fulnegg'schen* Vorschrift.
- b) Kaliumjodatreaktion, in leicht saurem Medium.
- c) Fluoreszenzreaktion nach der Vorschrift von *Viali* und *Ersamer*.

Die Jodatreaktion und die Fluorescenzreaktion wurden schon nach einigen orientierenden Versuchen fallen gelassen; die erste ihrer geringen Empfindlichkeit wegen, wodurch sie negativ, unsicher oder atypisch (braun anstatt violettrot) auch bei den an Enteramin reichsten menschlichen Milzextrakten ausfiel, die zweite wegen der unüberwindlichen Schwierigkeiten ihrer Ablesung. Es sind namentlich in den Milzextrakten mehrere andere fluoreszierende Stoffe vorhanden, deren Fluorescenz die charakteristische Eigenfluorescenz des Enteramins bedecken und verwirren kann.

Übrig ist somit nur die Diazoreaktion nach *Gebauer-Fulnegg* geblieben, welche auf sämtliche Milzextrakte durchgeführt worden ist, auch weil es mich sehr zu sehen interessierte, was für praktische Resultate die Reaktion bei ihrer Anwendung zum Studium eines enteraminarmen Materials liefern könnte.

Es soll gleich gesagt werden, daß auch die mit der Diazoreaktion erhaltenen Resultate im ganzen sehr wenig befriedigend gewesen sind, einerseits wegen des gewöhnlich spärlichen Enteramingehaltes der geprüften Extrakte, andererseits wegen ihres verhältnismäßig reichlichen Gehaltes an verschiedenen mit Diazoniumsalzen kupplungsfähigen Substanzen, die mit dem Enteramin nichts zu tun haben und vielleicht zum Teil durch lytische postmortale Vorgänge entstanden sind. Schwache Intensität der charakteristischen Diazoreaktion des Enteramins und erhebliche Intensität der atypischen Reaktionen haben somit öfters nicht nur die quantitative Bestimmung, sondern auch den sicheren qualitativen Nachweis unserer Substanz in den menschlichen Milzextrakten gehindert.

Nur bei den an Enteramin reichsten Extrakten (s. biologische Auswertung) hat der Amylalkohol eine sichtbare kirschrote Farbe angenommen, welche jedoch auch hier, wegen des Vorhandenseins der genannten kupplungsfähigen Substanzen, nur schwer mit der viel reineren vom Kaninchenmagenextrakt gegebenen Farbe zu vergleichen war. In einigen günstigen Fällen zeigten übrigens die Resultate der chemischen Auswertung gute Übereinstimmung mit jenen der biologischen.

3. Inaktivierende Wirkung von Phosphatextrakten menschlicher Milz auf enteraminhaltige Substrate.

Es wurden nach der üblichen Methodik (IV. Mitt.⁷) Phosphatextrakte aus Bruchstücken der Operationsmilzen VI und VII hergestellt. Als enteraminhaltiges Substrat diente der Rückstand des Acetonextraktes von Rindermilz XIII.

Die nach beendet inaktivierender Behandlung (2 Stunden bei 39° in O₂-Atmosphäre; KCN bis zu einer 0,01 mol Konzentration) vorgenommene biologische Wertbestimmung der Flüssigkeiten zeigte, daß

der Phosphatextrakt von Operationsmilz VI nur 40—50% des vorhandenen Enteramins zu inaktivieren vermochte, und der Phosphatextrakt von Operationsmilz VII nur 50—55%.

Da es sich aber bei Milz VII um ein Organ handelte, welches außerhalb der von der Cyste interessierten Zone, keine wahrnehmbaren pathologischen Veränderungen zeigte so dürfen wir mit Fug und Recht schließen, daß der Gehalt der normalen menschlichen Milz an Fermenten, die auf Enteramin inaktivierend einwirken (Enteraminase?) nur ein ganz mäßiger ist.

Zusammenfassende Besprechung der Befunde.

Die in vorliegender Arbeit erhaltenen Resultate gestatten uns auf keines der in der Einführung aufgestellten Probleme eine befriedigende Antwort zu geben. Manche von solchen Problemen bleiben dementsprechend noch vollkommen offen; für andere ist höchstens eine vorsichtige und nicht bindende Äußerung persönlicher Eindrücke zulässig. Was jedoch nicht hindert, daß gegenwärtige Versuche uns zur Erwerbung und zur Bestätigung einiger Tatsachen geführt haben.

1. Nachdem es uns in früheren Untersuchungen nicht gelungen war, das Enteramin auf direkte, histochemische Weise in den das Milzgewebe zusammensetzenden Zellen zu lokalisieren, hätte man hoffen können, das Ziel wäre auf indirekte Weise zu erreichen, d. h. durch das auf einer großen Anzahl normaler und pathologischer Organe durchgeführte Studium über die eventuellen Wechselbeziehungen zwischen Enteramingehalt einerseits und Verhalten (Hypertrophie, Hyperplasie, Atrophie, Degeneration usw.) des einen oder des anderen Zellsystems der Milz andererseits.

Auch dieser zweite Versuch ist aber erfolglos geblieben, indem er uns höchstens einen negativen Schluß zu ziehen erlaubt: jenen des wahrscheinlichen Fehlens des Enteramins in sämtlichen pathologischen Elementen, welche in den verschiedenen studierten Fällen die normalen Zellen der Milz ersetzt haben.

Wenn wir zu diesem negativen Resultat hinzufügen, daß mit aller Wahrscheinlichkeit das Enteramin auch nicht in den Blutzellen der Milz und nicht in den Zellen der lymphatischen Reihe lokalisiert ist (Fehlen des Enteramins im zirkulierenden Blut und in den Lymphdrüsen) und wenn wir weiter erwähnen, daß selbst der Vergleich zwischen histologischer Struktur und Enteramingehalt der Milz verschiedener Tierarten nochmals keine Anhaltspunkte zur Aufklärung der uns interessierenden Frage liefert hat, so müssen wir schließen, daß das Problem der Lokalisierung des Enteramins in der Milz noch als weit offen betrachtet werden muß. Nur als Arbeitshypothese können wir vielleicht unsere besondere Aufmerksamkeit auf das im weitesten Sinne verstandene R.E.-System der Milz lenken.

2. Es ist nach dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse über das Enteramin durchaus unmöglich zu entscheiden, ob enteraminähnliche Substanz der Milz und Enteramin der Magenschleimhaut, obwohl chemisch verwandt oder sogar identisch, einen voneinander unabhängigen Ursprung haben oder, falls man einen gemeinsamen Ursprung zugeben will, von welchem der beiden heute bei den Säugetieren bekannten enteraminhaltigen Geweben die Substanz herstamme. Auf Grund persönlicher Eindrücke und auf Grund von noch nicht genügend vom Experiment gestützten Betrachtungen wäre ich jedoch geneigt, die Magendarmschleimhaut als Enteraminbildungsstätte und die Milz als einfaches Enteraminspeicherungsorgan anzusehen *.

3. Kein Licht werfen gegenwärtige Versuche auf das immer noch dunkle Problem der funktionellen Bedeutung des Enteramins in normalen und pathologischen Zuständen.

Literatur.

- ¹ Vialli, M. e V. Erspamer: Arch. Sci. biol. (ital.) **28**, 101 (1942). — ² Erspamer, V.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **196**, 343, 366 (1940). — ³ Erspamer, V.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. **15**, 828 (1940). — ⁴ Erspamer, V.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **196**, 391 (1940). — ⁵ Vialli, M. e V. Erspamer: Arch. Sci. biol. (ital.) **28**, 122 (1942). — ⁶ Erspamer, V.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **200**, 23 (1942). — ⁷ Erspamer, V.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **200**, 6 (1942). — ⁸ Ceriotti: Monit. zool. ital. **52**, 158 (1941).

* Es ist zu erwähnen, daß die Milzentfernung bei der Ratte zu keinen schätzbareren numerischen oder histochemicalen Modifizierungen der enterochromaffinen Zellen der Magen-Darmschleimhaut geführt hat. Erfolglos sind diesbezüglich auch Injektionen enteraminhaltiger Rindermilzextrakte geblieben (Ceriotti⁸).