

(Tartu Ülikooli farmakoloogia-instituudist. Juhataja: prof. G. Barkan.)

Maksravi mehhanismist.

Georg Kingisepp.

1. Sissejuhatus.

Möödunud aastal II Eesti Arstide Kongressil oli mul juhus esmakordselt katsete põhjal näidata, et maks ja maksa-preparaadid toimivad kitsepiimaga anemiseeritud noortel kassidel. Vahepeal on need katsed teiste autorite poolt tõestamist leidnud. Sellega on eksperimentaalselt kinnitatud kliiniklaste arvamine, mis üles kerkis kohe peale maksravi tarvitusele võtmist, et maksa toime ei ole spetsiifiline hävitava kehveresuse puhul. Ühtlasi näitasid kliinilised kogemused, et see ravimisviis pole kausaalne, vaid nagu paljud teised selle tõve ravimismeetodid ainult sümptomaatiline.

Lootused, mis pandi maksravile tema esimesil aastail, ei täitunud täies ulatuses. Vaatamata sellele on maksravi siiski suurimaid saavutisi ravialal, mida võib kõrvutada insuliini leiutamisega. Teisest küljest on maksravi leiutamisel puht teoreetiline tähtsus, kuna ta on ühtlasi aidanud pilku heita selle salapärase tõve etioloogiale ja patogeneesile. See ravimisviis on tõstnud uuesti päevakorrale *anaemia pernicioosa* põhjuse otsimise, on andnud uusi lähtekohti eksperimentaalsele uurimisele ning on avanud võimaluse vanade seisukohade revideerimiseks.

Käesolevas tahan võtta lähema vaatluse alla küsimused, kuidas kujutada üldiselt ette maksaine toimet, kus on selle aine ründamistäpp ja milline see aine on oma keemiliselt iseloomult. Need küsimused peaksid huvitama nii farmakoloogi kui kliiniklast.

2. Toksiinid pernitsioosse aneemia põhjustajaina ja maksravi.

Võrdlemisi suure poolehoidu osaliseks on saanud arvamine, et maksaine neutraliseerib pernitsioosset aneemiat põhjustava hemolüütilise veremürgi, mis kas vahenditult või luuüdis vereliblesid laostab ja sellega kutsub esile hävitava kehvvveresuse. See hemolüütilise mürgi teooria on vanemaid ja huvitavamaid. Oma algatuse sai see Runeberg'i (1886) ja Schaulmanni (1894) täheldusist, et *bothriocephalus latus*'e peremehil sageli ilmub raske kehvvveresus, mis kliinilise ja hematoloogilis-patoloogilise pildi poolest sarnaneb täielikult *anaemia perniciosa*'le. Ühtlasi täheldati, et paelussi peremehe kehvvveresus paraneb, kui paeluss aetakse välja.

Veidi hiljem Schaulmann ja Tallqvist näitasid looma katseiga, et tõepoolest laiussi ja aneemia vahel on olemas kausaalne side. Faust ja Tallqvist isoleerisid laiussi kehast mürgi, mis hemolüseeris vereliblesid *in vitro* ja *in vivo* ja mille nad identifitseerisid õlihappega. See oli õieti esimene deffineeritud substants, mis hemolüütilise mürgina pidi olema laiuss-aneemia põhjuseks. Hilisemad katsed aga näitasid, et õlihape kutsub küll esile katseloomadel raske aneemia, kuid niisugusel aneemial puudub pernitsioosne karakter.

Seyderhelm täheldas, et sageli neil hobuseil, kes põdesid hävitavat kehvvveresust, leidsid maos *gastrophilus*'e vastsed (larvid). Ta valmistas vastseist keedusoola ekstrakte ja leidis, et niisugused ekstraktid katseloomadel veenisisesi süstitult kutsusid esile raske aneemia. Pärastpoole ta isoleeris *gastrophilus*'e larvidest õlihappeid mittesisaldava toksoproteiini, mida ta östriiniks nimetas, mis *in vitro* ei hemolüseerinud vereliblesid, küll aga kodujänesele süstitult tekitas raskekujulise, müelotoksilise, hemolüütilise, hüperkroomse aneemia. Hiljem vabastas Seyderhelm laiussi kehast hemolüütilise mürgi, mis katseloomadel verre süstitult kutsus esile hüperkroomse aneemia. Samuti hemolüütiliselt toimivaid mürke sai Seyderhelm ka teiste parasiitide kehadest. Kõik need mürgid tekitasid katseloomadel kehvvveresuse, mis verepildi ja patoloogilis-anatoomilise muutusega tuletas

meelde *anaema pernicios*a't. Oma katsete põhjal tuli Seyderhelm arvamisele, et laiussis ja teistes parasiitides peituvad mürgid, mis ei hemolüseeri küll vereliblesid katseklaasis, seda küll katseloomade organismis. Ei olnud enam kahtlust, et see hemolüüsi tekitav toksiin pidi olema inimese laiuss-aneemia põhjuseks. Sellega näisid *gastrophilus*- ja *bothriocephalus*-aneemia põhjused Seyderhelm'i poolt olevat tõestatud. Lahtiseks jäi seejuures vaid küsimus, mil teel laiussi hemolüütiline mürk satub soolekanalist verre; kas iga laiuss eritab normaalselt seda mürki ainevahetuse produktina, või vabaneb mürk siis, kui laiuss tervena või üksikute osadena seedekanalisis sureb ja autolüüsi ohvriks langenult resorbeerub. Seyderhelm ise oli arvamisel, et iga laiuss eritab toksiini, kuid selleks, et viimane pääseks verre, peaks sooleseinas olema rike.

Hiljem näitas Seyderhelm koos Noack'iga, et ka paljudest baktereid (*b. coli*, *b. alcaligen*; *b. typhi* jt.) isoleeritud toksiinid katseloomadele veenisisesi süstitult, nagu laiussi mürgidki, tekitasid raskekujulise aneemia. Samule tulemusile jõudis hiljem ka Nyfeldt. Missugune bakteri liik just pernitsioosset aneemiat põhjustab, pole läinud korda selgitada. Hunter, Stanley Davidson, Knorr jt. isoleerisid Biermer'i tõbiseil baktereid (*streptococcus*, *b. Welchii*, *diploc. pernicios*.) ja leidsid nende ekstraktes hemolüütilist toimet. Seyderhelm arvab ühes oma viimases töös, et pole ka tähtis, milline bakteri liik produtseerib hävitavat kehveresust põhjustava toksiini, kas streptokokk, *b. coli* või *Welchii*, kõik nad on patogeensed ja valmistavad mürke. Mürgi olemasolu pole aga võrdne haigustumisele. Ükskõik millisest allikast see mürk tuleb, kas laiussist või baktereid, oluline on vaid see, et haigustumise põhjus peitub sooleseina rikkes, mille tagajärjel viimane kaotab võime neid toksiine kinni püüda ja kahjutuks teha.

Vastavalt sellele mürgiteooriale on püüdnud mõned autorid maksaine toimet näha selle hemolüütilise mürgi kahjutuustegemises. Nii arvas Krumphaar, et maks organismis neutraliseerib toksiine ja soodustab punaliblede valmimist.

Biermer'i tõve korral on see maksa kui organi võime kadunud ja seda asendabki maksravi. Schulten'i järele oleks vereloome ärrituseks hemoglobiini puudus, iseäranis kui viimane tekib hemolüüsi tagajärjel. *Anaemia perniciosa* puhul ei ole täielikku vereloome ärritust, sest toksiin, mis põhjustab hemolüüsi ja närvidegeneratsiooni, takistab ühtlasi ka vere-regeneratsiooni. Vereregeneratsioon tõuseb uuesti kehvvere-susele vastavale kõrgusele, kui toksiin maksaine abil seotakse. Zadek on arvamusel, et maksravi ei suuda küll hävitada tundmatut pernitsioosa mürki, kuid ta kõrvaldab kindlasti selle peasümptomi ja nimelt suurendatud hemolüüsi, tuues selle tagasi füsioloogilisele tasemele ja andes võimaluse rege-neratsiooni valmisolevale luuüdile tasa teha verekaotust. Käding oletas, et maks teeb toksiine mürgituks. See oletus ei pea aga paika, nagu Anderson ja Spriggs väidavad. Maks võib küll teha fenooli mürgituks, kuid bakterite toksiine mitte; liiatigi oleks arusaamata, kuidas keedetud maks teeks seda antult suukaudu.

Suurem osa mürgiteooria pooldajaid autoreid arvab, et hävitavat kehvveresust põhjustav mürk ei laosta mitte perifeerset verd, vaid toimib vereloome organeis, mille tagajärjel tekivad alaväärtuslikud, ebaresistentsed punalibled, millised perifeerses veres pole eluvõimsed ja langevad kiiresti hemolüüsi ohvriks. Morawitz näitas, et Biermer'i tõbise punalibled tõepoolest palju kiiremini lagunevad. Ta transfundeeris Biermer'i tõbisele, kes kuulus A veregruppi, O veregruppi kuuluva annetaja veriliblesid. Seitsme transfusiooni järel umbes 56 päeva pärast Morawitz leidis nime-tatud haigel ainult annetaja O veregruppi kuuluvaid veriliblesid. Et ühe agglutinatsiooni grupi moondu mine teise võimatu, siis jäi ainult oletada, kas Biermer'i tõbisel üldse ei tekkinudki punaliblesid, või vereloome läks siiski endist rada, kuid tekkinud verilibled olid sedavõrt alaväärtuslikud ja ebaresistentsed, et nad oma elujõuetuse tagajärjel langesid otse juba sündimismomendil hemolüüsi ohvriks. Morawitz peab viimast arvamust õigeaks. Samal viisil ettevõetud katse sekundaarse aneemia erütrotsüütidega näitas, et viimased ei hävi kii-

remini. Sellest katsest peab järeldama, et Biermer'i tõbise punaliblede eluiga on palju lühem kui terve ja sekundaarsesse aneemiasse haigustunu omad. Sellega oli pernitsioosse aneemia patoloogilis-geneetiline raskuspunkt nihkunud perifeerriast vereloome-organeisse; vastavalt sellele pidi ka maksaine toime mitte perifeerses veres, vaid luuüdis esile tulema. Maksaine kaudu saavad vereloome-organid materjali vastupidavamate vereliblede ülesehitamiseks. Vastupidavamate vereliblede tekkimine hoiab sellega üleliigse hemolüüsi, mille tagajärjel suureneb vereliblede arv, ilmub üldine paranemine, kuna toksiin, ükskõik, millisest allikast ta tuleb, jääb endiselt püsima (Seyderhelm, Hanssen, Beckmann, Derra, Seyfarth).

Reckzeh arvates tugevnevad erütrotsüütide lipoidkestad maksaine toimel, mille tagajärjel muutuvad vastupidavamaks mürgile.

Schottmüller'i järele on võimalik, et maksaine on hormoon, mis toimib hemolüüsitakistavalt või kaitseb vereliblede sarda enneaegse laostumise eest, mis omakorda võib olla tingitud sellest, et Biermer'i tõbise maks mürgistuse tagajärjel seda hormooni enam nii ei valmista, nagu normaalselt, või on jälle mõni teine hemolüüsi tekitav hormoon ülekaalus, mis siis maksaine läbi neutraliseeritakse.

Heites pilgu ülaltoodud teooriaile, milledes oletatakse, et parasiitide ja bakterite toksiinid põhjustavad hävitava kehvveresuse, näeme, et üksikute autorite arvamused erinevad üksteisest väga suuresti. Pole jõutud näit. täiele selgusele toksiini allika suhtes, samuti pole läinud korda leida seda otsitud hemotoksiini, vaatamata paljudele katseile. Parasiidest ja bakteritest ekstraheeritud toksiinid tekitavad küll katseloomadel raskekujulise aneemia, kuid niisuguseil aneemiail puudub pernitsioosne iseloom ja, nagu autor näitas, ei reageeri parasiidest saadud toksiiniga tekitatud kodujänese aneemia ravile maksapreparaadiga. Ning lõpuks, kui oletadagi niisuguse hemolüütilise mürgi olemasolu, tõuseb küsimus, kas Biermer'i tõbi on üldse hemolüütiline kehvveresus, mis tingitud suurenenud ja kompenseerimata verelagunemisest.

Selle hemolüütilise mürgi eeldamine veres näiski paljudele kahtlasena. Nii tõstis selle küsimuse üles J e d l i č k a ja näitas arvutamise teel, et kui inimene eritab normaalselt päevas 576 grammist hemoglobiinist 0,49 g bilirubiini (0,507 g hematiini), siis peaks inimese kogu veretagavara uuhenema 50 päeva jooksul. Hävitavat kehvvveresust põdeval inimesel on aga vähem hemoglobiini kui tervel (kuni 5 korda), kuid bilirubiini eritab ta samapalju või veel rohkemgi (mõningail juhtudel 3—10 korda rohkem), siis peaks B i e r m e r'i tõbise vereregeneratsioon toimuma palju lühema aja vältel, äärmisil juhtudel ühe päeva jooksul, mis aga täiesti võimatu. Seda võimatust kinnitavad ka kliinilised täheldused ja eksperimentaalsed uurimused. Nii näitas I s t o m a n o v a ja H e i l m e y e r, et kõik punalibled esinevad luuüdis retikulotsüüdina ja et need noored verelibled tarvitavad vereringes 3—4 päeva täisealiseks saamiseks. Sellest näib, et hemolüüs ei saa olla ainsaks hävitava kehvvveresuse põhjuseks, nagu seda arvavad mürgiteooria pooldajad.

Teisest küljest, mis puutub maksravisse selle teooria juures, siis katsed on näidanud, et maksaine ei takista hemolüüsi. Nii ei tervistu hemolüütiliste veremürkidega tekitatud katseloomade aneemiad ravi tagajärjel värske maksaga ja maksa-preparaadega (V e d d e r, A d l e r s b e r g ja G o t t s e g e n, S i n g e r ja F ü r t h). Maksaine ei toimi ka hemolüütilise ikteruse puhul. Peale selle *anaemia pernic.* võib paraneda maksdieedi tagajärjel, kuna sterkobiliini eritumine kestab edasi endises suuruses (F i l o).

Kõigist neist tõikadest järeldub, et suurendatud hemolüüs pole ainsaks hävitava kehvvveresuse põhjuseks. Maksravi mehhanism ei seisa suurenenud hemolüüsi takistamises, peitugu see toksiiini vahetumas neutraliseerimises või elujõulismate verelibled ülesehitamises.

3. Pernitsioosse aneemia puuduteooria ja maksravi.

Rahuldavamalt lahendab maksravi mehhanismi toksiiinide teooria kõrval juba maksravi leiutajate M i n o t ja M u r p h y

poolt üles seatud substitutsiooni teooria. See teooria oletab maksas väga tähtsat ainet, mille puudumise tagajärjel vereloome-organid ei saa valmistada punaliblesid. Normaalseis tingimuses vabaneb see aine toidust maonõrede kaastegevusel ja kasustatakse luuüdi poolt punaliblede luukonna-stroomata ülesehitamiseks. *Anaemia pernicioosa* puhul on seedehäirete, *achylia gastrica*, tagajärjel organismilt selle aine vabastamine toidust võetud, sellepärast kannatab erütrotsüütide produktioon. Järgneb luuüdi insuffitsientsus. Hemoglobiini valmistamine läheb endist rada, kuna puudub erütrotsüütide sard, mis külluses olevat hemoglobiini fikseeriks. Selle ebakõla tagajärjel luuüdi läheb üle embrüonaalsele veretekkele, mis oli siis füsioloogiliseks vereloomemooduseks, kui organismi toitmine toimus platsenta kaudu valmis prepareeritud toiduga. Tekivad megaloblastid ja megalotsüüdid, mis karaktersead embrüonaalsele veretekkele. Maksdieediga saab aneemilise organismi luuüdi seda vereliblede ülesehitamiseks tarvisminevat ehitusmaterjali ja muudab ühes sellega oma verevalmistamisviisi, minnes üle megaloblastiliselt normoblastilisele verevalmistamisviisile. Sellega oleks maksravi *M i n o t* ja *M u r p h y* järele substitutsiooni teraapia kitsamas mõttes.

J e d l i č k a arvates laguneb hävitava kehvvveresuse puhul hemoglobiin, ilma et seejuures punalibled häviks. Hemoglobiini lagunemise põhjustab mingisugune ainevahetushäire, või vereliblede loomis- ja hemoglobiini süntetiseerimisprotsesside füsioloogilise regulatsiooni puudumine luuüdis.

Selle regulatsiooni puudumise tagajärjel tekivad verevärvnikuga ülitäidetud, hüperkoomsed verelibled. Protsessi süvenedes tekkinud verevärvnik võib isegi erütroblastidest väljuda ja vereringesse sattuda, kus see siis retikulo-endoteeliaalse koe poolt muudetakse bilirubiiniks ja selle derivaadeks.

Vastavalt sellele teooriale saaks aneemiline organism maksdieediga ainet, mis seab jalule luuüdi funktsiooni, analoogselt *h o r m o o n i d e* toimele, ainukese vahega, et selle aine puudumine ei kutsu esile luuüdis ainult hüpofunktsiooni, vaid selle aine puudumise tagajärjel ilmuvad ka rasked morfoloogilised ja funktsionaalsed muutused produtseeritud rakku-

des. See oletatav aine aktiveerib luuüdi tsütoplastilisele tegevusele ja säilitab oma troofilise toimega täiskasvanud ja tervet organismis teatava erütropoeetilise mooduse.

Kuidas luuüdi kasustab maksainet punaliblede üleshitamiseks, või kuidas vereliblede tekkimine ja verevärvniku-koostamine luuüdis maksaine abil kooskõlastatakse, selle kohta puuduvad lähemad andmed. Võib olla ei taba selle aine või hormooni puudumine mitte niiväga punaliblede loomistoimingu kui just hemoglobiini süntetiseerimisprotsessi.

Võib olla, et organism teatava aine puudumise tagajärjel ei saa üksikuid värvaineid hematiiniks süntetiseerida ja hemoglobiinina punalibledesse paigutada; või jälle tekivad niisugused värvained, mis on füsioloogilise ja normaalse hematiini üleshitamiseks kõlbmatud. Mõlemal juhul, nagu *Duesberg* katsete varal näitas, algab porfüriinide eritumine organismist. Porfüriinide eritumine oli suurenenud just takistatud vereregeneratsiooni aneemiade puhul. Maksravi tagajärjel tõusis retikulotsüütide arv perifeerses veres ja suurenes hemoglobiini hulk; selle juures langes porfüriinide eritumine.

4. Maksa- aine tekkekoht ja iseloom.

Nii lahkuminevad kui ülaltoodud teooriad ka olid maksa-aine toime kohta *anaemia pernicioosa* puhul, ühes ühtusid nad ometi — maksa-aine parandab hävitava kehveresuse. Sellest järgneb, et maksas on aine, mis hädatarvilik normaalseks vere-tekkeks. Kus ja kuidas aga see aine tekib ning maksa satub, on oma ette küsimuseks.

Esimesena valgustas seda küsimust *Castle* oma õpilasiga. Temal läks korda teha kindlaks, et loomulik maomahl 1—2-tunnise seedimise järel vabastab lihast aine, mis *Biermeri* tõbisesse samuti tervendavalt toimib kui maks. Hävitavat kehveresust põdevalt võetud maomahl ei avaldanud seda reaktsiooni vaatamata normaalsele soolhappe ja pepsiini sisaldavusele.

Normaalsel maomahlal ja soolhappel üksikult antuna, samuti kunstlikult pepsiiniga ja soolhappega seeditud lihal ei

olnud tervendavat toimet. Castle oletas, et normaalseis tingimuses leidub maos „ensüümi“ taoline aine, mis pole identne pepsiiniga ega soolhappega ja mis kuumutamisel kaotab oma toime. Seda termolabiilset ainet, mis tekib arvata-vasti mao limaskestas, nimetas Castle „*intrinsic*“ faktoriks. „*Intrinsic*“ faktoril ei ole iseenesest terapeutilist toimet. Selleks, et viimane ilmuks, peab ta kokkupuutuma „*extrinsic*“ ehk välise faktoriga. See „*extrinsic*“ faktor tuleb ette mao lihaskestas. Sellega on seletatav, et mao limaskest ja lihaskest üksikult antuna ei avalda terapeutilist toimet hävitavasse kehvreresusse, küll aga vabaneb toimeaine, kui neid mõlemaid kesti koos teatav aeg hautada (Isaacs, Sturgis ja Rennie). Arvatavasti tekib nende kahe faktori koostööl n. n. maksa-aine. Need katsed andsid põhjust magu kliiniliseks ravimiseks tarvitusele võtta. Esimesina kasustasid maguravi *anaemia pernicioosa* puhul Castle, Sturgis, Isaacs, Sharp ja Canner. Nagu kliiniklased teavad, saadakse maoga ja kuivatatud maopulbriga hävitava kehvreresuse korral neidsamu terapeutilisi tagajärgi, kui maksagagi. Seamaos vabaneb toimeaine kindlasti *post mortem* mõlemate maokestade kokkupuutumisel (Bondarenko ja Dulcin).

„*Intrinsic*“ ehk sisemise faktori (*addisini*) eritumine näib toimivat maos iseseisva protsessina sõltumatult soolhappe ja pepsiini produktsioonist. Sisemise faktori tekkimine võib olla ka siis takistatud, kui soolhappe ja pepsiini nõristamine toimub normaalselt. Näiteks, on teada *anaemia pernicioosa* juhte, kus maonõre sisaldab soolhapet ja pepsiini, kuid puudub siiski sisemine faktor. *Achylia gastrica* puhul harilikult kannatab ka sisemise faktori eritumine, kuid siiski mitte alati. Singer näitas, et n. n. „klooraneemiatega“ maomahlas, mis saadi histamiini süstimisel, puudus pepsinogeen, ei puudunud aga sisemine faktor. Tähendab, soolhappe ja pepsiini eritumine võib lakata, sisemine faktor tekib normaalselt. Viimasel ajal on avaldatud arvamist, et peale mao ka sool võib võtta osa sisemise faktori valmistamisest.

„*Extrinsic*“ ehk väline faktor esineb paljudes toiduainetes, nagu lihas, kanamunas, pärmis jne.; kaseiinis, nukleoprotei-

nis näib ta sellevastu puuduvat. Sisemine faktor ühinedes välise faktoriga annab toimiva maksa-aine. Kus ja kuidas see protsess üksikasjades toimub, selle kohta puuduvad andmed. Arvatavasti vabaneb see toimiv aine maos ja deponeeritakse maksas ning teistes organeis. Maksas oleksid aga peamised tagavarad, milliseid organism tarbekorral mobiliseerib ja vastavais organeis kasustab. Richter, Ivy ja Kim valmistasid kahest maksaga ravitud ja ravimata, hävitavas kehvveresusse surnud koolnute maksast ekstrakte ja kasustasid neid Biermer'i tõbiste ravimiseks. Seejuures selgus, et ainult maksaga ravitud koolnu maksaekstrakt mõjus tervendavalt, kuna ravimata koolnu maksaekstrakt oli toimetu.

Anaemia pernicioosa puhul ei teki maos sisemist faktorit, sellepärast ei saa tekkida ka maksa-aine; maksa-aine kaudu saab hävitavat kehvveresust põdev organism ainet, mida ta ise ei saa valmistada, kuid mida ta siiski peab kasustama, et alal hoida normaalset funktsiooni vereloome organeis.

Tavaliselt jätkub maksa-aine saamiseks välise faktori hulkadest, mida sisaldab meie igapäevane toit. Saab organism ühel või teisel põhjusel toitu, milles puudub väline faktor, siis peab end tunda andma paratamatult maksa-aine puudumine. Vereloome-organeis tekivad rasked muutused ja talitlushäired. Seesuguseid muutusi näemegi noorte loomade kitsepiimaneemia korral. Arvatavasti ei sisalda kitsepiim küllaldaselt maksa-aine valmistamiseks tarvisminevat välist faktorit; tekib aneemia. Välise faktori (segatoidu), samuti juba valmisoleva maksa-aine juurdevool parandab säärase aneemia. Kitsepiima anemiseeriv toime oleneb teisest küljest ka vähesest rauasisaldusest. Inimese hävitavale kehvveresusele enam vastavamad tingimused saaksime luua siis, kui meil korda läheks takistada katseloomadel sisemise faktori tekkimist. Sellega avaneksid suuremad katselised võimalused selle tundmata aine leidmiseks.

Sisemise ja välise faktori kohta puuduvad oletused. Castle arvas, et sisemise faktori toimet välisfaktorist saadud aine on vitamiin B₂. Huvitav on siin kohal märkida, et

György näeb ka laste kitsepiim-aneemia põhjust vitamiin B₂ puuduses.

Verzar ja Zih leidsid, et bilirubiin (pigemini bilirubiini derivaat) soodustab vereregeneratsiooni, toimides luuüdisse ärritavalt. Maksapreparaadid ei sisalda teatavasti bilirubiini (Fischer ja Verzar). Vereregeneratsiooni soodustav toime on leitud paljudel aminohapetel: oksüproliinil, glutamiinhappel, arginiinil ja paljudel teistel. Fontes ja Thivolle süstisid Biermer'i tõbisele igapäev nahaalusi 100 mg trüptofaani ja 200 mg histidiini, kolmekümne päevase süstimise järel tõusis hemoglobiini hulk 45%-lt 90%-le ja punaliblede arv 3-kordseks. See asjaolu on seda huvitavam, et hiljuti Felix koos Frühwein'iga isoleerisid maksavesieksraktest peale puhastamise valkudest histidiini ja arginiini fraktsiooni, mis avaldas tervendavat toimet *anaemia perniciosa*'sse.

Kirjandus.

(Siin on toodud ainult tekstis esinevad tööd.)

- Adlersberg ja Gottsegen: Arch. f. exper. Path. 142, 323, (1929). — Anderson ja Spriggs: Lancet 1927, 5. nov., 977. — Barta: D. Arch. f. klin. Mediz. 171, 565, (1931). — Beckmann: Verh. d. d. Ges. f. inn. Mediz. 40, 331, (1928). — Bondarenko ja Dulcin: Fol. haemat. 45, 342, (1931). — Castle: Americ. Journ. Med. Sci. 178, 748, (1929). — Castle ja Townsend: Americ. Journ. Med. Sci. 178, 764, (1929). — Castle, Townsend ja Heath: Lancet, 1930, 17. mai, 1062. — Castle, Townsend ja Heath: Americ. Journ. Med. Sci. 180, 305, (1930). — Davidson: Lancet, 1927, 5. nov., 961. — Derra: Münch. med. Wschr. 1928, nr. 35, 1494. — Duesberg: Arch. f. exper. Path. 162, 249 ja 280. (1931). — Faust ja Tallqvist: Arch. f. exper. Path. 57, 367, (1907). — Felix ja Frühwein: Z. f. physiol. Chem. 216, 173, (1933). — Filo: Fol. haemat. 44, 368, (1931). — Fischer ja Verzar: Z. f. d. g. exper. Mediz. 80, 385, (1932). — Fontes ja Thivolle: C. r. Acad. Sci. Paris, 191, 1935, (1930). — Fürth ja Singer: Z. f. d. g. exper. Mediz. 69, 126, (1929). — Hanssen: Verh. d. d. Ges. f. inn. Mediz. 40, 325, (1928). — Heilmeyer: D. Arch. f. klin. Mediz. 171, 123, (1931). — Jastrowitz ja Neidhardt: Z. f. d. g. exper. Mediz. 75, 526, (1931). — Jedlička: Fol. haemat. 42, 359, (1930). — Isaacs, Sturgis ja Rennie: Fol. haemat. 44, 397, (1930). — Istomanova: Z. f. d. g. exper. Mediz. 52, 140, (1926). — Kingisepp:

Arch. f. exper. Path. **170**, 733, (1933). — Knorr: Fol. haemat. **43**, 32, (1931). — Kädin: D. med. Wschr. **1928**, nr. 18, 765. — Kädin: Klin. Wschr. **1928**, nr. 18, 869. — Minot ja Murphy: Journ. Americ. Med. Assoc. **87**, 470, (1926) ja **89**, 759, (1927). — Morawitz: D. Arch. f. klin. Mediz. **159**, 85, (1928). — Naegeli: Dtsch. Arch. f. klin. Mediz. **124**, 121, (1917). — Naegeli: Blutkrankh. und Blutdiagn., Berlin 1923. — Nyfeldt: Fol. haemat. **42**, 129, (1930) ja **44**, 184, (1931). — Reckzeh: Z. f. klin. Mediz. **108**, 401, (1928). — Rominger, Meyer ja Bomskov: Z. f. d. g. exper. Mediz. **89**, 786, (1933). — Rominger ja Bomskov: Z. f. d. g. exper. Mediz. **89**, 818, (1933). — Runeberg: D. Arch. f. klin. Mediz. **28**, 499 ja 41, 304, (1887). — Schaumann: Zur Kenntnis d. sog. Bothriocephalusanämie, Berlin, 1894. — Schaumann ja Tallqvist: Dtsch. med. Wschr. **1898**, nr. 20, 312. — Schottmüller: Verh. d. d. Ges. f. inn. Mediz. **40**, 354, (1928). — Schulten: Münch. med. Wschr. **1928**, nr. 15, 633. — Seyderhelm: Arch. f. exper. Path. **82**, 253, (1917); — Dtsch. Arch. f. klin. Mediz. **126**, 95, (1918); Erg. der inner. Mediz. u. Kinderh. **21**, 361, (1922); Klin. Wschr. **1928**, nr. 1, 1; Verh. d. d. Ges. f. inner. Mediz. **40**, 315, (1928); Dtsch. med. Wschr. **1933**, nr. 31, 1193. — Seyderhelm ja Noack: Dtsch. Arch. f. klin. Mediz. **126**, 128, (1918). — Seyfarth: Dtsch. Arch. f. klin. Mediz. **159**, 93, (1928). — Singer: Wien. klin. Wschr. **1932**, nr. 20, 619 ja nr. 35, 1063. — Singer: Klin. Wschr. **1932**, nr. 35, 1459. — Vedder: Erg. der inner. Mediz. u. Kinderh. **38**, 272, (1930). — Vedder: I. D. Amsterdam, 1929. — Whipple: Americ. Journ. Physiol. **72**, 395, (1925). — Whipple: Americ. Journ. Med. Sci. **175**, 721, (1928). — Zadek: Mediz. Klin. **1928**, nr. 19, 728. — Zadek: Verh. d. d. Ges. f. inner. Mediz. **40**, 363, (1928).

Deutsches Referat.

G. Kingisepp: Über den Mechanismus der Lebertherapie.

Auf dem Estnischen Ärzte-Kongress im Jahre 1932 konnte ich zeigen, dass die experimentelle Ziegenmilchanämie der jungen Katzen auf die Behandlung mit Leber und Leberpräparaten reagiert. Inzwischen ist diese Frage von anderer Seite klargestellt. Über den Mechanismus der Leberwirkung herrschen verschiedene Ansichten. Die Anhänger der intestinalen Gifttheorie sehen in der Leberbehandlung ein Unschädlichmachen der hämolytischen Perniziosagifte oder nehmen eine Resistenzhöhung der roten Blutkörperchen gegen das Toxin an. Der hämolytische Ikterus und die durch hämolytische Blutgifte und durch die Parasitentoxine hervorgerufenen Tieranämien reagieren nicht auf die Behandlung mit Leber oder wirksamen Leberpräparaten. Auf Grund der Berechnungen über die Ausscheidungsmengen des Sterkobilins am normalen Menschen und am Perniziosa-Kranken kommt Jedlička zur Auffassung, dass die perniziöse

Anämie nicht durch die gesteigerte Hämolyse sondern „Hämoglobino-lyse“ hervorgerufen wird. Die Lebertherapie würde analog der Hormontherapie in die Regulation der Erythropoese und die der Hämoglobinsynthese eingreifen. Nach Minot und Murphy ist die Lebertherapie eine Substitutionstherapie. Der Ort der Entstehung des Leberstoffes ist, wie die Versuche von Castle zeigen, der Magen (und wahrscheinlich auch der Darm). Dieser Leberstoff entsteht normalerweise aus der Nahrung. Bei der perniziösen Anämie scheint der innere Faktor zu fehlen, bei den experimentellen Mangelanämien der Tiere durch Milch der äussere Faktor. Im Schweinemagen, der ja therapeutische Anwendung findet, entsteht das wirksame Prinzip post mortem durch das Aufeinanderwirken der beiden Magenschichten. Über den Charakter des Leberstoffes ist nichts sicheres bekannt. Die Versuche von Fontès und Thivolle sowie von Felix und Frühwein über die Wirkung der Aminosäuren bei der perniziösen Anämie werden kurz erwähnt.

