II. RÉSZ.

A chemotherapiás arsenobenzolvegyületek distributiojának chemiai, physikochemiai és physiologiai feltételei.

Oldal

I. A humoralis arsenobenzol-praecipitatio 43
II. Arsenobenzol-származékok vitális viselkedésének elemzése „in vitro" kísérletekkel 44
1. Vegyi szerkezet és humoralis praecipitatio . . . 44
2. Salvarsanoldatok kémhatása és a humoralis praecipitatio 47
3. Az rsenobenzol derivtumok viselkedése anorganicus serumban 47
4. Gelatina-salvarsan keverék viselkedése in vivo és in vitro 48
III. Az arsenobenzol-származékok vegyszerkezete, physicochemiai sajátságai és a szöveti arsenobenzol-képek közötti összefüggés 56
IV. Különböző arsenobenzol-származékok eltérő distributioja az emberi testben 62
V. A reticuloendothelialis halmozódás mechanizmusa . . . 64
Összefoglalás 77
— Die chemischen, physikochemischen und physiologischen Bedingungen der Distribution der chemotherapeutischen Arsenobenzolverbindungen (Zusammenfassung der Resultate) . . . 80
Irodalom 83

Az I-ső részben vázoltuk a vitalis salvarsan-eloszlás és halmozás morphologiáját, most lássuk a kérdés dynamikai oldalát. Vizsgáljuk azt, hogy milyen okok működnek közre az eloszlási és halmozási viszonyok kialakulásában, kutassuk a folyamatok vegyi, physico-chemiai és physiologiai feltételeit és a specialis különbségek okát a különböző derivatumok viselkedésében.

I. A humoralis arsenobenzol-praecipitatio.

Az arsenderivatumok eloszlását, halmozását és cumulatioját a szervezetben, egereken végzett vizsgálataink szerint, döntően befolyásolják humoralis reactiók, melyek a salvarsanok és a vér közt a keringésben lejátszódnak. Ezek a reactiok dispersitas csökkenéssel és arsenobenzolt tartalmazó praecipitatum képződésével járnak. Egyik csoportja az arsenobenzoloknak, a vérben sok praecipitatumot képez, a praecipitatum durvább része az erekben, főként hajszálerekben fennakad és arsenobenzol-embolusok keletkeznek, a finomabb fractioja a praecipitatumnak a reticuloendothel sejtekbe mohón felvétetik. Az arsenobenzol embolusok és a reticuloendothelben nagymennyiségben felhalmozott arsenobenzol tulajdonkép a humoralisan képződött praecipitatum, a szövetekben való megköttetés kétféle formájában. Ezért mondottuk, hogy a humoralis reactiok döntően befolyásolják az eloszlást és halmozást. Az arsenobenzolok másik csoportja, a vérben sokkal kevésbbé, vagy nem praecipital, következésképp embolusok alig, vagy nem képződik, a reticuloendothelben gyorsan, nagy tömegben nem rakódik le arsenobenzol.

Az erősen praecipitáló csoport: a salvarsandichlorhydrat, az ezüstsalvarsan, az alkalisalt salvarsan és a neoezüstsalvar-

san. Ezek között is gradualis különbségek vannak: a legkisebb adagban a legtöbb (és legdurvább) praecipitatumot a salvarsan-chlorhydrat képezi, azután következik az ezüstsalvarsan, az alkalisalt salvarsan, végül a neoezüstsalvarsan, melyből csak közel kétszeres adag = $^1/_{175}$ grm. hoz létre megközelitőleg olyan gazdag emboliát és reticuloendothelialis halmozást egérnél, mint $^1/_{300}$ grm. ezüstsalvarsan (20 grm. testsúlyra). A nem, vagy viszonylag igen kevéssé praecipitaló derivatumok: a neosalvarsan, sulfo-treparsénan, sulfoxylsalvarsan, eparséno, arsalyt.

Elsősorban arra a kérdésre kerestünk feleletet, hogy *mi az oka bizonyos derivatumoknál az arsenobenzol tartalmú humoralis praecipitatum képződésének? Mi az oka annak, hogy viszont más derivatumok a vérben nem praecipitálnak? Mennyiben lehetne magyarázatot találni a humoralis praecipitatio fokozati különbségeire az egyes derivatumoknál?*

Ezekre a kérdésekre az alább következő adatok és kísérletek alapján igyekezünk válaszolni.

II. Arsenobenzol-származékok vitalis viselkedésének elemzése „in vitro" kisérletekkel.

Megállapítottuk, hogy a különböző arsenobenzolszármazékoknak a vérben való praecipitatio tekintetében kimutatott eltéréseivel feltűnő párhuzamosságot mutatnak eltéréseik bizonyos vegyi és physikai tulajdonságok tekintetében in vitro. Az in vitro viszonyok visszatükrözni látszanak az in vivo viszonyokat.

Ilyen parallelismusok a következők:

1. Vegyi szerkezet és humoralis praecipitatio.

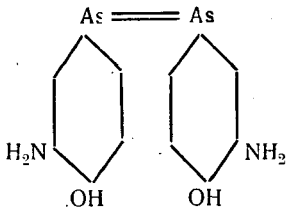
A megvizsgált arsenobenzol származékok közül a vérben azok a vegyületek képeztek az egerek vérkeringésében praecipitatumot, amelyekben a savanyú (HCl) vagy basicus (Na) csoportok közvetlenül az arsenobenzol NH_2 illetőleg OH csoportjához kapcsolódnak (a salvarsan dichlorhydrátja és natriumsói, ezüstsalvarsan natrium), vagy pedig a vegyület két olyan arsenobenzol molecularis vegyülete, amelyek közül csak egyik tartalmaz erősebb savanyú csoportot (neoezüstsalvarsan =

ezüstsalvarsan + neosalvarsan). Nem képeztek praecipitatumot azok a vegyületek, amelyekben a Na csoport erős savanyú oldalláncokhoz (formaldehydsulfoxylsav, formaldehydkénessav, carbaminsav) kapcsolódik (neosalvarsan, sulfoxylsalvarsan, sulfotreparsenan, arsalyt), továbbá a salvarsánnak vizsgált stabil cukorvegyülete (eparséno). *Azaz a vizsgált salvarsan csoportban a humoralis praecipitatum-képződés elmaradása eseteiben mindig azt constatálhatjuk, hogy az illető vegyületek substituálva vannak bizonyos radicalisokkal, amelyek a praecipitáló vegyületekből hiányoznak.* Az 5 nem praecipitáló derivatumban 4 különböző radicalis szerepel; ezek közül három (formaldehydsulfoxylsav, formaldehydkénessav, carbaminsav) megegyezik abban, hogy viszonylag erős savradicalisok.

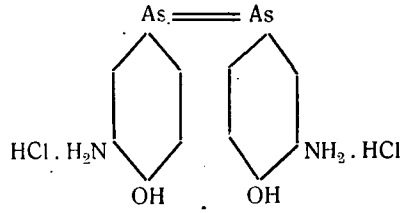
Ennélfogva a priori, gondolni lehet, hogy a praecipitatiot gátló hatásuk az erős savcharacteren alapul.

A dioxydiaminoarsenobenzol-sorozat vegyi képletei.

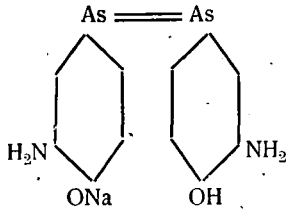
A vastag szedéssel jelölt csoportok bekapcsolása vizsgálataink szerint döntően megváltoztatja az arsenobenzol-elosztás képét a szervezetben.



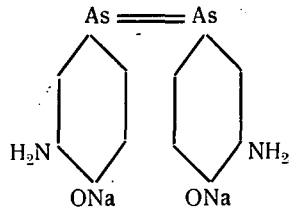
Dioxydiaminoarsenobenzol = salvarsanbasis, Ehrlich 592.



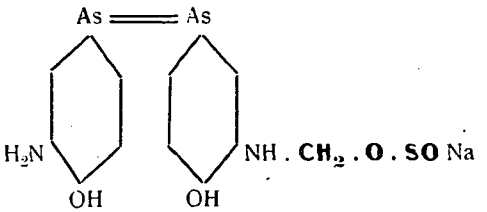
Dioxydiaminoarsenobenzol-dichlorhydrat = salvarsan, Ehrlich 606.



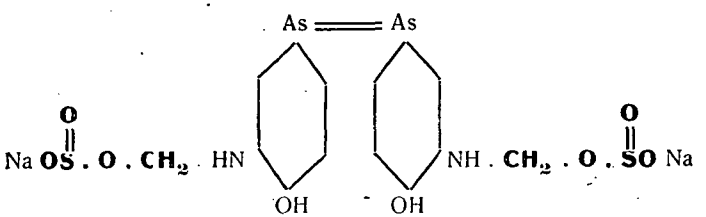
Dioxydiaminoarsenobenzol-mononatrium.



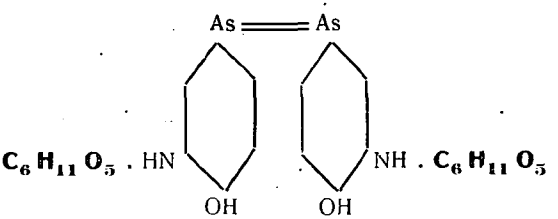
Dioxydiaminoarsenobenzol-dinatrium.



Dioxydiaminoarsenobenzol-[mono]*methansulfinsavas-natrium = Neosalvarsan.

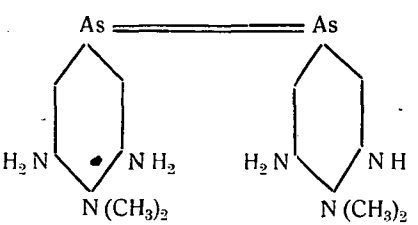


Dioxydiaminoarsenobenzol-dimethansulfonsavas-natrium = = formaldehyd-sulfit-salvarsan = (sulfo-trepersenan).



Diglucosidodioxydiaminoarsenobenzol (ismert szerkezetű glucose-salvarsan; példájaként emlitve a cukor-salvarsan vegyületeknek).**

Vizsgált arsenobenzol-származékok képletei:

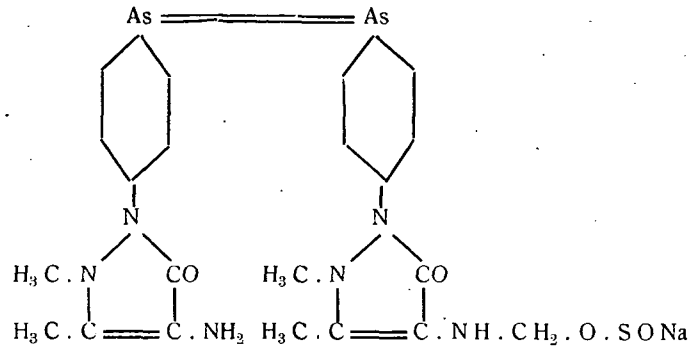


Bismethylamino-tetraminoarsenobenzol = Arsalyt-basis; mint *carbaminat* bicarbonatban oldva = Arsalyt.

---

* A kereskedelmi productum a mono- és disubstitutiós termék keveréke.

** Az eparséno (Pomaret 132), amit mi vizsgáltunk, P o m a r e t [1])[2]) szerint szintén glucose-salvarsan vegyület.



4 — arsenodi — (1 — phenyl — 2, 3 — dimethyl — 4 — amino — 5 pyrazolon) — monomethansulfinsavas-natrium = Sulfoxyl-salvarsan.

2. Salvarsanoldatok kémhatása és a humoralis praecipitatio.

Derivatum:	*Kémhatás:*	*Praecipitatio intensitása:*
Salvarsandichlorhydrat	savanyú	maximális
Ezüstsalvarsan	lugos	igen erős
Salvarsan alkalizált	lugos	erős
Neoezüstsalvarsan	gyengén lugos	közepes
Neosalvarsan	neutrális	nyomok
Sulfotreparseman	neutrális	⊖
Sulfoxylsalvarsan	igen gyengén lugos	⊖
Eparséno	neutrális	⊖
Arsalyt	igen gyengén lugos *(Giemsa)*	⊖

A szervezetben erősen praecipitálnak azok a derivatumok, amelyek erősen lúgos, vagy savanyú vegyhatásúak, vagyis erősen hydrolysálnak, — átmenetet képez egy gyengébben hydrolysáló vegyület: a neosilbersalvarsan; *nem praecipitálnak a nem, vagy alig hydrolysáló derivatumok,* tehát *amelyeknek vegyhatása neutralis, vagy közel neutralis.*

3. Az arsenobenzol derivatumok viselkedése anorganikus serumban.

Ebben a kísérletben a különböző származékokat egy olyan tényező hatásának tettük ki, amely tényező a vérben is jelen van: a vér anorganicus milieujébe helyeztük azokat. Egyes de-

rivatumok a serumsó oldatban praecipitálnak — tehát egy olyan hatáseredmény, mely azonos értelmű azzal, amit a vérben tapasztaltunk, mert ott is arsenobenzol reactiot adó praecipitatum képződött.

A különböző derivatumok 1% oldatából 1—1 cm³-t belecsepegtettünk kémcsősorba töltött 20—20 cm³ 1% Normosal oldatba. Tíz perc mulva leolvasva az eredményt, az a következő volt:

Salvarsan-dichlor-hydrat	Ezüst salvarsan	Salvarsan alkalizált (mononatriumsó)	Neoezüst salvarsan	Neo-salvarsan
Durva csapadék	Durva csapadék	Durva csapadék	Finomabb csapadék	Semmi csapadék

Sulfotreparsenan	Eparseno	Sulfoxylsalvarsan
Semmi csapadék	Semmi csapadék	Semmi csapadék

Tehát *mindazok a derivatumok, amelyek a vérben praecipitatumot képeznek, az „anorganicus serumban" is kicsapódnak; ellenben a vérben nem praecipitáló salvarsanok oldatban maradnak.* A praecipitáló salvarsanok között bizonyos mértékig mutatkozni látszanak a gradualis különbségek is. Az ezüstsalvarsan, amely a vérben igen erősen praecipitál, a normosal oldatban másodpercek alatt durva pelyhekben csapódik ki; ellenben az neoezüstsalvarsan, amelynél a praecipitatio intensitása a vérben kisebb, az első pillanatban még homogen, bár már opalescáló keveréket ad s a csapadékképződés elhúzódó és finom pelyhű. Tehát a két ezüstsalvarsannak in vivo észlelt különbsége itt is hasonló értelemben visszatükröződni látszik.

4. Gelatinasalversan keverékek viselkedése in vivo és in vitro.

Igen fontosnak tartjuk azt az észleletünket, hogy gelatinának a hozzáadása a befecskendett arsenobenzol oldathoz, bizonyos, különben erősen praecipitáló salvarsanoknál *az embolusképződést teljesen, a reticuloendothelialis halmozódást egy időre elnyomni képes.* Kísérleteinket egereken végeztük. Salvarsant dest. vízben oldottunk fel olyan mennyiségben, hogy

az oldat 0·5 cm³-e a kisérleti állat súlyára kiszámított dosis toleratát ($^1/_{275}$ gr. pro 20 gr. testsúly) tartalmazza. Az alkalizáláshoz annyi NaOH-t használtunk el, hogy a *di*natriumsó oldata keletkezzék. Ebből az oldatból 0·5 cm³-t 0·5 cm³ „Merck"-féle 10%-os gelatina oldattal (Gelatina ster. pro inj. „Merck") kevertünk, és a keveréket farokviszérbe injiciáltuk. 70 perc mulva leölve az állatokat és az arsenobenzol reactióval megvizsgálva a szerveket, teljesen eltérő képet találtunk attól, amelyet gelatinnal nemkevert salvarsan befecskendezése után találtunk. Ugyanis sem a tüdőben, sem a többi szervekben nem találtunk egyetlen arsenbenzol embolust sem s a reticuloendothelben is csak minimalis nyomokban volt salvarsan. A gelatina tehát meggátolta az arsenobenzol praecipitatióját a vérben. Ugyanez történt akkor is, ha ezüstsalvarsant kevertünk gelatinával, pedig különben, amint az többször szóba került, ez a derivatum rengeteg embolust képez a hajszálerekben és gyorsan nagy tömegben rakódik le a reticuloendothelben. Embolusok később sem képződnek, ellenben, amint azt az ezüstsalvarsan + gelatina esetében tapasztaltuk, a reticuloendothelialis halmozódás órákmulva mégis megindul és tekintélyes fokot érhet el. Az arsenobenzolkép a szervekben azonban még 24 óra mulva is eltér attól, amit a tiszta (ezüst-) salvarsannal kezelt controll állatoknál találunk a szervekben.

A szóban forgott derivatumok acut mérgezőhatásának figyelemre méltó csökkenéséről, amely a leírt tüneménnyel kapcsolatos, később fogunk beszélni, a 3. részben.

Valószínűnek tartjuk, (lásd az alábbi adatokat) hogy ugyanilyen hatást mutatott volna a gelatina, ha a kísérleteket neoezüstsalvarsan-nal, vagy „salvarsannatrium" „Höchst"-el végeztük volna.

A gelatina hatás analysise céljából a következő vizsgálatot állítottuk be: A különböző salvarsan derivatumokból 1%-os oldatokat készítettünk. Az oldatok 1—1 cm³-ét csökkenő mennyiségű „Merck"-féle gelatina oldattal kevertük és azután kémcsövekbe töltött 20—20 cm³ 1%-os Normosal oldatokba öntöttük. Az eredményt a következő táblázat tünteti fel:

Ma. Horthy Miklós-Tudományegyetem KÖNYVTÁRA SZEGED

Leolvasás ideje.	SALVARSANDICHLORHYDRAT 1%-os.			
	1 cm³ + 0·5 cm³ gelatin 10% + 20 cm³ Normosal 1%	1 cm³ + 0·1 cm³ gelatin 10% + 20 cm³ Normosal 1%	1 cm³ + 0·5 cm³ gelatin 1% + 20 cm³ Normosal 1%	1 cm³ + 20 cm³ Normosal 1%
keveredés pillanatában:	kicsapódás	kicsapódás	kicsapódás	erős zavarodás
3′ múlva:	durva kicsapódás	durva kicsapódás	durva kicsapódás	kicsapódás
30′ múlva:	tömeges üledékképződés	tömeges üledékképződés	tömeges üledékképződés	tömeges üledékképződés
	SALVARSAN ALKALIZÁLT MONONATRIUM SÓ 1-%os.			
	1 cm³ + 0·5 cm³ gelatin 10% + 20 cm³ Normosal 1%	1 cm³ + 0·1 cm³ gelatin 10% + 20 cm³ Normosal 1%	1 cm³ + 0·5 cm³ gelatin 1% + 20 cm³ Normosal 1%	1 cm³ + 20 cm³ Normosal 1%
keveredés pillanatában:	zavarodás	zavarodás	zavarodás	zavarodás
3′ múlva:	kicsapódás	zavarodás	kicsapódás	kicsapódás
30′ múlva:	üledék	zavarodás	üledék	tömeges üledékképződés
	SALVARSAN ALKALIZÁLT DINATRIUM SÓ 1%-os.			
	1 cm³ + 0·5 cm³ gelatin 10% + 20 cm³ Normosal 1%	1 cm³ + 0·1 cm³ gelatin 10% + 20 cm³ Normosal 1%	1 cm³ + 0·5 cm³ gelatin 1% + 20 cm³ Normosal 1%	1 cm³ + 20 cm³ Normosal 1%
keveredés pillanatában:	zavarodás nincs	zavarodás nincs	zavarodás nincs	zavarodás
3′ múlva:	zavarodás nincs	zavarodás nincs	zavarodás nincs	kicsapódás
30′ múlva:	zavarodás nincs	egyenletes zavarodás	kicsapódás	tömeges üledékképződés

Leolvasás ideje.	EZÜST SALVARSAN 1%-os.			
keveredés pillanatában:	1 cm³ + 0·5 cm³ gelatin 10% + 20 cm³ Normosal 1%	1 cm³ + 0·1 cm³ gelatin 10% + 20 cm³ Normosal 1%	1 cm³ + 0·5 cm³ gelatin 1% + 20 cm³ Normosal 1%	1 cm³ + 20 cm³ Normosal 1%
3′ múlva:	zavarodás nincs	zavarodás nincs	zavarodás nincs	durva kicsapódás
30′ múlva:	zavarodás nincs	zavarodás nincs	opalescaló zavarodás	kezdődő ülepedés
	zavarodás nincs	zavarodás nincs	üledék	massiv üledékképződés
	NEOEZÜSTSALVARSAN 1%-os.			
keveredés pillanatában:	1 cm³ + 0·5 cm³ gelatin 10% + 20 cm³ Normosal 1%	1 cm³ + 0·1 cm³ gelatin 10% + 20 cm³ Normosal 1%	1 cm³ + 0·5 cm³ gelatin 1% + 20 cm³ Normosal 1%	1 cm³ + 20 cm³ Normosat 1%
3′ múlva:	zavarodás nincs	zavarodás nincs	zavarodás nincs	opolescaló zavarodás
30′ múlva:	zavarodás nincs	zavarodás nincs	opalescaló zavarodás	kicsapódás
	zavarodás nincs	zavarodás nincs	kicsapódás	ülepedés

A táblázatból kitűnik, hogy a gelatina bizonyos derivatumokhoz hozzákeverve azokat megvédi az anorganicus serum kicsapó hatásával szemben. Ilyen kifejezett védőhatás érvényesül éppen a dinatriumsalvarsan-nál és az ezüstsalvarsannál is, amelyeknél azt találtuk, hogy gelatinával keverve a kísérleti állatok vérében sem csapódnak ki. Igen kifejezett védőhatás mutatkozott a neoezüstsalvarsan-nál is. *Tehát a Normosal-lal végzett kísérlettel ebben a tekintetben is utánozni lehet az in vivo viszonyokat.*

A gelatinának ez a hatása kétségtelenül azon alapul, hogy a gelatina a védőcolloidok példájára összeköttetésbe lép a salvarsan-sol-okkal. Ez a védőhatás legkifejezettebben érvényesül a legkülönbözőbb kicsapó agensekkel szemben, pl. neutralis sók, egy és több értékű ionok-kal, savakkal szemben. A védő colloidhatás erősségét mutatja az, hogy elegendő mennyiségű gelatinával kevert dinatriumsalvarsan oldatot higított ecetsavval, vagy kénsavval savanyú kémhatásúvá változtathatunk, anélkül, hogy látható zavarodás keletkeznék; holott a nem védett salvarsan oldatból ezeknek a reagenseknek a hozzácseppentésére azonnal massiv csapadékképződés közben kiválik a salvarsanbasis, illetőleg a második esetben, *Bauer* és *Benda*[3]) (l. 400. lap) adata szerint az oldhatatlan salvarsansulfat.

Ezek az adataink bizonyos ellentétben állanak *H. Freundlich, R. Stern* és *H. Zocher*-nek egy a salvarsan és neosalvarsan colloidchemiai tulajdonságairól szóló értekezésével. E szerzők szerint (savanyú) salvarsanoldatok érzékenységét NaCl coaguláló hatásával szemben jelentékenyen fokozni lehet, ha azok gelatina-sol-okkal kevertetnek. Vizsgálataikból azt következtetik, „dass durch Gelatine eine ausgesprochene Sensibilisierung des Salvarsans für Elektrolytkoagulation bewirkt wird". Továbbá a következőket fejtik ki: „Wir glauben diese letztere Tatsache scharf betonen zu müssen, weil in der Literatur gelegentlich empfohlen wird, Gelatine als „Schutzkolloid" den Salvarsanlösungen vor der Injektion beizufügen. Nach den eben geschilderten Versuchen scheint das theoretisch durchaus nicht unbedenklich zu sein. Es müsste zum mindesten der experimentelle Nachweis geliefert werden, ob und in welchen Konzentrationen überhaupt eine Schutzwirkung der Gelatine auf Salvarsan möglich ist. Es darf aber nicht ausser acht ge-

lassen werden, dass die so oft generell als Schutzkolloide bezeichneten hydrophilen Sole, wie Gelatine, z. B. sehr häufig eine sensibilisierende, also entgegenesetzte Wirkung ausüben".

Ezekhez a sorokhoz néhány kritikai megjegyzést kell fűzzünk. *Freundlich* és munkatársainak concret adatai természetszerűleg helyesek, csakhogy az általuk elvégzett kísérletek egyáltalában nem voltak elégségesek ahoz, hogy azokból helyes képet lehessen alkotni a gelatina colloid-chemiai jelentőségéről és toxikologiai jelentőségéről az illető arsenobenzol készítménynél, vagy éppen általában a therapiás arsenobenzol-derivatumoknál. Értekezésükből hiányzik annak constatálása, hogy gelatina arsenobenzol derivatumoknál a lehető legfeltűnőbb védőcolloid hatást fejtheti ki. Ilyen erős védőcolloidhatást lehet tapasztalni az ezüstsalvarsannál és a neoezüstsalvarsannál. Ezeket a derivatumokat ők nem vizsgálták meg s ennélfogva a tüneményt itt nem is észlelhették. Csakhogy éppen ilyen kifejezett védőhatás előfordul ugyanannál a salvarsan készítménynél is, amelyet éppen vizsgáltak. A szerzők gelatinának *„salvarsanoldatokra"* kifejtett hatásáról beszélnek. A salvarsan azonban a *savanyú oldaton* kívül még kétféle oldatban alkalmaztatik: mint *mononatrium-* és mint *dinatriumsó* oldat. A közleményből megállapítható, hogy a szerzők a salvarsandichlorhydrat oldaton kívül csak a mononatrium só oldatát vizsgálták. Amint megjegyzik: a salvarsant az injectiok számára megadott előírás szerint alkalizálták. Tudvalevő dolog, hogy az *Ehrlich* eredeti előírása és a höchsti gyár által az ampullákhoz mellékelt utasítás szerint készített oldat a salvarsant mononatrium sója alakjában tartalmazza. Ha $^1/_3$-ad résszel több NaOH-át adtak volna az oldathoz, nem kerülhette volna el a figyelmüket az, hogy a gelatina a kezükben levő salvarsannál is fejthet ki messzemenő védőcolloid hatást. Amerikában az egészségügyi hivatalnak az arsenobenzol therapia gyakorlatára vonatkozó utasítása értelmében *di*natriumsalvarsan oldatot alkalmaznak. Az amerikai szerzők adatai mindig a diphenolat oldatára vonatkoznak (l. *Collier*[5]) referatumát is) és a dinatriumsó oldatot vizsgálta *Oliver* és *Yamada*[6]) is, akiknek a vizsgálataira a közlemény céloz. *Freundlich* és munkatársai nem vették észre, hogy vizsgálati objectumuk nem azonos az amerikai

szerzőkével, s ennélfogva saját vizsgálataikból ezekre a vizsgálatokra vonatkozólag nem vonhatnak le következtetést.

Annyit azonban concedálhatunk, hogy a gelatinnak esetleges therapiás alkalmazása esetén nem szabadna azt egyáltalában és minden tekintet nélkül az arsenobenzolderivatum minőségére, hozzákeverni méregtelenítés céljából. Azonban olyan derivatumoknál, amelyeknél a gelatina in vitro védőhatást fejt ki, amint azt nekünk először sikerült ad oculos demonstrálni: ez a védőhatás a szervezeten belül is érvényesül; az embolusképződésre vezető rapid, durva humoralis praecipitatio a vérben nem jön létre. Ám ez a folyamat éppen elsőrangú fontosságú szereplő az acut mérgezőhatás létrejöttében. Az, hogy *más* salvarsan oldatoknál ez a colloid sensibilisaló hatást fejt ki, gyakorlatilag teljesen irrelevans.

Freundlich és társai közleménye számunkra azért volt értékes, mert felhívta a figyelmünket hydrophil colloidoknak sensibilisaló hatásaira a salvarsan sorozatban. Ilyen sensibilisaló hatást fejt ki a gelatina pl. a salvarsan chlorhydratjánál, amint azt *Freundlich*-ék már constatálták, továbbá a salvarsan csupán a mononatrium só keletkezéséig alkalizált oldatánál. Ezt a sensibilisaló hatást tapasztalni lehetett a fenti táblázatban feltüntetett vizsgálatnál is. A salvarsan dichlorhydrat és a mononatrium só törzsoldatának összekeverésekor a (konyhasó tartalmú) „Merck"-féle gelatina oldattal már képződött zavarodás, vagy csapadék. A gelatinázott dichlorhydrat-oldat a Normosal-oldattal keverve sokkal durvább rögökben csapódott ki, mint a gelatinamentes controll oldat. Sensibilisaló hatásokat constatáltunk még a myosalvarsannál (a hasonló francia készítmény, amellyel a vizsgálatokat kezdtük, időközben kifogyott s így azt nem vizsgálhattuk) a sulfoxylsalvarsannál (Op. Nr. 95., Höchst, in substantia, államilag controllálva) és igen kifejezetten a neosalvarsan-nál. Ennek a colloidchemiai sensibilisatiónak a jelentőségére a későbbiekben még visszatérünk.

Az 1—4. pontok alatt felsorolt adatok alapján a következőképpen következtetünk:

Annak az alapján, hogy

a) az „anorganicus serum" bizonyos arsenobenzolderivatumokkal alkali (NaOH)-ban oldódó praecipitatumot képez hasonlóan a vérhez;

b) az anorganicus serumban is éppen azok a derivatumok praecipitálnak, amelyek a keringő vérben, ellenben a vérben nem praecipitaló derivatumok oldatban maradnak;

c) az „anorganicus serum" egy olyan tényező, amely a vérben is jelen van;

d) bizonyos arsenobenzol oldatok gelatinával keverve sem az anorganicus serumban nem praecipitálnak, sem a keringő vérbe fecskendezve, azaz a gelatina, amelynek szerepét itt védőcolloid functiójával kell kapcsolatba hoznunk, in vitro és in vivo hasonló értelmü hatást fejt ki, *következtetjük, hogy az arsenobenzol oldatok rapid praecipitatiójának oka a vérben elsősorban a vér elektrolyt milieujének az arsenobenzol oldatokra gyakorolt hatásában keresendő és különböző derivatumok különböző humoralis viselkedése elsősorban éppen a vér-elektrolytoknak arsenobenzol oldatokra való hatását meghatározó, befolyásoló tényezők különböző constellatiójára vezetendő vissza.*

Továbbmenőleg annak alapján, hogy

e) feltűnő összefüggés mutatkozik különböző arsenobenzolderivatumok vegyiszerkezete és a keringővérben való viselkedése között, amely összefüggés arra enged következtetni, hogy általában valamely erős savradicalis bekapcsolása a moleculába képes lenne eliminálni a praecipitatum képződést a vérrel való keveredéskor;

f) párhuzamosság van a derivatumok kémhatása, illetve hydrolysise és humoralis viselkedésük között;

g) az anorganicus serumnak (Normosal) és a vérfolyadéknak puffer-tulajdonsága van;

h) a szabad, hydrolysált arsenovegyület neutralis, vagy közel neutralis reactio mellett — practice oldhatatlan, ellenben NaOH oldja — *következtetjük, hogy a vérben az arsenobenzol reactioját adó praecipitatum azáltal jön létre, hogy a befecskendett arsenobenzolvegyületekből (sókból) elsősorban a vér-elektrolytok hatására a szabad, oldhatatlan arsenobenzol-componens kiválik.*

III. Az arsenobenzol-származékok vegyszerkezete, physico-chemiai sajátságai és a szöveti arsenobenzol képek közötti összefüggés.

Az előterjesztettek alapján a különböző derivatumok eltérő viselkedését a vérben főbb vonásaikban már meglehetne magyarázni a következőképpen:

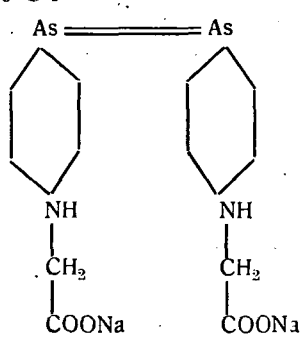
A szabad dioxydiaminoarsenolbenzol (Ehrlich 592, salvarsan basis) vízben gyakorlatilag oldhatatlan test. Oldalláncait basicus természetű NH_2 csoportok és savitermészetű OH csoportok alkotják. E csoportok jelenléténél fogva szerepelhet úgy is mint egy sav és úgy is mint egy basis. Az NH_2 láncok útján savakkal, az OH csoportok útján alkaliákkal oldható sók képződése közben egyesülhet. Azonban mint sav gyenge sav, mint basis gyenge basis a dioxydiaminoarsenobenzol. Ennélfogva erős savakkal illetőleg erős basisokkal képezett sói hydrolysist szenvednek és a vizes oldatok savanyúan, illetőleg lúgosan reagálnak. Hydrolysálva van és savanyúan reagál az erős HCl savval képezett só: a dioxydiaminoarsenobenzol-mono- és dichlorhydrat. Hydrolysist szenvednek az erős basissal: a NaOH-al képezett phenolatok, a salvarsan mono- és dinatrium és az ezüstsalvarsan dinatrium is és ennélfogva oldataik lúgos kémhatásúak. Ezeknek a labilis szerkezetű, hydrolysáló arsenobenzol-derivatumoknak az oldataiból viszonylag könnyen kiválik oldatlan állapotban a szabad arsenobenzol-componens lúgok illetőleg savak, sók, pufferkeverékek behatására és akkor arsenobenzol-praecipitatum válik ki belőlük. Ezen az alapon magyarázzuk azt az arsenobenzol kimutatására szolgáló módszerünkkel egerek és patkányok testében histologiailag kimutatott tényt, hogy ezek a derivatumok a vérbe fecskendezve a circulatióban tömeges praecipitatumot képeznek.

Azonban erősebben savanyú characterű savmaradékok bekapcsolása által a dioxydiaminoarsenobenzol savcharactere annyira fokozódik, hogy nem hydrolysáló, neutralisan oldódó Na sók keletkeznek. Az ilyen stabilis szerkezetű neutrális vegyületeknél aztán az elektrolyt-milieu, a puffer hatások nem számítanak, a vér azokat hasadás és kicsapódás nélkül képes bekebelezni. Ilyen szerepet játszik a neosalvarsanban és a

sulfoxylsalvarsanban a formaldehydsulfoxylsav, a sulfotreparsenanban a formaldehyd-kénessav radicalisa. Ugyanez a jelentősége az arsalyt esetét véve tekintetbe a carbaminsavnak. Az arsalyt-basis (bismethylaminotetraminoarsenobenzol) chlorhydratja erősen savanyú oldatot ad és a serumban praecipitatumot képez (*Giemsa*[7]), hasonlatosan a salvarsan dichlorhydrathoz. Ellenban a *Giemsa* által kezdeményezett, natriumcarbonat-tal, vagy bicarbonat-tal készült oldat, amint láttuk, a vérben nem okozott praecipitatumot. Ebben az esetben pedig, amint *Karrer*[8]) kimutatta, az oldódási folyamat egy carbaminsav képződésén alapul. Míg ezen esetekben a moleculába bekapcsolt savmaradékok gátolják a praecipitatiot a vérkeringésben azáltal, hogy viszonylag erős savcharacterű vegyületet képeznek és neutralisan oldódó alkalisó létrejöttét teszik lehetővé, addig az eparséno esetében a moleculának egy másnemű, de hasonló eredménnyel járó változása miatt marad el a rapid praecipitatio a vérben. Ugyanis az eparséno esetében egy neutralis, hydrolysisre nem hajlamos és egyáltalán mindenféle, más derivatumoknál kicsapódást okozó agenssel szemben igen ellenálló salvarsan-cukorvegyületről van szó, amelyet *Pomaret*[1]), [2]) adatai szerint dioxydiaminoarsenobenzolnak glucoseval való bizonyos kezelése útján állítanak elő. A neoezüstsalvarsannak mérsékeltebb hajlandóságát a humoralis praecipitatióra szemben az ezüstsalvarsannal szerintünk azt feltételezi, hogy e vegyület egyik componense (neosalvarsan) egy aránylag erős savmaradékot tartalmazó s ennélfogva nem praecipitáló vegyület. Ez a salvarsan gyenge alkalikus kémhatásával, CO_2-al szemben való stabilitásával átmenetet képez az erősen hydrolysáló, CO_2 átvezetésére azonnal kicsapódó natriumsók és a nem hydrolysáló neutralis derivatumok között. Azon feltevés értelmében, melyet a salvarsanok physicai-chemiai sajátságai és biologiai viselkedésük összefüggésére vonatkozólag itt kifejtettünk, ennélfogva az várható, hogy ez a derivatum humoralis viselkedése tekintetében in vivo is átmeneti helyet foglaljon el az erősen praecipitaló és a nem praecipitaló derivatum csoportok között és tényleg éppen ezt tapasztaltuk az egér vérében.

E feltevések értelmében a chemiai constitutio alapján következtetést vonhatunk olyan arsenobenzol-származékoknak a

vérkeringésben való viselkedésére vonatkozólag is, amelyeket biologiai kisérletben még nem vizsgáltunk meg. Persze az ilyen következtetés, általánosítás, mindig bizonyos kockázattal jár; mert egyes derivatumoknak az esetében szerepet kaphatnak olyan tényezők, melyeket eddigi vizsgálataink tényálladéka alapján előre nem láthatunk és hatásukat nem számíthatjuk ki. Mégis elég valószínűsége van annak, hogy a neosalvarsanhoz, sulfotreparsenanhoz és sulfoxylsalvarsanhoz: ezen savanyú oldalláncokkal substituált derivatumokhoz hasonlóan fognának viselkedni más olyan arsenobenzolok alkali sói is, amely arsenobenzolok szintén aránylag erős savi csoporttal vannak substituálva pl. a phosphaminsavas salvarsan (galyl stb.), acetylezett, vagy glycin-származékok stb., vagyis ezek a praeparatumok is abba a typusba volnának sorozhatók, amely a vérrel keveredve nem képez rohamosan tömeges arsenobenzolos praecipitatumot s következésképp embolusok nem képződnek az erekben, sebes, nagyarányú reticuloendothelialis halmozás nincs az intravascularis injectio nyomán. Ugyanezt vehetjük valószínűnek az arsenophenylglycin esetére.



p-arseno-phenyl-glycin dinátriumsója = spirarsyl = Ehrlich 418.

Amennyiben ennek a derivatumnak a szervezetben való, az észlelők szerint jelentékeny retentiójában (l. *Schlossberger* 976. lap) a reticuloendothelben való accumulatio játszik fontos szerepet, úgy az valószínűleg egy lassan, fokozatosan kifejlődő cellularis accumulatio, nem pedig rapid megtelődése a reticuloendothel sejteknek arsenophenylglycinnel, durvább rögök képződése közben, amelyek a capillarisokat eldugaszolhatnák. Említettük azt, hogy a dimethylamino tetraminoarsenobenzol

natriumcarbonatban, vagy bicarbonatban való oldódása *Karrer* szerint carbaminat képződésén alapul. *Karrer* ugyanezen oldódási viszonyokat találta az említett basison kívül a legkülönbözőbb m-diaminoknál is. Ennélfogva valószínűnek tartjuk, hogy a *Giemsa*-féle arsalyt-hoz hasonló viselkedést mutatnának a vérben más olyan arseno-vegyületek is, melyeknek a szerkezete egy m-diaminnak felel meg, ha azok azonos módon oldatnának fel.

Felfogásunk értelmében a vérkeringésbe jutott arsenobenzolok specialis viselkedését elsősorban az arsenobenzol oldatok és a vér elektrolytjainak a kölcsönhatása határozza meg. Ezzel azonban nem akarjuk azt mondani, hogy ezen, a vérben végbemenő praecipitatios reactióknál a vér colloidjainak, fehérjéinek nincsen semmi szerepe. Sőt úgy gondoljuk, hogy *azon észleletek alapján, amelyeket a gelatinánál tettünk, a különböző salvarsanderivatumok vitalis viselkedését még jobban megmagyarázhatnánk, mint azt kizárólag a vér elektrolytmilieujének hatásából megérteni lehetne, ha feltételeznénk, hogy a vércolloidok a praecipitatiot a vérben védőcolloid, avagy sensibilisaló hatás értelmében módosíthatják.* A salvarsandichlorhydratnál, amely a vérben az egér kísérletek tanusága szerint a többi derivatumhoz viszonyítva aránytalanul erősebben és durvábban csapódik ki, aligha fogunk tévedni, hogyha feltételezzük, hogy itt egy analog tüneményről van szó, mint amelyet a kémcsőkísérletben tapasztaltunk gelatina alkalmazása kapcsán. Az arsenobenzol gelatina hozzáadás esetén gyorsabban és nagy cafatokban csapódott ki: tehát a gelatina ennél a derivatumnál igen kifejezetten a védőcolloidhatással ellentétes sensibilisáló hatást fejtett ki. Valószínű, hogy a vérben bizonyos vércolloidok (fehérjék) ugyanilyen hatást fejtenek ki.

Hasonló fokozati különbségek a humoralis viselkedés tekintetében, mint az erősen praecipitáló derivatumoknál, a savanyú oldalláncokkal substituált és humoralis praecipitatióra nem hajlamos derivatumcsoportban is vannak. Közülük kiválik labilitásával a neosalvarsan. Ezt a salvarsant a praecipitatiora nem hajlamos csoportba kellett soroznunk, mert egér kísérleteinkben általában csak kevés embolust képezett a tüdőben és közvetlenül az injectio után a reticuloendothelben csak nyomokban mutatkozott. Ezzel a viselkedésével a neosalvarsan elég

jól beilleszkedne elméletünknek a keretébe, t. i. felfogásunk szerint ilyen savradicalisokkal substituált derivatumok stabilis, neutralis mivoltuknál fogva nem praecipitálnak a vér elektrolyt-milieujének hatása alatt. Azonban mégis van embolusképződés és bár lassú, de elég erős reticuloendothelialis halmozódás s ez az individualis viselkedése a neosalvarsannak megint egy olyan eltérés, amely magyarázatot igényelne. Volt néhány kísérletünk, melynél a neosalvarsan sok embolust képezett a tüdőben és gyorsan elég nagy mennyiségben halmozódott fel a reticuloendothelben, tehát humoralis praecipitatiót szenvedett. Másfelől tudjuk, hogy a neosalvarsan in vitro serummal összekeverve zavarodást okoz, melyet gyűrű próbát végezve jól lehet látni; azokat az in vitro kísérleteket, amelyékből következtetni próbáltak ezen praecipitatiós reactiók jelentőségére, többnyire éppen neosalvarsannal végezték. A neosalvarsan specialis viselkedését meglehetne magyarázni azon specialis sensibilisatiós tünemények alapján, melyeket ennél a derivatumnál találtunk. Vizsgálataink szerint a neosalvarsan oldatoknak, ha azok olyan tömények, mint amilyeneket a therapiában használnak, kifejezetten colloidalis sol-charactere van. Ezeknél a neosalvarsan sol-oknál gelatina kifejezett és kivételesen erős sensibilisáló hatást mutat. Míg a neosalvarsan oldat tiszta normosal-oldattal keverve teljesen átlátszó marad, úgyszintén a „Merck"-féle gelatina oldattal összehozva, addig gelatinával kevert normosal-oldathoz öntve erős zavarodást mutat; ellenben myosalvarsan és sulfoxylsalvarasan oldatok az utóbbi esetben sem mutatnak zavarodást. Ez a kísérlet bizonyítja, hogy a neosalvarsan más colloidok jelenlétében az élő szervezetben számba jövő electrolyt-combinatiok és concentratiok mellett is praecipitatumot képezhet. Hajlandók vagyunk ezen az alapon magyarázni a neosalvarsannál előforduló embolusképződést és a reticuloendothelialis halmozódást, amely rendszerint lassan és elég nagy mértékben, talán humoralisan, talán cellularisan történik meg.

Ezidőszerint eddig jutottunk el a salvarsanderivatumok vitalis állapotváltozásainak physico-chemiai elemzésében.

Összefoglalólag a következőket mondhatjuk: specialis vizsgálati módszerünkkel végzett állatkisérletekben azt találtuk, hogy a therapiás arsenobenzol derivatumok befecskendése után a testben arsenobenzol reactiót adó praecipitatum képződik. A

különböző derivatumok ebben a tekintetben két jól elkülönülő csoportra oszlanak: derivatumok, amelyek erősen praecipitálnak és derivatumok, melyek sokkal kevésbbé vagy egyáltalán nem hajlamosak ilyen praecipitatióra. Az előbbi csoportba tartozó derivatumok injectiója után a reticuloendothelialis sejtek erősen megtelődnek a képződött praecipitatummal és intravascularis alkalmazás esetén az arsenobenzol praecipitatum gazdagon embolisálja az ereket. A második csoportba tartozó derivatumok injectiója után a sejtekben felhalmozott praecipitatum mennyisége, illetőleg az embolusképződés foka kicsi, vagy ilyesmi ki se mutatható. Ez a két typusra való elkülönülés azon alapul, hogy az előbbi derivatumok a vérnek, illetőleg a szöveteknek az anorganicus milieujében, amint az in vitro igazolható, kicsapódnak, mig az utóbbi derivatumok ugyanabban az anorganicus milieuben oldatban maradnak, amit a különböző derivatumok szerkezeti chemiai sajátságaira vezettünk vissza. Azonban, mivel az erősen reactioképes arsenobenzol vegyületek az organicus colloidokkal különböző összeköttetésekbe lépnek a szervezetben végbemenő reactióknál, az arsenobenzolokon és az anorganicus só milieun kívül a colloid milieu is szerepel. Létrejöhet védőcolloidhatás, amely a praecipitatiot elnyomja vagy csökkenti. Azt, hogy védőcolloidhatások a szervezet belsejében hogyan érvényesülnek, szépen lehetett demonstrálni gelatinának bizonyos salvarsanok oldataihoz való hozzákeverése útján. Másfelől bizonyos derivatumoknál in vitro a védőcolloidhatással ellentétes sensibilisáló hatásokat lehetett kimutatni és semmi sem látszik útjában állani annak a feltevésnek, hogy ilyen sensibilisáló hatásokat kifejthetnek a szervezetben is a vérben a szövetnedvekben és a sejtekben levő colloidok. Amint kifejtettük ezen szempontok figyelembe vétele mellett a különböző derivatumoknak in vitro demonstrálható sajátosságai alapján igen messzemenőleg meglehetne magyarázni azok qualitative és quantitative különböző magatartását a szervezetben, meglehetne magyarázni a szövetekben szövettani módszerünkkel feltüntethető arsenobenzol képek jellemző eltérését.

IV. Különböző arsenobenzol-származékok eltérő distributioja az emberi testben.

Vizsgálatainkat főképpen egereken végeztük, kérdés, hogy mennyiben állanak fenn hasonló viszonyok embernél? Erre vonatkozólag vizsgálódásaink során hova-tovább arra a meggyőződésre jutottunk, hogy az embernél fennálló viszonyok nemcsak nagyobb vonásokban, de még a részletek tekintetében is egyezők kell hogy legyenek az állatoknál tapasztaltakkal. Az embernél végzett quantitativ arsenmeghatározások megmutatták, hogy pl. az Altsalvarsan intravenás injectiója alkalmával a befecskendett mennyiségnek tekintélyes százaléka percek mulva eltűnik a vérből és a szervekben köttetik meg (lásd különösen *Fordyce* és munkatársai[10]) és *Wechselmann, Lockemann* és *Ulrich*[11]) vizsgálatait). A mi vizsgálataink után nem lehet kétséges, hogy éppen úgy, mint az állatnál, ezek a vérből gyorsan eltűnő arsenobenzol mennyiségek a reticuloendothelben kerülnek felhalmozásra, amit egy emberi esetünkben, amelyet egy előbbi közleményünkben ismertettünk a neoezüstsalvarsant illetőleg szövettanilag be is bizonyítottunk. Nagyon értékesek számunkra *Fordyce* és munkatársai vizsgálatai, akiknek igen kiterjedt és pontos arsenmeghatározásokkal végzett vizsgálatai alapján constatálni lehet, hogy a salvarsan, neosalvarsan, ezüstsalvarsan és tryparsamid eloszlása az embernél lényegében véve azonos módon történik, mint a laboratoriumi állatoknál, nevezetesen a patkánynál. Nem kevésbbé értékesek számunkra *Wechselmann, Lockemann* és *Ulrich* vizsgálatai, különösen a sulfoxylsalvarsanra vonatkozó eredmény miatt. *Kolle* szerint, aki ezt az érdekes salvarsan derivatumot a therapiába bevezette, ez a salvarsan cumulatióra való hajlandóságával tűnik ki és a klinikai gyakorlat ezt az adatot teljes mértékben igazolta (lásd a dermatitisek és az adagolási intervallum összefüggésére vonatkozó észleleteket, amelyek alapján ma a sulfoxylsalvarsannál viszonylag a legnagyobb intervallumot tartják be; továbbá lásd a syphiliticus jelenségekre kifejtett lassú „depot" hatást). A mi állatkísérleteink azt bizonyítják exact histologiai alapon, hogy a sulfoxylsalvarsan cumulatiójának a mechanismusa teljesen más kell, hogy legyen, mint pl. az altsalvarsan, vagy az ezüstsalvarsanok retentiójáé.

Egereknél az utóbbi derivatumok nagy mennyiségben hosszú ideig tartatnak vissza a szervezetben és ennek a retentiónak a színhelye a *szervekben* van, ahol a reticuloendothelialis sejtekben felhalmozott arsenobenzol csak lassan-lassan fogy. Ellenben a sulfoxylsalvarsannál a reticuloendothelialis halmozódás csak minimalis s a retentióban nem játszhatik számbavehető szerepet. A sulfoxylsalvarsan depot-hatását nem a szervekben való megkötetés útján képződött belső depot-k okozzák, amint azt többen gondolják. Ezen vizsgálataink alapján teljesen érthetőnek találjuk azt, hogy *Wechselmann* és társai vizsgálatainak során a sulfoxylsalvarsan egészen különleges és feltűnő viselkedést mutatott. Ők ugyanis sulfoxylsalvarsan injectiók után egészen meglepően magas arsenértékeket találtak a vérben; pl. egyik esetükben 0·3 gr. sulfoxylsalvarsan intravenás injectiója után három nappal vett vérből az egész vér mennyiségére azt számították ki, hogy a befecskendezett összes As-nek 69% a vérben van. Ugyanazon praeparatummal eszközölt többszöri befecskendezések során 3 ízben beadott, összesen 0·9 gr. sulfoxylsalvarsan injectiója után az utolsó befecskendés után négy nappal vett vérben az összes beadott arsenmennyiségnek még 11·1%-át, a legutóbb befecskendett arsenmennyiségnek 30·3%-át kitevő As mennyiséget találnak. Egy másik esetben 9 ízben adott 1·6 gr. sulfoxylsalvarsan beadása után, hat nappal az utolsó injectio után vett vér arsentartalma alapján úgy találják, hogy az összes befecskendett arsennek 5·5%-át, a legutóbb befecskendezett arsenmennyiségnek 43·8%-át kitevő As tartalom mutatható ki a vérben. Ez az eredmény teljesen összevág állatkísérleteink eredményével. Belátható, hogy az injectio nyomán nem maradhatna a keringésben ilyen hatalmas mennyiségű salvarsan, abban az esetben, ha azt a reticuloendothel mohón megkötné, mint pl. a neoezüstsalvarsant vagy a natriumsalvarsant, amelyeknél *Wechselmann*-ék a vérben hasonlíthatatlanul kisebb As értékeket találtak s ennélfogva logicus módon azt állítják, hogy ezek a derivatumok a belső szervekben gyorsan és kiadósan megköttetnek. A saját vizsgálataink és *Wechselmann* és társai adatai alapján mondhatjuk, hogy ez a sulfoxylsalvarsan azzal tűnik ki, hogy *a vérben képez depot*-t, mert ez a derivatum ellentétben más cumulatióra hajlamos derivatumokkal, melyek belső reticuloendothe-

lialis depot-kat képeznek, a reticuloendothelben nem halmozódik fel jelentékeny mértékben s emellett a kiválasztó szervek a vérből csak lassan távolítják el, ami talán azon alapul, hogy ez a derivatum kifejezetten colloidalis tulajdonságokat mutat (lásd. alább ismertetendő ultrafiltratiós vizsgálatainkat) és viszonylag a leglassabban diffundál (*Bauer*[13]). *Wechselmann, Lockemann* és *Ulrich* arsenmeghatározási adataikból azt következtetik, hogy a salvarsannatrium és a neoezüstsalvarsan a vérből hamar eltünnek és leköttetnek, míg mindenek felett a sulfoxylsalvarsan, de a neosalvarsan és az ezüstsalvarsan is, sokáig a vérben maradnak. Ezek a megállapítások teljesen összevágnak szövettani vizsgálatainknak ezen derivatumokra vonatkozó adataival, kivéve az ezüstsalvarsant. Ez a derivatum az egereknél nagyon tekintélyes mennyiségben, gyors tempóban lerakodott a reticuloendothelben, tehát mennyisége a vérben rohamosan és nagymértékben alá kellett hogy szálljon. Úgy látjuk azonban, hogy tulajdonképpen ennél a derivatumnál is megfelelés van az egérnél és az embernél fennálló viszonyokban. *Wechselmann* és társai ezt a megállapításukat mindössze három, befecskendezést egy ízben kapott esetre alapítják. Ellenben azon eseteik, amelyek többször kaptak ezüstsalvarsant, amint maguk a szerzők megjegyzik, azt mutatták, hogy az ezüstsalvarsan viszonylag sebesen megköttetik a szervekben. Tekintetbe kell venni azt is, hogy az előbbi három esetben vese insufficientia volt jelen.

Tehát az embernél végzett As meghatározások adataiból azt következtethetjük, hogy a különböző derivatumok a distributio szempontjából embernél hasonló értelmű különbségeket mutatnak, mint azt szövettani alapon az állatkisérletekben kimutattuk. A legfontosabb bizonyítékokat e felfogásunk támogatására majd éppen a toxicitási eltérések elemzése fogja szolgáltatni.

V. A reticuloendothelialis halmozódás mechanismusa.

További kísérleti vizsgálatokkal igyekeztünk tisztázni azt a kérdést, hogy miképpen történik a salvarsan derivatumok halmozása a reticuloendthel parti sejtjeiben, milyen physiologiai-mechanismus játszik szerepet ennek a tüneménynek a létrejöttében?

A reticuloendothelialis halmozódás a legnagyobb mérvű, amint azt többször említettük a salvarsandichlorhydratnál, az ezüstsalvarsannál, az alkalizált salvarsannál és a neoezüstsalvarsannál. A nagyarányú halmozódás percek alatt történik és ennek során, amint azt leszegeztük, a vérben keletkezett finom mikroskopikus és ultramikroskopikus salvarsan-praecipitatum kerül halmozásra. A salvarsan derivatumok reticuloendothelialis halmozásának tehát az a legfontosabb kérdése, hogy miképpen vétetik fel a befecskendett salvarsanoknak ez a humoralisan képződő csökkent dispersitású fractiója a sejtekbe. A kisérletek céljául az itt körülírt folyamatnak a felderítését tűztük ki.

Olyan gyors halmozódást a reticuloerdothel parti sejtjeiben, amilyent a reticuloendothelben erősen halmozódó salvarsanoknál kimutattunk, *a vérben viszonylag durva dispers alakban keringő anyagok* mutatnak, pl. a collargol, melynek vizes oldatában az ezüstrészecskék átlagos átmérőjét mintegy 20 $\mu\mu$-nak határozták meg, vagy a nagyrészt mikroskoppal is látható részecskékből álló „Pelikan"-tus stb. Kétségtelen, hogy mindezen anyagoknak, beleértve az erősen halmozódó salvarsanokat is, a reticuloendothel sejtekbe való felvételénél egyazon mechanismus szerepel. A reticuloendothel irodalomban ilyen dispersióknak, mondjuk collargolnak, a reticuloendothelialis sejtekbe való felvételére vonatkozólag többféle magyarázat merült fel, de a folyamatot kísérletileg felbontani, a theoriákban szerepeltetett mechanismusok akármelyikét és kísérletileg kimutatni eddigelé, lehetne azt mondani, még nem sikerült.

Mi feladatunkat *májátáramoltatási kísérletekkel* igyekeztünk megoldani. Ezeket a kísérleteket fehérpatkányok máján végeztük collargollal (miután amint látni fogjuk, közvetlenül a salvarsanokkal ezeket a kísérleteket nem végezhettük az átáramoltatott folyadékok összetétele miatt). Ez az új methodika a reticuloendothelialis halmozás vizsgálatára igen jól bevált s eredményeink alapján szabad remélnünk azt, hogy ha az átáramoltatási kísérletet a reticuloendothelkutatás a jövőben az itt közlendő eredményekből kiindulva használatba venné, sok eddig megoldatlan problemára világosság derülne. Az eddig elért eredmények csak szerény keretek között mozognak, de jelentősnek tűnik fel előttünk az a végső eredményünk, hogy *tel-*

jesen mesterséges összetételű, a vér természetes organicus alkatrészeit nem tartalmazó átáramoltatási folyadékkal a Kupffer-sejtekben a collargolnak teljesen ugyanolyan felhalmozódását tudtuk elérni, mintha az élő állat keringő vérébe fecskendeztünk volna coliargolt. Vizsgálataink bizonyítják, hogy egy ilyen *„mesterséges reticuloendothelialis halmozás"* lehetséges dolog.

Az átáramoltatást in situ végeztük, a canule-t a vena portae törzsébe vezettük be. A mája t először átmostuk 200 cm³ testmelegű Ringel-oldattal, azután 0·05 gr. dest. vízben feloldott collargolt öntöttünk hozzá a tartályban maradt mintegy 300 cm³ Ringer-oldathoz. Ez a többször megismételt kísérlet arra a meglepő eredményre vezetett, hogy a máj ezt a colloidot túlnyomórészben nem engedi magán keresztül; a szerv néhány perc alatt sötét barna színűvé válik; a vena hepaticából csak egészen halványan barnás folyadék nyerhető. Húsz perc mulva megszakítva a kísérletet, a mája t szövettanilag feldolgoztuk s azt találtuk, hogy a collargol a hajszálerek falát erős barna színűre festette meg, a hajszálerek barna csőhálózat képét mutatják. Különösen erősen impregnálódnak ezüsttel a porta ágakból eredő hajszálerek a lebenykék külső zónájában. *Az ezüst egyenletes bevonat alakjában borítja a hajszálerek falát, míg sejtekben bekebelezve sehol sem látunk ezüstöt.* Tehát a máj-hajszálerei a collargol oldatából az ezüst nagy részét adsorbeálták.

Minden jel arra vall, hogy a collargol megköttetése a hajszálerek belfelületén egy neme a colloid-physicai felületi adsorptiónak, egy oly tünemény, mely alig magyarázható másként, mint bizonyos egyszerű physicai-analogiák szerint. Hasonló tüneményt azoknál a technikai gyakorlatban kiterjedten használt szűrőknél látunk, amelyeket *Zsigmondy* és *Bachmann*[14]) osztályozása szerint, szemben a rosta módjára működő szűrőkkel, adsorptiós szűrőknek nevezünk. „Diese wirken hauptsächlich dadurch, dass sie die Teilchen auf der Oberfläche der pulvrigen oder fasrigen als Filtermaterial verwendeten Stoffe verdichten ,wobei entgegengesetzte elektrische Ladungen auch eine Rolle spielen können". Ilyen adsorptios szűrőképpen működnek bizonyos technikai szűrési processusoknál asbest, homokszűrők stb. bizonyos esetekben, pl. legfinomabb korom részecskék szűrésénél *(Spring)* közönséges papírszűrők is.

Egészen más volt az eredmény abban az esetben, ha az átáramoltatást Ringer-oldat és a patkány citratplasmájának keverékével végeztük. Azt tapasztaltuk ugyanis, hogyha a kísérlet bevezetésekor az állat vérét a vena portae peripherias csonkjából felfogtuk natrium citratban s azután azt, mialatt a tiszta Ringer-oldat áramlott át a májon, lecentrifugálva, mint citratplasmát a collargollal együtt hozzáadtuk a Ringer-oldathoz, akkor fél óra mulva megejtett vizsgálatnál *az ezüstöt mindenütt a Kupffer sejtek testében találtuk meg, tehát nem a felületen.*

A májban megkötött ezüst mennyisége lényegesen kevesebb volt, mint az előbbi kísérletekben, tehát a plasma jelentékeny gátlóhatást látszott kifejteni az ezüst megkötésére, másfelől azonban a sejteket élénk phagocytosisra indította, úgy hogy azok a hajszálerek belfelületére lecsapódott ezüstöt csakhamar bekebelezték. *Így a collargol reticuloendothelialis halmozódásának tökéletesen azonos képét kaptuk a Kupffer-sejtekben, mint mikor a collargolt élő állatnál a vérbe fecskendezzük.*

Valószínűnek tartottuk, hogy ez a hatás nem a plasmafehérjék sajátos vegyi characterével függ össze, hanem azoknak physico-chemiai, illetőleg physicai tulajdonságaival. Feltételeztük tehát, hogy ugyanerre az eredményre fogunk jutni, ha a vérplasmát valamely hydrophil colloiddal helyettesítjük. Valóban azt találtuk, hogy ha az átáramoltatási folyadékhoz plasma helyett néhány cm^3 10%-os „Merck"-féle gelatin oldatot öntöttünk, még pompásabb phagocytosis jött létre a Kupffer-sejtekben. Azaz egy fémhydrosol reticuloendothelialis halmozása akkor is létrejön, ha a halmozó érterület előbb Ringer-oldattal kimosatott és azután a sejtek nem a természetes vehiculumból, hanem egy teljesen mesterséges összetételű folyadékból kell hogy felvegyék a colloidot. *Valószínűnek tartjuk, hogy azonos hatást fejthetne ki több más hydrophil colloid is s ez a hatása a plasmának vagy a gelatinnak azon alapul, hogy a folyadék viscositását jelentékenyen emelik.*

Citratplasma és Ringer oldat keverékével neoezüstsalvarsannal is sikerült szemcsés halmozódást létre hoznunk az átáramoltatott patkánymáj Kupffer-sejtjeiben.

Ezen kísérleti eredmények után közeljáró volt a következő gondolatmenet: *A porta keringés útjába a máj képében egy physicai adsorptiós szűrő van iktatva. Bizonyos colloidok és*

suspensiók pl. collargol, tus, a finom salvarsan praecipitatum, ha a porta erek felől a májba áramolnak, a szűrőfelületen leköttetnek. Ez volna ezen anyagok reticuloendothelialis halmozásának első phasisa: egy physicai felületi adsorptió vagy adhaesió, amelyhez hydrophil colloidok jelenléte nem szükséges, sőt amely kizárólag az anorganicus alkatrészek jelenlétében, még fokozott mértékben történhetik meg. A második phasis a lecsapódott anyag felvétele a reticuloendothel-sejtek testébe phagocytosis útján. Amint kisérletileg kimutattuk a hydrophil colloidok a cellularis bekebelezésnél nélkülözhetetlen szerepet játszanak. Ezek a hydrophil colloidok valószínűleg azáltal hatnak, hogy a folyadék viscositását emelik. Egyidejüleg a lekötött anyag mennyisége kevesebb lesz, mint volna ezen colloidok távollétében. Ez teljesen összevág theoreticus conceptionkkal. Tudvalevő dolog, hogy finom suspensiók pl. szénsuspensió könnyebben áthatol egy filteren fehérjék vagy más hydrophil colloidok jelenlétében. *Bechhold*[15]) szerint ez egy általános jelenség suspensiós colloidok filtrálásánál organicus colloidok jelenlétében.

A salvarsanoknál nagyon kedvező viszonyokat találtunk annak a demonstrálására, hogy ezeknek a gyors felvételénél a reticuloendothel sejtekbe tényleg ez a mechanismus szerepel. *A salvarsanok reticuloendothelialis halmozásánál ez a két functionalis phasis nem olvad össze, hanem morphologiailag jól elkülönithető marad; szövettanilag igazolni lehet, hogy a folyamat tényleg két phasisból áll és a salvarsan bekebelezését a sejtekbe a salvarsannak a felületen való lecsapódása előzi meg.* Pl. megvizsgáltuk a máj salvarsan képét, salvarsannatrium (Höchst) dosis toleratájának befecskendése után 8 perccel, 1 órával és $2^1/_2$ órával leölt állatokban. A vizsgálat arra az eredményre vezetett, hogy az az elég jelentékeny mennyiségű salvarsan, amely ennek a készítménynek a befecskendése után a májban kimutatható, ott már az injectio befejezése után 8 perccel jóformán teljes mennyiségében megtalálható. Mindhárom májból készült készítmény kb. egyenlő mennyiségű salvarsant tartalmazott, ellenben lényeges különbség mutatkozott a salvarsan localisatiójában. A 8 perces kísérletben ugyanis a salvarsan még nem volt eloszolva egyes sejtekre, hanem inkább egyenletes bevonat alakjában a hajszálerek falát borította be.

Ez a kép félreismerhetetlenül annak a képnek felelt meg, amelyet találtunk collargonak pusztán Ringer-oldatban való átáramoltatása után. Egy óra mulva már különálló halmazocskákban foglalt helyet a salvarsan legnagyobb része, $2^1/_2$ óra mulva még tovább haladt a salvarsannak ez a „megemésztése", amennyiben a hajszálér falát alig borította diffus lepedék, ellenben az egész salvarsan tömeg a csillagsejtek magja köré összpontosulva találtatott. Ez a kép az általunk definiált második halmozási phasis megtörténését dokumentálja.

Valószínűnek látszik, hogy a salvarsan praecipitatumok felvétele a reticuloendothel sejtekbe általában ezen a mechanismuson alapul, nem csupán a májban, mert nehéz volna feltételezni, hogy a reticuloendothel különböző részeiben más-más törvények uralják az anyagok felvételét.

Ezekkel a kísérletekkel egy-új oldalról igyekeztünk megközelíteni a reticuloendothelialis halmozódás kérdéseit s ez a kísérleti technika eredményesnek is bizonyult. További vizsgálatok lesznek hivatva eldönteni azt, hogy az itt leírt mechanismus a reticuloendothelben tapasztalás szerint felhalmozódni képes anyagoknak milyen nagy körére terjed ki. *Schulemann*,[16]) a *Michaelis*, *Hamburger* és a mások régebbi vizsgálatai alapján, amelyek arra az eredményre vezettek, hogy úgy az amoeboid mozgásnál, mint a phagocytosisnál mint ok a felületi feszültség változásai szerepelnek, továbbá arra hivatkozva, hogy a phagocytosis és vitalis festhetőség között számos vonatkozást lehetett kimutatni, — felvetette azt a gondolatot, hogy a reticuloendothel sejtek vitalis fejlődésénél is a felületi feszültségi változások szerepelnek. Phagocytosis alatt általában durvább részecskék — bacteriumok, sejttörmelékek, sejtek stb. — bekebelezését értik. *Schulemann* szerint azonban, minthogy az előbbi-értelemben vett phagocytosis és a legfinomabb colloidalis részecskék felhalmozódása között folyamatos átmenetek vannak s a reticuloendothel sejtek éppúgy felveszik a colloidalis finomságú részecskéket, mint a bacteriumokat, vértesttörmeléket stb., jogosnak találja azt a következtetést, hogy *a phagocytosis fogalmát ki kell terjeszteni és bele kell érteni az amikroskopikus részecskék felvételét is.* A mi kísérleti eredményeink teljes mértékben összevágnak *Schulemann* theoreticus felfogásával, amennyiben azt mutatják, hogy collargolnak, tehát egy

amikroskopikus fémhydrosolnak a reticuloendothel sejtekbe való felvételénél is olyan felületi jelenségek szerepelnek, amelyeknek közeli vonatkozásai egyfelől a phagocytosishoz, másfelől az anoeboid mozgékonysághoz kétségtelenül constatalhatók.

Ezek a vonatkozások világosan szembe tűnnek, ha kísérleti eredményeinket összehasonlítjuk *Friedemann* és *Schönfeld*nek[17]) a leucocyta mozgások physico-chemiai feltételeire vonatkozó érdekes észleleteivel. Ezek a szerzők azt tapasztalták, hogy ha konyhasó oldatot, bouillont vagy aleuronatot fecskendeztek tengerimalacok vagy nyulak hasüregébe, majd a peritoneumot isotomás konyhasó oldattal kimosták, az így nyert leucocyták activ mozgásokat nem végeztek. De más physiologiás sóoldatoknak, Ringer-, Locke-, Tyrode-féle stb. oldatoknak alkalmazása esetén sem mutatkoztak a *vér*praeparatumokban olyan szépen észlelhető mozgások. A közeg elektrolyt összetétele tehát nem játszik döntő szerepet. Ellenben rájöttek arra, hogyha a physiologiás sóoldatokhoz különböző hyrophil colloidokat gummiarabicumot, gelatint, dextrint vagy tojásfehérjét adtak hozzá, melyek a viscositást emelik: a legszebb leucocyta mozgásokat lehetett észlelni.

Friedemann és *Schönfeld* a lencocyták e locomotiojának tüneményét élesen elkülönítik a leucocyták phagocytáló működésétől pl. sensibilisált bacteriumokkal szemben. A phagocytosis ugyanis olyan leucocytáknál is észlelhető, amelyek az adott körülmények között activ mozgásra képtelenek, pl. észlelhető a sóoldatokban suspendált leucocytáknál is. Szerintük a phagocytosisnál egy a leucocyták élettevékenységétől sokkal kevésbbé függő — physicai-chemiai — tüneményről van szó, mint a fehér vérsejtek vándorlásánál. Utalnak *Rhumblernek* kísérleteire, akinek sikerült a phagocytosis tüneményeit élettelen képleteken tökéletesen utánozni. Szerintük a leucocyták phagocytosisánál észleltek jól találnak *Rhumblernek* a phagocyteosisról kifejtett felfogásához. *Friedemann*[18]) már korábban is utalt azokra a szoros vonatkozásokra, amelyek az itt szóba kerülő felületi erők és capillar-elektromos jelenségek között fennállanak és következtette, hogy a phagocytosisnál elektromos töltések is szerepet játszanak. Ennek a feltevésnek a szellemében *Neisser* és *Friedemann, Bechhold* és mások vizsgálatai alapján a legegyszerübben

lehetne megmagyarázni specifikus serumok opsonicus, vagy bacteriotrop hatását is.

Ezen adatok alapján világosnak látszik előttünk az, hogy ezen exsudatum-leucocytáknál észlelt functiók és a reticuloendothel halmozó működése között közeli rokonság van. A leucocyták phagocytáló működése annak az első phasisnak látszik megfelelni, amelyet mi collargolnak a Kupffer-sejtekbe való felvételénél megállapítottunk, míg activ mozgékonyságuk megfelel a másik phasisnak, amelynél a hydrophil colloidok analog szerepet látszanak vinni, mint a leucocyta-mozgásnál. Az első phasist mi az adsorptiós szűrők működéséhez hasonlítottuk, amelyek a porusaiknál kisebb részecskéket felületi adsorptio, vagy adhaesio útján tartoztatják le. Ezeknél a szűrőknél szintén szerepet játszanak az elektromos töltések és ebben az összefüggésben nem lehet említés nélkül hagyni azt, hogy *Schulemann* is vitalis festési kísérletek alapján, egészen más nyomokon indulva, arra a gondolatra jutott, hogy a reticuloendothelialis halmozásnál az elektromos töltésnek valami szerepe lehet.

Mindeddig inkább kiélezték azokat a különbségeket, amelyek a leucocyták és reticuloendothelsejtek, a mikrophagok és makrophagok életnyilvánulásai között kétségtelenül előfordulnak, anélkül, hogy másfelől elegendő figyelmet fordítottak volna a phagocytosissal és az amoeboid mozgékonysággal kapcsolatos közös vonásokra. Vizsgálataink azonban azt mutatják, hogy eredményekkel kecsegtet e sejtféleségeknek egységes szempontok alatt való vizsgálata. Mindenképpen indokoltnak látjuk, hogy kisérletek indittassanak immunbiologiai téren is analogiák felkutatására a leukocyták és a szervek fix sejtekből álló reticuloendothelialis készülékei között, különösen az opsonin vagy bacteriotropin hatások szempontjából.

Ha összehasonlítjuk azt a képet, melyet a salvarsanok reticuloendothelialis halmozódásának mechanismusáról rajzoltunk a reticuloendothelialis halmozásnak az irodalomban eddig ismertetett typusaival, azt kell megállapítanunk, hogy az arsenobenzol-derivatumok körében egészen specialis viszonyok vannak, melyek az eddigi elméleti categoriákba nem illeszkednek bele.

Amint *von Möllendorff*[19]) egy összefoglaló referatumába kijelenti: „Die allgemeine Erfahrung lehrt zweifellos, dass eine

gelöste Substanz um so leichter zu sichtbarer Speicherung in den aufgeführten Zellarten zu bringen ist, eine je gröbere Dispersion sie in ihrem Lösungsmittel besitzt". A reticuloendothelialis sejtek által „werden solche Farbstoffe, in deren Lösungen ultramikroskopische Teilchen (Ultramikronen) machweisbar sind, fester gehalten als solche, deren Lösungen optisch leer sind. Schliesslich kennen wir eine ganze Reihe von Farbstoffen, die durch die Zellen hindurchströmen, ohne in ihnen haften zu bleiben; diese Farbstoffe enthalten sehr feine Teilchen, die zum grossen Teil in Ionen aufgespalten sind". „Der Zusammenhang zwischen Speicherung und Dispersität der Farbstoffe kommt jedenfalls in so vielfacher Hinsicht für das Verständnis der Farbstoffwirkung in Betracht, dass jeder, der mit Farbstoffen Untersuchungen an lebenden Zellen anstellen will, den Dispersitätsgrad der Farbstofflösungen untersuchen sollte".

Ezekkel a leletekkel teljes ellentétben vizsgálataink szerint a salvarsanderivatumok körében a szervezetben a reticuloendothelialis halmozás szempontjából való viselkedés és a befecskendett vizes salvarsan-oldatok dispersitása között semmi harmonia nincsen. Pl. az intravenásan befecskendezett ezüstsalvarsan oldat olyan sebesen és nagy tömegben halmozódik fel a parti sejtekben, akárcsak durva dispersitású tus; holott az ezüstsalvarsan vizes oldata ulramikroskopban üres, Tyndall effectust nem mutat (lásd *Bauer*). Ezt a disharmoniát teljes egészében illustrálják ultrafiltratiós kísérleteink. Négyféle különböző sűrűségű *Zsigmondy—Bachmann-féle* membran ultrafilterrel végeztünk összehasonlítást; a szűrést 75 atm. nitrogennyomás alatt végeztük. Az eredményeket alábbi táblázat tünteti fel. Egyes salvarsanok ultrafiltralhatóságára vonatkozólag *Bauer*-[13])tól is vannak adatok, aki csak egyféle sűrűségű filterrel dolgozott (6%-os *Bechhold*-féle jégecetcollodium filter).

*Membran ultrafilter.**	*Neosilber-salvarsan.* H_2O. 1%	*Dichlor-hydrat-salvarsan.* H_2O. 1%	*Salvarsan, alkalizált.* H_2O. 1%	*Silber-salvarsan.* H_2O. 1%	*Neo-salvarsan.* H_2O. 1%
„schnell“	átereszti	átereszti	átereszti	—	—
„mittel“	visszatartja (majdnem egészen)	átereszti	átereszti	átereszti	—
„fein“	visszatartja	sok maradék	némi maradék	átereszti	—
„feinst“	—	visszatartja	**előbb kevésbbé, később egészen visszatartja	némi maradék	átereszti
Jégecet collod. filter. 7, 1/2 %	—	—	—	—	—
Membran ultrafilter.	*Sulfoxyl-salvarsan.* H_2O. 5%	*Sulfoxyl-salvarsan.* H_2O. 1%	*Sulfo-treparsenan.* H_2O. 1%	*Eparseno.* H_2O. 1%	*Arsalyt.* H_2O. 1%
„schnell“	—	—	—	—	—
„mittel“	átereszti	—	—	—	—
„fein“	maradék	—	—	—	maradék
„feinst	visszatartja	**előbb kevésbbé, később egészen visszatartja	átereszti	némi maradék	visszatartja
Jégecet collod. filter. 7, 1/2 %	—	egészben visszatartja	—	—	—

Táblázatunk alapján különböző derivatumokat a kevésbbé filtralható-tól a jobban filtralhatóig (a kisebb dispersitás-fokú-tól a finomabb dispersitásuig) haladó irányban csoportosítva kb. a következő sorrend adódik:

---

* E. de Haën A.-G., Seelze b/Hannover.

** Tehát, ha az oldat concentratiója, az ultraszűrő felett besürüsödés miatt nő, többé arsenobenzol nem megy át a szűrőn.

1. Neoezüstsalvarsan.
2. Salvarsandichlorhydrat.
3. Salvarsan alkalizálva (mononatriumsó).
   Arsalyt.
   Sulfoxylsalvarsan conc.
4. Sulfoxylsalvarsan.
5. Ezüstsalvarsan.
   Eparséno.
6. Neosalvarsan.
   Sulfotreparsenan

Bauer[13]) a következő sorrendet találta:

1. Sulfoxylsalvarsan 1495.;
2. Salvarsandichlorhydrat;
3. Salvarsan alkalizálva;

az ezüstsalvarsan, „salvarsannatrium", neosalvarsan a filteren teljesen áthatoltak.

Látni való, hogy ezen értékek és a különböző derivatumok reticuloendothelialis halmozásának intensitása között harmonia egyáltalában nincsen. Ennek a magyarázata az, hogy a salvarsanderivatumoknál a reticuloendothelialis halmozódás időbeli és quantitativ viszonyait elsősorban egy dynamicus tényező határozza meg: a salvarsanoldatok humoralis praecipitatiója. Ezek a reactiók dispersitás csökkenéssel járnak, ami ismét gyors és kiadós halmozódásra vezet. Ezeket a reactiókat azonban a salvarsan oldatok dispersitásának értékéből egyáltalában nem lehet kiszámítani, mert a két dolog közt semmi kifejezett összefüggés nincsen.

A reticuloendothelialis kutatás során ilyen humoralis reactiók szerepére nem fordítottak figyelmet. A salvarsan derivatumok példája mutatja, hogy az ilyen humoralis reactióknak mekkora szerepe lehet. A befecskendett colloidoknak látható felhalmozódását a reticuloendothelben egy coagulatio, vagy condensatio szerű, kimondottan cellularis praecipitatum képződésnek fogják fel és általában csak az képezte beszéd tárgyát, hogy ez a praecipitatio milyen *intracellularis* hatások alatt jön létre. Természetesen ebben a tekintetben már a nem alkalmazott colloid-chemia is megadja a legfontosabb útbaigazításokat, mert világos, hogy a colloidoknak az élőtestben való kicsapódásánál sem szerepelhetnek másféle tényezők, mint olyanok, amelyekről a colloid-chemiából tudjuk, hogy colloid anyagoknál kicsapódást okoznak. Tehát szóba kellett, hogy kerüljön itt az elektrolytok esetleges szerepe, ellentétes elektromos töltésű colloidok kicsapó hatása (lásd különösen *Möllendorff*), és egyál-

tálában olyan momentumok, amelyek colloidoknál a dispersitást csökkentik és egy kicsapódás létrejöttének értelmében hatnak. Az ilyen feltevések persze teljesen jogosultak, de olyan concret esetek nincsenek, amelyeknél sikerült volna kísérletileg meghatározni, hogy tulajdonképpen mely tényezők szerepelnek és miképpen határozzák meg ezek pl. egy festék csoportban a reticuloendothelialis halmozás qualitativ, quantitativ és időbeli lefolyás tekintetében fennálló eltéréseit. Egészen kétségtelen azonban, hogy a szervezetbe juttatott anyagok még mielőtt a sejtekhez jutnának, már a vérben, vagy a szövetnedvekben: ezekben a sókat és organicus colloidokat tartalmazó folyadékokban több tekintetben ki vannak téve azonos physico-chemiai hatásoknak, mint magukban a sejtekben lehetnek kitéve és így érthető, hogy a dispersitás csökkenés, vagy praecipitatio már humoralisan be kell, hogy következzék. Humoralis és cellularis folyamatokat a reticuloendothelialis halmozás elméletében nem szabad élesen elválasztani. Ezen szempontokat igazolják a salvarsan derivatumok körében elért eredményeink. Ezeknél az anyagoknál a reticuloendothelialis halmozást elsősorban humoralis reactiók determinálják s ezeknek physico-chemiai felderítésével meg lehetett magyarázni a különböző derivatumok viselkedésének mikroskopban látható különbségeit. Egy korábbi dolgozatban rámutattunk, hogy a benzopurpurin és néhány rokon származék, olyan festékek, amelyek közeli rokonságban állanak a leghasználatosabb savanyú vitalis festékekkel (trypánkék stb.), a kísérleti állatok testében mikroskopiai szempontból egészen hasonlóan viselkednek, mint az arsenobenzolok s ez az észlelet tág perspectivát nyújt abban az irányban, hogy hasonló mechanismus, mint amelyet a salvarsanoknál kimutattunk, az *azovegyületek*nél is szerepelhet.

Korábbi vizsgálataink a reticuloendothelialis halmozódás feltételeire vonatkozólag és a salvarsanoknál elért eredmények feljogosítanak arra a feltevésre, hogy egészen általánosan anyagoknak a szervezetbe való bevitele, vagy a szervezetben való keletkezése kapcsán a reticuloendothelialis halmozásban fontos szerepet játszanak bironyos chemiai-, colloidalis- és (adott esetekben) immunreactiók is, amelyek a bekebelezett, vagy a szervezetben képződött anyagok és a vér, illetőleg a szövetnedvek bizonyos normalis, vagy abnormalis alkatrészei

között játszódnak le. Olyan reactiókra gondolunk itt, amelyek dispersitas csökkenéssel, vagy kicsapódással járnak. A reticuloendothelt megpróbálták úgy jellemezni, hogy az az elektronegativ colloidokat halmozó sejtek rendszere (Speicherzellensystem für elektronegative Kolloide, H. *Pfeiffer*[20]). Szerintünk azonban a legkülönbözőbb physico-chemiai categoriákba tartozó anyagok belejuthatnak és felhalmozódhatnak a reticuloendothelsejtekben, feltéve, hogy chemiai-, colloidalis- vagy immunreactiokban vesznek részt, amely reactiók egy durva dispersitású termék, egy finom praecipitatum képződésével járnak. Humoralis reactiók révén finoman elosztott productum keletkezik, amelyben többé-kevésbbé átalakulva jelen van az illető anyag — lehet ez a termék egy új chemiai vegyület, egy colloidalis adsorptios vegyület, egy complex immuntermék stb. — s ez a productum azután a reticuloendothel sejtekben mohón felhalmozódik. Egy ilyen példát mutatnak a salvarsan derivatumok, melyek a vérrel egy praecipitatum képződés közben reagálnak s a praecipitatum felhalmozódik. Ismét más esetben arról lehet szó, hogy a vérben ellentétes töltésű colloidok találkoznak s a képződött adsorptiós vegyület lerakódik a reticuloendothelben. Vizsgálataink bebizonyították, hogy ellentétes töltésű colloidok termékei a reticuloendothelben halmozódnak fel, ha azokat finoman elosztott állapotban a vérbe fecskendezzük (*Jancsó*[21]). Ilyen adsorptiós vegyületek a vérben, vagy a szövetnedvekben is keletkezhetnek, ha az ellentétes töltésű colloidok ott találkoznak. Ilyen reactiók révén olyan anyagok is belekerülhetnek nagy mennyiségben a reticuloendothel sejtekbe, amelyeknek physico-chemiai oldódási charactere olyan, hogy máskülönben halmozás nem jönne létre, vagy a halmozás charactere másképp ütne ki. Nem mulaszthatjuk el azt, hogy ebben az összefüggésben ne hivatkozzunk *Tchapkewitch*[22]) szép kísérleteire, aki A. *Plehn*[23]) és *Giemsa*[24]) észleleteiből kiindulva, angiostomisált kutyákon a bizonyossággal határos valószínűséggel kimutatta, hogy a vérbe fecskendezett *chinin* gyorsan és nagy mennyiségben a reticuloendothelben rakódik le. Miután a chinin egy *alcaloid,* ezt az észleletet csak az itt vázolt felfogás értelmében magyarázhatjuk meg anélkül, hogy lényeges ellentétbe kerüljünk az eddigi eredményekkel a reticuloendothelialis halmozódás physico-chemiai feltételeire vonatkozólag.

Összefoglalás.

Nagy számú egérkísérletben vizsgáltuk az arsenobenzolképeket a szervekben 9, a gyakorlatban használt salvarsanderivatumnál, intravenás adagolás esetén (salvarsan, mint chlorhydrat és mint alkalisó, ezüstsalv., neoezüstsalv., neosalv., formaldehyd-sulfit-salv., eparséno, sulfoxyl-salv., arsalyt). A képek jellemző és nagy eltéréseket mutattak az egyes derivatumok szerint. A salvarsanok általában a distributionak és halmozásnak azt a typusát követték, amelyet a savanyú vitalis festékek, különösen a benzopurpurin és a rokon vegyületek. Tehát reticuloendothalialis elosztástypust mutatnak.

A szövettani leletek alapján kivizsgáltuk azokat a tényezőket, amelyek a vitalis eloszlást és halmozást kormányozzák. Döntő befolyása van humoralis reactióknak, melyek dispersitáscsökkenéssel, praecipitatumképződéssel járnak. E reactiókat a vegyi szerkezet determinálja. Arsenobenzolok viselkedése a vérben elsősorban azon fordul meg, hogy a vegyület labilis szerkezetű-e?; azaz kifejezetten hydrolysaló derivatum, amelyből könnyen lehasad a szabad, oldhatatlan arsenobenzolcomponens?; avagy pedig stabil szerkezetű, hydrolysisre nem hajlamos, neutralis vegyületről van-e szó? A labilis szerkezetűek: a dioxydiaminoarsenobenzol és ezüst-dioxydiaminoarsenobenzol egyszerű sói, chlorhydratok és phenolatok: a vérbe juttatva praecipitatumot képeznek, amely részben az erekben akad fenn (embolusok), részben gyorsan felhalmozódik a R. E.-ben. Az oldalláncokon substituált stabil derivatumok ellenben a vérben alig, vagy nem praecipitálnak, embolusok alig, vagy nem képződnek, a R. E.-ben gyorsan, nagy mennyiségben nem halmozódik fel arsenobenzol. Savanyú csoportoknak (formaldehidsulfoxyl-sav, f.-kénessav, carbaminsav stb.), vagy cukorradicalisnak a moleculába kapcsolása gátolja a humoralis praecipitatiot, emboluskép ződést, a R. E.-halmozódást. A praecipitationál döntő szerepe van a vér anorganicus milieujének. Anorganikus serumban (Normosal 1%) a különböző derivatumok eltérően viselkednek, egyesek praecipitalnak, s ezek épen azok, amelyek a keringő vérben is praecipitálnak, embolusokat képeznek és R. E.-depot-kat. A humoralis reactiokban szerepelnek a vércolloidok is, létrejöhetnek védőcolloidos és ezzel ellentétes sensibi-

lisáló hatások. A colloidok befolyása fontos kísérleti lehetőségeket nyújt. Hydrophil colloidok hozzáadásával hatalmunkban áll megváltoztatni bizonyos salvarsanok viselkedését az élő testben. Gelatina in vitro meggátolja dinatrium-salvarsannál, ezüstsalvarsannál a kicsapódást pufferkeverékek, savak, neutralsók hatására. Együtt injiciálva e derivátumokkal in vivo meggátolja azoknál az emboluskép ződést és néhány óra hosszáig a R. E.-halmozást. Ilyen jelenségek, anyagok R. E.-halmozásával kapcsolatban eddig nem voltak ismeretesek. A vér anorganicus milieujének, a pufferhatásnak a szerepe, a védő és sensibilisáló colloidhatások figyelembe vétele mellett, a különböző derivatumok in vitro demonstrálható sajátságai alapján igen messzemenőleg meg tudjuk magyarázni azok különböző magatartását a szervezetben, a szövetekben feltüntethető arsenolbenzol-képek eltérését.

Asb. derivatumoknál nincsen párhuzamosság a befecskendett vizes oldatok dispersitásfoka és a r. e.-ialis halmozás qualitativ és quantitativ kialakulása között (nembranfilterekkel végzett ultrafiltratiós vizsgálataink eredménye). Ellenben nyilvánvaló összefüggés van a r. e.-ialis halmozás és a salv.-oldatoknak a vérben bekövetkező *dispersitasváltozása* között. A gyors, nagymérvű r. e.-ialis halmozás a humoralis Asb. praecipitatión alapul, amelynek folytán az Asb.-ból a keringésben viszonylag durva dispers mikro- és ultramikroskopikus részecskékből álló praecipitatum keletkezik, amely, — mint általában a vérben ilyen durva dispers formában keringő anyagok (tus, collargol) — gyorsan és könnyen halmozódik a R. E.-ben.

Ezen *gyorshalmozódás* mechnismusát patkánymájon collargollal végzett átáramoltatási kísérletekkel tanulmányoztuk. Ha collargolt Ringer-oldatban áramoltatunk át ($^1/_2$ óráig), tapasztaltuk, hogy a máj a collargol nagy részét visszatartja és az ezüst a hajszálerek *belfelületén* jelenik meg egyenletes bevonat képében. E tünemény emlékeztet anyagoknak felületi adsorptio vagy adhaesio útján való megkötésére a technikai adsorptios szűrőknél. Ellenben, ha a collargol + Ringer-oldathoz még serumot vagy pedig gelatinát is adunk, akkor ($^1/_2$ óra mulva) az ezüstöt a *Kupffer-sejtek belsejében* phagocytálva találtuk. Miután ki tudtuk mutatni, hogy Asb.-ok is az injectio után azonnal leölt állatok májában még a hajszálerek belfelü-

letére lerakodva találhatók és csak később kebleztetnek be a sejtekbe, következtetjük, hogy az élő állatban is a collargol és Asb.-ok két phasisban halmozódnak a májban: először megkötetnek felületi adsorptioszerű folyamat útján a hajszálerek belfelületén, másodszor pedig bekebeleztetnek a halmozó sejtek belsejébe, miközben a plasma-colloidok, mint hydrophil-colloidok, fontos szerepet játszanak, valószínűleg azáltal, hogy a viscositást emelik.

Föltehető, hogy a halmozódás mechanismusa analog a R. E. rendszer többi területein is, nemcsak a májban.

Kiemelendőnek tartjuk azt az eredményt, hogy teljesen mesterséges átáramoltatási folyadékkal (Ringer oldat + gelatina) utánozni lehetett átáramoltatási kísérletben a r. e.-ialis halmozódás jellemző tüneményét úgy, amint szövettanilag az élő állatoknál mutatkozik intravenás injectio után.

Vizsgálataink arra mutatnak, hogy a R. E. biologiájában nagy szerepet játszanak humoralis reactiok, melyek durva dispers termék keletkezésével járnak. E reactiok nézetünk szerint egyaránt lehetnek chemiai, colloidalis, vagy immunreactiok. Ahoz, hogy egy anyag a R. E.-be jusson és ott halmozódjék, nem szükséges, hogy ép elektronegativ colloid legyen, lehet az elektropositiv colloid, vagy crystalloid anyag is, mégis abban az esetben, ha a testben egy durva dispers termék képződik belőle, ezen új alakban (mint adsorptios complexum, új vegyület) a R. E.-be bejuthat és halmozódhatik. Bebizonyítottuk pl., hogy az elektromos mezőben kathodosan vándorló dioxydiaminoarsenobenzol-dichlorhydrat rendkívül erősen halmozódik s ez humoralis praecipitatio miatt van így.

Die chemischen, physikochemischen und physiologischen Bedingungen der Distribution der chemotherapeutischen Arsenobenzolverbindungen.

Zusammenfassung der Resultate.

In einer grossen Anzahl von Versuchen an Mäusen wurde das Arsenbenzolbild in den Organen von 9 verschiedenen in der Praxis gebräuchlichen Salvarsanderivaten nach intravenöser Injektion untersucht: Salvarsan als Chlorhydrat und als Alkalisalz, Silbersalvarsan, Neosilbersalvarsan, Neosalvarsan, Formaldehyd-Sulfit-Salv., Eparseno, Sulfoxyl-Salv., Arsalyt. Die Bilder zeigen je nach den verschiedenen Derivaten wesentliche und charakteristische Differenzen.

Auf Grund der histologischen Befunde wurden jene Faktoren erforscht, welche für die vitale Verteilung und Speicherung massgebend sind. Einen entscheidenden Einfluss haben humorale Reaktionen, welche mit einer Dispersitätsverminderung und Präzipitatbildung einhergehen. Diese Reaktionen sind durch die chemische Struktur determiniert. Das Verhalten der Arsenobenzole im Blute hängt in erster Linie davon ab, ob die Verbindung eine labile Struktur besitzt, d. h. ob es sich um ein ausgesprochen hydrolysierendes Derivat handelt, von dem leicht das freie unlösliche Arsenobenzolkomponent abgespalten wird, oder man es mit einer neutralen Verbindung von stabiler Struktur, welche keine Neigung zur Hydrolyse zeigt, zu tun hat. Gelangen Verbindungen von labiler Struktur, wie die einfachen Salze des Dioxydiaminoarsenobenzols und Silber-Dioxydiaminoarsb., Chlorhydrate und Phenolate, in das Blut, so bilden sie ein Präzipitat, welches teils in den Gefässen stecken bleibt (Emboli), teils rasch im R. E. gespeichert wird. Die in Seitenketten substi-

tuierten stabilen Derivate hingegen werden im Blute kaum oder garnicht präzipitiert, Emboli werden kaum oder garnicht gebildet und im R. E. kommt es zu keiner raschen bzw. ausgiebigen Speicherung von Arsenobenzol. Die Einschaltung einer saueren Gruppe (Formaldehyd-Sulfoxyl-Säure, F. schweflige Säure, Carbaminsäure usw.), oder einer Zuckerradikale in das Molekül hindert die humorale Präzipitation, die Embolusbildung und die Speicherung im R. E. Bei der Präzipitation spielt das anorganische Milieu des Blutes eine ausschlaggebende Rolle. In anorganischem Serum (Normosal 1%) verhalten sich die verschiedenen Derivate different. Einige werden präzipitiert u. zw. gerade diejenigen, welche auch im kreisenden Blute eine Präzipitation, Embolusbildung und Speicherung im R. E. zeigen. Bei den humoralen Reaktionen spielen auch die Kolloide des Blutes eine Rolle. Es kann zu schutzkolloidartigen und diesen entgegengesetzten sensibilisierenden Wirkung kommen. Der Einfluss der Kolloide bietet wichtige experimentelle Möglickkeiten. Durch den Zusatz hydrophiler Kolloide ist man imstande das Verhalten gewisser Salvarsane im lebenden Körper zu verändern. Die durch Puffergemische, Säuren, Neutralsalzen zustandekommende Fällung von Dinatriumsalvarsan oder Silbersalv. kann Gelatine in vitro verhindern. Mit diesen Derivaten zusammen in vivo injiziert, wird die Embolusbildung und einige Stunden hindurch die r. e.-e Speicherung verhindert. Derartige Erscheinungen im Zusammenhange mit der Speicherung von Stoffen im R. E. waren bisher unbekannt. Mit Hilfe der Kenntnis dieser Faktoren — anorganisches Milieu des Blutes, Pufferwirkung, schützende und sensibilisierende Wirkung der Kolloide — sind wir imstande, auf Grund der in vitro demonstrierbaren Eigenschaften der verschiedenen Derivate, das verschiedene Verhalten derselben im Organismus und die Differenzen der in den Geweben darstellbaren Arsenobenzolbilder weitgehendst zu erklären.

Ich konnte bei Asb.-Derivaten zwischen dem Dispersitätsgrad der injizierten wässerigen Lösungen und der qualitativen und quantitativen Speicherung im R. E. keinen Parallelismus finden (Ergebnis meiner Untersuchungen mittels Ultrafilter). Offenbar besteht aber ein Zusammenhang zwischen der r. e.-ialen Speicherung und der Dispersitätsänderung der Salvarsanlösun-

gen im Blute. Die rasche und starke r. e.-iale Speicherung beruht auf der humoralen Asb.-Präzipitation, als deren Folge aus dem Asb. im Kreislaufe ein verhältnismässig grob-disperses aus mikro- und ultramikroskopischen Teilchen bestehendes Präzipitat gebildet wird, welches — wie im allgemeinen Stoffe, die im Blute in einer so grob-dispersen Form zirkulieren, (Tusche, Kollargol) — rasch und leicht im R. E. gespeichert wird.

Den Mechanismus dieser raschen Speicherung studierte ich an Rattenlebern mittels Kollargol-Durchströmungs-Versuchen. Wurde die Leber in Ringerlösung (0·5 Stunde hindurch) mittels Kollargol durchströmt, so konnte ich beobachten, dass ein grosser Teil des Kollargol von der Leber zurückgehalten wird, das Silber erscheint als gleichmässiger Beschlag an der *Innenwand* der Kapillaren. Diese Erscheinung erinnert an die oberfächliche Adsorption oder Adhäsion von Stoffen bei technischen Adsorptionsfiltern. Wurde aber zu der Ringerlösung + Kollargol noch Serum oder Gelatine hinzugetan, dann fand sich das Silber (nach 0·5 Stunde) im *Inneren der Kupffer-Zellen* phagozitiert vor. Da ich nachweisen konnte, dass auch Asb.-e in der Leber sofort nach der Injektion getöteter Tiere an der Innenwand der Kapillaren abgelagert zu finden sind und erst später in die Zellen aufgenommen werden, darf man daraus schliessen, dass auch beim lebenden Tiere Kollargol und Asb.-e in zwei Phasen in der Leber gespeichert werden. Zuerst werden sie durch einen adsorptionsartigen Prozess an der Innenfläche der Kapillaren gebunden, dann werden sie in das Innere der speichernden Zellen aufgenommen. Dabei spielen die Plasma-Kolloide als hydrophile Kolloide eine wichtige Rolle, wahrscheinlich dadurch, dass sie die Viskosität steigern. Es ist anzunehmen, dass der Mechanismus der Speicherung auch auf anderen Gebieten des R. E. derselbe ist, nicht bloss in der Leber.

Ich halte es für wichtig besonders hervorzuheben, dass es mit einer künstlichen Durchströmungflüssigkeit (Ringerlösung + Gelatine) gelungen ist die die für r. e.-iale Speicherung charakteristischen Erscheinungen genau so nachzunehmen, wie sie histologisch beim lebenden Tiere nach intravenöser Injektion zu finden sind.

Meine Untersuchungen zeigen, dass in der Biologie des R. E. humorale Reaktionen, welche mit der Entstehung grob

disperser Produkte einhergehen, eine grosse Rolle spielen. Diese Reaktionen können m. E. sowohl chemische als auch kolloidale oder immunbiologische sein. Dazu, dass ein Stoff in das R. E. gelange und dort gespeichert werde, ist es nicht notwendig, dass dieser ein elektronegatives Kolloid sei, es kann auch ein elektropositiv-kolloidaler Körper oder ein Krystalloid sein. Entsteht aus dem Stoff im Körper ein grob-disperses Produkt, dann kann er in dieser neuen Form (als Adsorptionskomplex, neue Verbindung) in das R. E. gelangen und dort gespeichert werden. Ich konnte z. B. nachweisen, dass das im elektrischen Felde zur Kathode wandernde Dioxydiamidoarsenobenzoldichlorhydrat sehr stark gespeichert wird, was auf die humorale Präzipitation zurückzuführen ist.

Irodalom.

1. *Jeanselme, E.* és *Pomaret, M.:* Bull. de l'acad. de méd. 1921, T. 86., p. 219.

2. *Pomaret, M.:* Presse méd. 1922, T. 30., p. 124.

3. *Bauer, H.* és *L. Benda:* Chemie der organischen Arsenverbindungen. W. Kolle—K. Zieler: Handbuch der Salvarsantherapie, 1924, Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien. Bd. 1., S. 343.

4. *Freundlich, H., R. Stern* és *H. Zocher:* Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 138., S. 307.

5. *Collier, W. A.:* Zentralbl.. f. Haut u. Geschlechtskrankh. 1922, Bd. 6., H. 3/4, S. 129.

6. *Oliver, I.* és *Yamada, S. S.:* Journ. of Pharmacol and exp. Ther. 1922, Vol. 19., p. 199.; 1922, Vol. 19., p. 393.

7. *Giemsa, G.:* Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 20., S. 1074.

8. *Karrer, P.:* Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 1914, Bd. 47., p. 2275.

9. *Schlossberger, H.:* Die experimentellen Grundlagen der Salvarsantherapie. 1924. W. Kolle—K. Zieler: Handb. der Salvarsantherapie. Urban & Schwarzenberg, Berlin—Wien. Bd. 1., S. 1.

10. *Fordyce, I. A., I. Rosen* és *C. N. Myers:* Americ. journ. of syphilis, 1923—1926.

11. *Wechselmann, W., G. Lockemann* és *W. Ulrich:* Arch. f. Dermat. u. Syph. 1923, Bd. 142., S. 163.

12. *Kolle, W.:* Deutsche. med. Wochenschr. 1918, Nr. 43., S. 1177., Nr. 44., S. 1211.

13. *Bauer, H.:* Arb. a. d. Staatsinstit. f. exp. Ther. a. d. Georg Speyer—Hause, Frankfurt a. M., 1919, H. 8., S. 43.

14. *Zsigmondy, R.* és *W. Bachmann:* Zeitschr. f. anorg. u. allg. Chemie, 1918, Bd. 103.

15. *Bechhold, H.:* Zeitschr. f. physic. Chemie, 1907, Bd. 60., S. 301.

16. *Schulemann, W.:* Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 80., S. 1.

17. *Friedemann, U.* és *A. Schönfeld:* Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 80., S. 312.

18. *Friedemann, U.:* Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1909, Bd. 5., S. 639.

19. v. *Möllendorff, W.:* Handb. d. biol. Arbeitsmeth. 1921, Abt. V., Teil 2., H. 2.

20. *B. Boerner—Patzelt, A. Gödel* és *F. Standenath:* Das Reticuloendothel. 1925. G. Thieme, Leipzig.

21. *Jancsó, N.,* jun.: Deutsche med. Wochenschr. 1927, Nr. 27.

22. *Tchapkewitch, L. M.:* Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 164., S. 53.

23. *Plehn, A.:* Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1909, Bd. 13., Bh. 6., S. 145.

24. *Giemsa, G.:* Münch. med. Wochenschr., 1927, Nr. 14., S. 574.