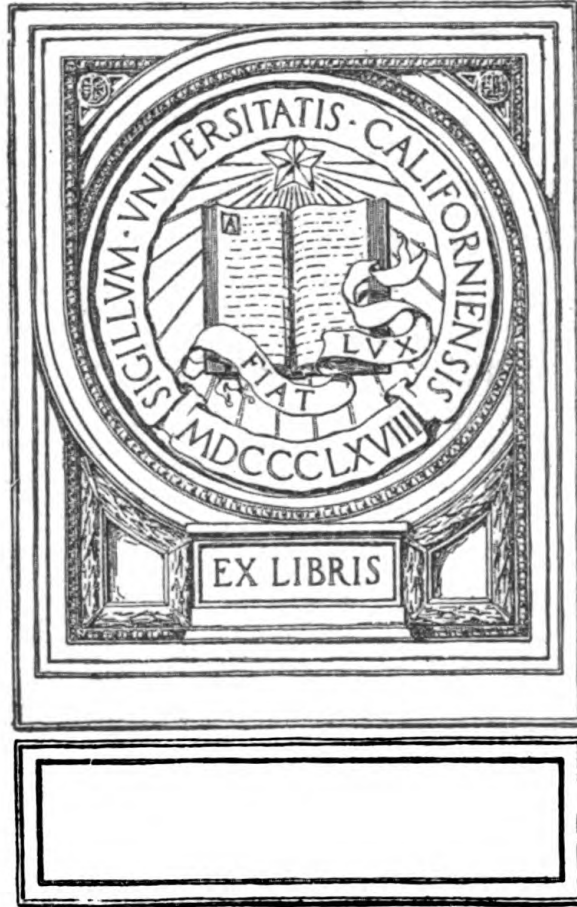


UC-NRLF
B 3 745 934

MEDICAL SCHOOL
LIBRARY



24

DEUTSCHES ARCHIV

FÜR

KLINISCHE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. AUFRECHT IN BERLIN, PROF. BAEUMLER IN FREIBURG, PROF. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. BRAUER IN HAMBURG, PROF. EICHHORST IN ZÜRICH, PROF. ERB IN HEIDELBERG, PROF. FIEDLER IN DRESDEN, PROF. FÜRBRINGER IN BERLIN, PROF. GERHARDT IN WÜRZBURG, PROF. HIRSCH IN GÖTTINGEN, PROF. HIS IN BERLIN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. V. JAKSCH IN PRAG, PROF. V. KÉTLY IN BUDAPEST, PROF. KRAUS IN BERLIN, PROF. KREHL IN HEIDELBERG, PROF. V. LEUBE IN STUTTGART, PROF. LICHTHEIM IN BERN, PROF. MANNKOPFF IN MARBURG, PROF. MARTIUS IN ROSTOCK, PROF. MATTHES IN KÖNIGSBERG, DR. G. V. MERKEL IN NÜRNBERG, PROF. E. MEYER IN STRASSBURG I. ELS., PROF. MORAWITZ IN GREIFSWALD, PROF. MORITZ IN CÖLN, PROF. F. MÜLLER IN MÜNCHEN, PROF. L. B. MÜLLER IN WÜRZBURG, PROF. O. MÜLLER IN TÜBINGEN, PROF. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. V. NOORDEN IN FRANKFURT, PROF. PEL IN AMSTERDAM, PROF. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. QUINCKE IN FRANKFURT, PROF. V. ROMBERG IN MÜNCHEN, PROF. RÜMPF IN BONN, PROF. SAHLI IN BERN, PROF. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. F. SCHULTZE IN BONN, PROF. STINTZING IN JENA, PROF. V. STRÜMPELL IN LEIPZIG, PROF. THOMA IN HEIDELBERG, DR. H. WEBER IN LONDON UND PROF. TH. WEBER IN HALLE.

REDIGIERT

VON

DR. L. KREHL

PROF. DER MEDIZINISCHEN KLINIK
IN HEIDELBERG

DR. F. MORITZ

PROF. DER MEDIZINISCHEN KLINIK
IN CÖLN

DR. F. MÜLLER

PROF. DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK
IN MÜNCHEN

UND

DR. E. ROMBERG

PROF. DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK
IN MÜNCHEN

123. Band

Mit 27 Abbildungen im Text und 31 Kurven und 9 Tafeln

LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1917





Inhalt des einhundertdreißigsten Bandes.

Erstes und Zweites Heft

ausgegeben am 2. Oktober 1917.

	Seite
v. Monakow , Untersuchungen über die Funktion der Niere unter gesunden und krankhaften Verhältnissen. (Mit 13 Kurven)	1
Herzog , Über die myasthenische Ermüdung auf Grund der Untersuchung des Aktionsstromes der Muskeln und des histologischen Befundes (Mit 19 Figuren)	76
Feigl u. Querner , Untersuchungen über Melanurie	107

Drittes und Viertes Heft

ausgegeben am 30. Oktober 1917.

Frey, Bulcke u. Wels , Die Hemmung der Kochsalzausscheidung im Harn durch Adrenalin.	168
Falta , Ist die Wärmebildung bei Diabetes mellitus krankhaft gesteigert? .	204
Pongs , Über die zentrale Wirkung der Digitalis	231
Pyszkowski , Zur Klinik der Malaria (Mit 4 Kurven)	257
Edens u. v. Ewald , Über den Perkussionsschall (Mit 2 Abbildungen und Tafel I—VII)	275
Straub u. Kleemann , Partieller Herzblock mit Alternans (Mit 2 Abbildungen und Tafel VIII/IX)	296
Besprechungen:	
1. Kleist , Postoperative Psychosen (<i>Spielmeyer</i>)	328
2. Orth , Pathol.-anatom. Diagnostik (<i>Dietrich</i>)	328
3. Neißer , Die Geschlechtskrankheiten und ihre Bekämpfung (<i>Zinßer</i>)	329

Fünftes und Sechstes Heft

ausgegeben am 15. November 1917.

Falta , Ist die Wärmebildung bei Diabetes mellitus krankhaft gesteigert? .	331
Curuchmann , Zur Pathogenese des Magenschwindels	365
Weiser , Beitrag zur Kenntnis der Dissoziation des Herzschlages (Mit 6 Kurven).	383

	Seite
Straub , Dynamik des Herzalternans (Mit 8 Kurven)	403
Tancré , Zur Polycythaemia rubra	435
Hasebroek , Über eine bisher nicht beschriebene Neurose des Fußes (Mit 3 Abbildungen)	445
Aufrecht , Die hyalin-vaskuläre Nephritis (arteriosklerotische Schrumpfniere) und die Arteriosklerose (Mit 1 Abbildung)	453
Brunner , Gezeitenschwankung und Ermüdung des Herzmuskels	468
Rosenberg , Die quantitative Indikanbestimmung im Blut als Nierenfunktionsprüfung	472

Aus der II. medizinischen Klinik der Universität München
(Vorstand: Prof. Fr. Müller).

Untersuchungen über die Funktion der Niere unter gesunden und krankhaften Verhältnissen.

Von

Dr. P. v. Monakow, München.

(Mit 13 Kurven.)

III. Blutbefunde bei Nierenkranken.

Seit den Untersuchungen von Widal und Strauß, namentlich aber in den letzten Jahren, hat die Blutuntersuchung auf Vermehrung des Rest-N bei Nierenkranken ganz erheblich an Bedeutung gewonnen, ja eine Untersuchung des Blutes gehört gewissermaßen unerlässlich zur exakten Untersuchung eines Nierenkranken. Zur Diskussion steht nur die Frage, welche Schlüsse man aus der Vermehrung des Rest-N im Blute zu ziehen berechtigt ist. Während eine Reihe von Autoren (Strauß (8—10), Widal (5—7), Volhard (72) u. a.) geneigt sind, zwischen Vermehrung des Rest-N und Urämie kausale Beziehungen anzunehmen, negieren Hohlweg, Michaud u. a. solche kausalen Beziehungen und erblicken in der Vermehrung des Rest-N nur ein Zeichen der Niereninsuffizienz. Im allgemeinen sind jedoch fast alle Autoren darüber einig, daß die Erhöhung des Rest-N in der Regel als ein Zeichen ungenügender N-Ausscheidung aufzufassen sei; man nimmt an, daß der Stickstoff sich vor dem Hindernis, der erkrankten Niere, anhäuft. Während früher die Ansicht vorgeherrscht hatte (Widal (7)), daß der retinierte Stickstoff sich fast ausschließlich im Blute finde, nimmt man jetzt an, daß der zunächst im Blut retinierte Stickstoff an die Gewebe weiter abgegeben wird. Ich habe in einer früheren Arbeit (12) gezeigt, daß die Erhöhung des Rest-N in gar keinem Verhältnis steht zu der oft bedeutenden Menge retinierten Stickstoffes, ich konnte ferner zeigen, daß intravenös injizierter \bar{U}

Deutsches Archiv für klin. Medizin. 123. Bd.

1

sehr rasch aus dem Blute verschwindet, ohne daß gleichzeitig eine das Verschwinden genügend erklärende Ausscheidung durch die Nieren stattgefunden habe. Marshall (54) hat dann am Hunde gezeigt, daß intravenös injizierter Harnstoff sich ungefähr gleichmäßig auf den ganzen Körper verteilt. Damit ist der Beweis erbracht, daß die Gewebe in hohem Maße an der Stapelung des retinierten Stickstoffs partizipieren.

Über die Beziehungen des retinierten Stickstoffs zur Urämie gehen, wie gesagt, die Ansichten auseinander. Vielleicht zum Teil aus dem Grund, weil der Begriff der Urämie zu wenig scharf umschrieben ist. Man hat deshalb in den letzten Jahren versucht, den Begriff der Urämie klarer zu gestalten und hat mehrere Urämieformen unterschieden. Schon Senator (73) hatte gezeigt, daß das, was man mit Urämie bezeichnet, durchaus nichts Einheitliches ist und deshalb auch nicht auf eine einheitliche Noxe zurückgeführt werden könne. Ascoli (74) hat dann, meines Wissens zuerst, scharf unterschieden zwischen einer durch Retentionsmassen bedingten Urämie und der durch Krämpfe, lokale Hirnerscheinungen u. dgl. ausgezeichneten Urämie, die er auf Nephrolysine (toxische Stoffe, die bei der Einschmelzung von Nierengewebe entstehen) zurückführte. Diese Lehre von der Zweiteilung der Urämie, der Gegenüberstellung der Krampfurämie und der durch Somnolenz, Übelkeit, Erbrechen, Darmerscheinungen und ähnliches ausgezeichneten „Retentionsurämie“, für die übrigens auch Strauß, Frey (75), Reiß (76) u. a. eingetreten waren, ist dann in letzter Zeit namentlich von Volhard (72) verfochten und weiter ausgebaut worden. Volhard unterscheidet die eklamptische Urämie, als deren Ursache er die Erhöhung des Hirndruckes betrachtet — eine Lehre, die, wenn auch in etwas anderer Weise, schon von Traube (77) verfochten wurde (der ja bekanntlich die Urämie auf Hirnödem zurückführt) — strikte von der Retentionsurämie; er ist der Ansicht, daß diese beiden Urämieformen, wenn sie auch hin und wieder zusammen vorkommen, prinzipiell nichts miteinander zu tun haben.

Ich möchte hier auf das Problem der Einteilung der Urämie nicht näher eingehen; gewisse Bedenken gegenüber dieser Einteilung kann ich jedoch nicht unterdrücken. Es handelt sich bei der Abspaltung der Krampfurämie von der „Retentionsurämie“ um die Abspaltung eines Symptomenkomplexes von einem anderen, ohne daß weder für den einen noch für den anderen der Beweis erbracht wäre, daß es sich da um etwas Einheitliches, durch eine

bekannte Noxe erzeugtes handle. Daß die Erhöhung des Hirndruckes die Ursache der urämischen Krämpfe sei, ist möglich, aber nicht bewiesen; es gibt zweifellos urämische Krämpfe, bei denen der Hirndruck bzw. der Lumbaldruck keineswegs gesteigert ist,¹⁾ und andererseits ist es bekannt, daß gewaltige Steigerung des Hirn- bzw. Lumbaldruckes²⁾ nicht zu Krämpfen zu führen braucht. Doch angenommen, der Zusammenhang der Erhöhung des Hirndruckes mit den urämischen Krämpfen sei bewiesen, wie kommt es zur Erhöhung des Hirndruckes? Ist es bewiesen, daß nicht doch vielleicht die nämlichen Noxen, die bei der „Retentionsurämie“ eine Rolle spielen, unter Umständen zur Erhöhung des Hirndruckes und zu Krämpfen führen? Und ist denn ein Beweis dafür erbracht, daß die „Retentionsurämie“ wirklich durch die retinierten Stoffe, welche bei der Bestimmung des Rest-N nachgewiesen werden, bedingt ist, und durch welche?

Strauß(10) hat die Frage aufgeworfen, ob es nicht zweckmäßiger sei, den Begriff der Urämie wörtlich zu nehmen und ihn nur für die Fälle anzuwenden, die tatsächlich eine Vermehrung harnfähiger Stoffe im Blut aufweisen. Mir scheint dieser Vorschlag nicht unberechtigt, nur müßte man dann sämtliche Fälle, die eine Vermehrung harnfähiger Stoffe im Blut haben, als urämisch bezeichnen, gleichgültig, ob sie cerebrale und Allgemeinerscheinungen aufweisen oder nicht. Allerdings glaube ich kaum, daß diese wörtliche Definition des Begriffes Urämie sich wird einbürgern können, denn in der Literatur ist der Begriff der Urämie so eng mit dem klinischen Symptomenkomplex cerebraler und Allgemeinerscheinungen verquickt, daß er kaum je davon losgelöst werden kann.

Was bedeutet denn die Vermehrung des Rest-N im Blut? Zunächst doch wohl höchstens, daß ein Mißverhältnis besteht zwischen der in der Zeiteinheit dem Blute zugeführten Menge dieses Stoffes und der in dieser Zeit aus dem Blut eliminierten Menge. Aber ist denn dieser Schluß zwingend? Beweist die Erhöhung z. B. des \bar{U} -Niveau des Körpers notwendiger Weise, daß Harnstoff ungenügend ausgeschieden und deshalb retiniert wird?

Wir haben oben gesehen, daß der Rest-N bzw. der Harnstoffgehalt des Blutes beim Normalen bzw. nicht Nierenkranken von

1) In einem erst kürzlich beobachteten Fall typischer Krampfurämie (Fall Esch) betrug der Lumbaldruck nur 120 mm Wasser.

2) Ich sah Steigerung des Hirndruckes bis zu 500 mm Wasser, ohne daß jemals Krämpfe auftraten.

Tabelle 28.

Datum	Fall	RN mg %	+ U mg %	+ UN mg %	Nicht + UN	+ NaCl mg %	Kost	Bemerkungen	Diagnose	
X. 15 XI. 15 XII. 15 I. 16 4. III. 16	Drahsch.	74 107 93 88 81,4	126 194 165 153 135	58,8 90,5 77 71,4 63,2	15,2 16,5 16,0 16,6 18,2	79,5 84,5 82,8 81,0 77,6	585 565 570 560 550	nach Mehlkost nach Fleischkost nach Mehlkost Anfall. Verschlechterg.	Schwere Störung der N-Ausscheidung. NaCl-Ausscheidung nicht ernstlich gestört. Klagen über Atemnot, Asthma. Dauerd Polyurie, Unfähigkeit zu konzentrieren. Exitus an Urämie	sekundäre Schrumpfnieren
II. 16	Deck.	95	159	74,2	20,8	78	Mehlkost		"	"
XI. 15 II. 16 VIII. 16	Ln.	62 64 76	98 102 124	45,5 47,6 58,0	16,5 16,4 18	73,4 74 76	" " "	NaCl- und N-Ausscheidung schwer gestört. Odeme. Suburämischer Zustand. Polyurie, Hypostenurie. Mit Einsetzen der Polyurie Besserung.	sekundäre Schrumpfnieren	"
II. 16 III. 16	Mo.	62 87	107 159	49,9 74,2	12,1 12,8	80 85,3	20,0 U per os 24 Std. p.	(licht. Schwere Störung der N-Ausscheidung, ausgezeichnete Ausscheidung der Salze. Keine Spuren von Albumen im Urin.	juvenile (licht	"
	Mühl.	54	93	43,4	10,6	80	Mehl	Akute hämorrh. Nephritis mit hochgradigen Odemen. Suburämischer Zustand. Ausgang in Heilung.	akute hämorrhagische Nephritis	"
I. 16 I. 17	Stroh.	45 64,6	65 100	30,3 46,8	14,7 17,8	67 72,4		Bleinere. Polyurie, Hypostenurie. Störung der N-Ausscheidung.	Bleinere, (licht	"

7. MONAKOW

Denk.	104	192	89,9	14,1	590	Schnupf- niere
XI. 15	Hüb. 95	171	79,8	15,2	620	"
Schme.	105 133	195 252	91 118	14 15	680 630	"
Neuhof.	70	112,5	52,5	17,5	75	Bleiniere
IV. 16 V. 16	73 64,6	127 114	59,3 53,2	13,7 11,4	630 590	chronische Glomerulo- nephritis
VI. 16	66	112	52,4	13,6	79,4	590
VI. 16 VII. 16 VIII. 16	55,5 67,4 56	86 114 90	40,1 53,2 42	15,4 14,2 14,0	630 605 640	subakute Nephritis
Schwa.	54,5	84	39,3	15,2	72	Gichtniere
Redl.	48	72	33,6	14,4	70	"
Bäum.	47	66	30,8	16,2	65,5	"
Mittel aus 25 Bestimmungen						
	74,7	127,4	59,6	15,1	79,8	

einer Reihe von Faktoren abhängig ist; daß er zunimmt, wenn die N-Zufuhr vermehrt ist, aber auch dann, wenn die Nierendurchblutung vermindert ist, und daß er abnimmt, wenn die Nierendurchblutung gesteigert ist und ebenso, wenn die Zufuhr geringer wird. Wir haben ferner gesehen, daß bei der Regulation der Höhe des Blut- \bar{U} die Gewebe in ständiger Wechselwirkung mit dem Blute stehen müssen. Wie liegen nun die Verhältnisse beim Nierenkranken? Unterliegt da der Rest-N bzw. der Harnstoffgehalt des Blutes den nämlichen Bedingungen, oder sind prinzipielle Unterschiede zwischen Normalen und Nierenkranken vorhanden? Es ergeben sich deshalb zunächst die Fragen: von welchen Faktoren ist die Höhe der Rest-N bzw. Blut- \bar{U} beim Nierenkranken abhängig, wie verhält sich die Höhe des Blut- \bar{U} zur Zufuhr, und welche Bedeutung hat sie für die Ausscheidung? Erst in zweiter Linie ergibt sich die Frage, welche Folgen für das Allgemeinbefinden die Vermehrung eines Stoffes im Blut gesetzmäßig haben muß, ob es überhaupt im Blut zirkulierende Stoffe sind, die z. B. die klinischen Erscheinungen der Urämie hervorrufen oder ob es nicht vielmehr in den Geweben (Gehirn?) fixierte Stoffe sind, die für das, was wir klinisch „Urämie“ nennen, verantwortlich zu machen sind. „Corpora non agunt nisi fixata“ (Ehrlich). Und schließlich müßte die Frage eruiert werden, welche Stoffe hier in Betracht kommen: bekanntlich gibt es kaum einen im Blut vorkommenden Stoff, der nicht schon mit dem Symptomenkomplex der Urämie in Zusammenhang gebracht worden wäre.

In folgendem teile ich einige Beobachtungen, die ich bei bestimmten, genauer studierten Nierenerkrankungen gemacht habe, mit. In Tabelle 28 habe ich zunächst solche Fälle zusammengestellt, bei welchen eine Störung der N-Ausscheidung nachgewiesen worden war, die aber klinisch keine sehr schweren Störungen darboten. Auf einzelne Fälle wird später noch zurückzukommen sein.

Aus der Tabelle ergibt sich die schon von Hohlweg (33) mitgeteilte Tatsache, daß bei Erhöhung des Rest-N in Fällen von N-Ausscheidungsstörung in erster Linie und zunächst fast ausschließlich der Harnstoff vermehrt ist. Dementsprechend steigt das Verhältnis von Harnstoffstickstoff zu Reststickstoff von etwa 55% auf 80% und darüber. Die Aminosäurenportion ist wohl auch etwas erhöht, aber nicht wesentlich; die Vermehrung dürfte hier, nach den Untersuchungen von Kocher, Neubauer und

anderen Autoren, im wesentlichen durch den Stickstoff des Kreatinins und der Harnsäure bedingt sein. Bekanntlich ist ja bei renaler Retention, wie schon Garrod (78), Jaksch (79), ferner Kocher (48), Baß (45) u. a. gezeigt haben, die Harnsäure und, wie Neubauer (49) zuerst nachgewiesen hat, das Kreatinin im Blut fast regelmäßig erhöht. Der Kochsalzgehalt ist wechselnd, in einigen Fällen erhöht, in anderen normal; davon soll später die Rede sein.

Gibt man nun in einem solchen Fall von N-Retention 20 g Urea per os und untersucht dann serienweise das Blut, so findet man folgendes: der Blutharnstoff steigt erheblich stärker an als beim Normalen, seine Zunahme beträgt nach 2 Stunden 60, 70, ja im Fall Schme. fast 100 mg %, während die höchste beim Normalen beobachtete Zunahme nach 2 Stunden nur 50 mg % betrug.¹⁾ Nur einer der in Tabelle 29 mitgeteilten Fälle zeigte eine sich innerhalb normaler Grenzen bewegende Zunahme, Fall Mü. Hier handelte es sich um einen Fall von akuter hämorrhagischer Nephritis, bei dem eine wesentliche N-Retention nicht bestand, dessen Gewebe demnach die nämliche Aufnahmefähigkeit für Harnstoff zeigten, wie sie beim Normalen angenommen werden muß. Der zweite wesentliche Unterschied im Gegensatz zum Normalen ist der träge Abfall der \bar{U} -Kurve im Blut. Nach 24 Stunden ist der Blutharnstoff noch ganz wesentlich erhöht, ja oft noch höher, als die Maximalzunahme beim Normalen nach 2 Stunden beträgt. Nach 48, 72, ja nach 96 Stunden und noch später findet man noch eine erhebliche Vermehrung des Blut- \bar{U} . Schließlich kehrt aber doch eine jede Kurve wieder zum Ausgangsniveau zurück. Als Beispiel habe ich in Kurve 7 einen Fall graphisch wiedergegeben; aus Rücksicht auf den Raum verzichte ich darauf, mehr als einen Fall graphisch aufzuzeichnen, und teile die übrigen Fälle, deren Kurve ganz ähnlich aussehen würde, in Tabelle 29 mit. In Kurve 7 habe ich zum Vergleich die normale Mittelkurve eingezeichnet; die beiden Kurven sprechen für sich selbst.

Entsprechend dem trägen Abfall der \bar{U} -Kurve des Blutes ist die \bar{U} -Ausscheidung im Urin über mehrere Tage hinaus verzögert. In Tabelle 30 habe ich die N-Ausscheidung nach \bar{U} -Zulage bei

1) Diese Erscheinung kann durch das Körpergewicht (Verteilung von \bar{U} gleichmäßig auf den ganzen Körper) allein nicht erklärt werden, wenn auch eine gewisse Abhängigkeit der Zunahme des Blut- \bar{U} nach \bar{U} -Gabe vom Körpergewicht (im umgekehrten Sinn) nicht ganz geleugnet werden kann.

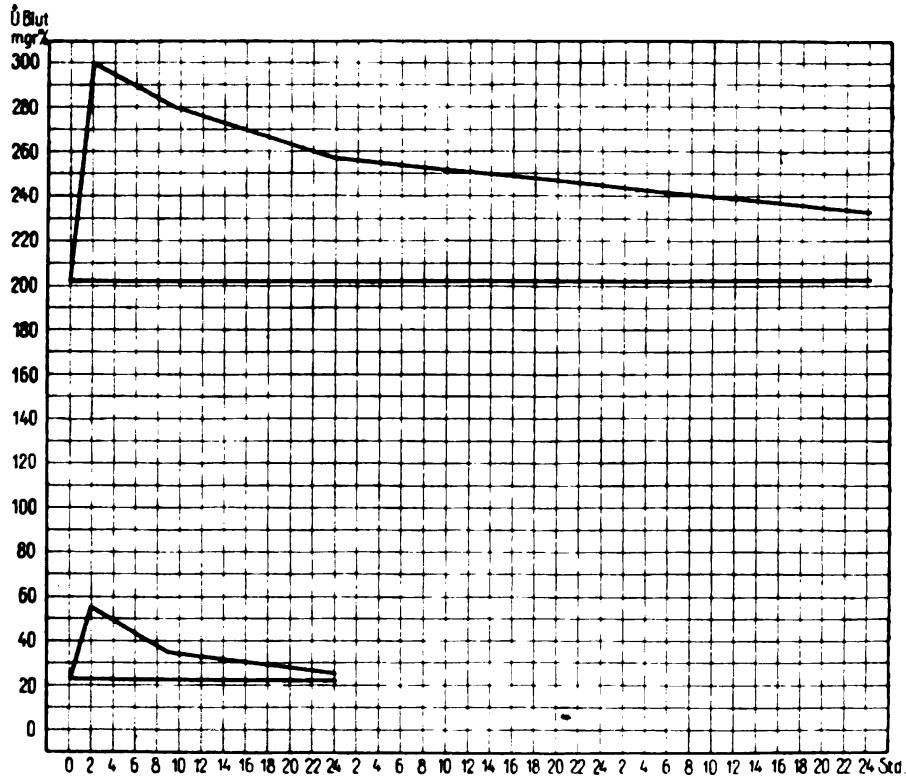
Tabelle 29.

†
U-Versuche bei Nierenkranken.

Fall	U mg % im Blut vor und nach 20,0 U per os							Diagnose	Körpergewicht	
	vorher	2 Std.	9 Std.	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.			168 Std.
Hag.	95	143	126	112	—	—	—	—	hämorrh. Nephritis	62
Chri.	135	207	195	193	—	—	175	—	Scharlachnephritis	85
Drahsch.	111	171	165	152	150	148	—	121	sek. Schrumpfniere	52
Lu.	85	148	136	122	—	—	—	—	juvenile Gicht	47
Mo.	103	179	—	145	—	—	140	—	chron. hämorrhag. Nephritis	42,8
Wolk.	101	164	158	140	—	125	—	—	Schrumpfniere	49
Schme.	202	300	281	258	—	234	—	220	akute hämorrhag. Nephritis	36,2
Mühl.	68	99	94	84	—	—	—	—	Gicht	79,5
Schwa.	84	155	140	132	118	—	—	—	Gicht	63,9

Fall Schme. mit den zugehörigen Blut-Harnstoffzahlen zusammengestellt. Man ersieht daraus, daß erhöhter Blut-U-Spiegel auch beim Nierenkranken eine vermehrte Ausscheidung bedingt. Bei Fall Schme. war der Harnstoff im Blut noch 7 Tage nach der Zu-

Fall Schme.



Kurve 7.

lage erhöht und dementsprechend war die N-Ausscheidung volle 7 Tage vermehrt im Vergleich mit der Ausscheidung vor der Zulage.

Tabelle 30.
Fall Schme., sekundäre Schrumpfnieren.

Datum	Blut		Urin		Bemerkungen
	U ⁺ mg %	Menge	Urin-Stickstoff		
			%	g	
17. V.	—	2567	0,358	8,19	20,0 U ⁺ per os
18. "	202	2378	0,361	8,58	
19. "	300	2651	0,458	12,14	
20. "	257	2318	0,420	9,74	
21. "	—	2274	0,463	10,53	
22. "	234	2220	0,439	9,75	
23. "	—	2246	0,427	9,59	
24. "	—	2249	0,420	9,44	
25. "	220	2203	0,413	9,10	
30. V.	197	2176	0,388	8,44	

Bei Störungen der N-Ausscheidung ist also nicht nur das Ausgangsniveau des Blut-U⁺ zum Teil bedeutend erhöht, sondern der Ablauf der Blutkurve nach U⁺-Zulage unterscheidet sich wesentlich von der normalen Kurve. Wir haben früher betont, daß der U⁺-Gehalt des Blutes das Produkt ist aus mehreren Komponenten, nämlich aus der Zufuhr von außen und den Geweben und dem gleichzeitigen Abfluß durch die Nieren und in die Gewebe. Wenn beim Nierenkranken mit Störung der N-Ausscheidung der Blutharnstoff nach U⁺-Gabe abnorm hoch ansteigt, so trägt einen Teil der Schuld daran offenbar die Tatsache, daß die Niere den Harnstoff nicht in genügendem Maße entfernt; zum Teil mag der abnorm hohe Anstieg des Blut-U⁺ vielleicht auch darauf zurückzuführen sein, daß viele der Nierenkranken ein niedriges Körpergewicht hatten, die zugeführte Harnstoffmenge sich also auf einen kleinen Raum verteilte; so war bei Fall Schme., bei dem das Körpergewicht am geringsten war, die Zunahme des Blut-U⁺ am größten. Diese Tatsache genügt aber noch nicht zu einer ausreichenden Erklärung; denn bei allen Fällen war die Zunahme des Blut-U⁺ größer als sich rechnerisch ergibt, wenn man die U⁺-Zulage (20 g) nach Abzug des mutmaßlichen Skelettgewichtes gleichmäßig auf den ganzen

Körper verteilt; am deutlichsten tritt dies bei Fall Chri. zutage, dessen Körpergewicht sehr erheblich war. Es scheint mir nicht ausgeschlossen, daß die Gewebe in den Fällen, wo sie offenbar schon recht erheblich mit Harnstoff beladen sind, Harnstoff weniger leicht aufnehmen, so daß das Blut infolgedessen harnstoff-reicher bleibt. Immerhin müssen Wechselwirkungen zwischen Blut und Geweben auch hier angenommen werden, denn anders ist die nach 20 g \bar{U} -Zulage relativ doch sehr geringe Zunahme des Blut- \bar{U} nicht zu erklären.

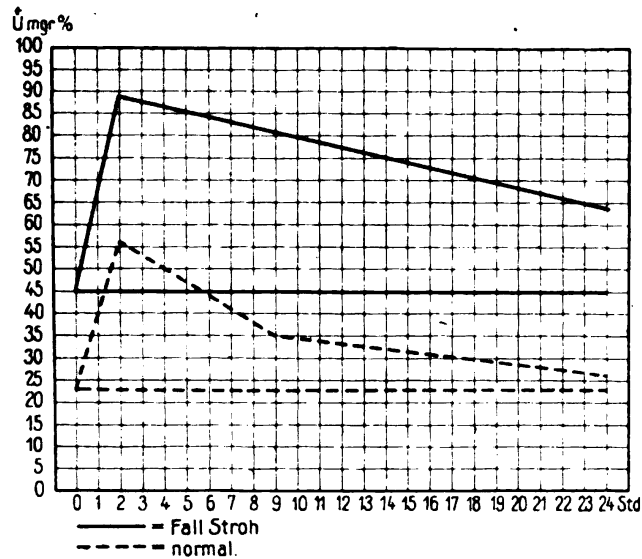
Ist die Blut- \bar{U} -Kurve nach \bar{U} -Zulage bei N-Retention von der normalen wesentlich verschieden, so bestand die Hoffnung, aus dem Verlauf der \bar{U} -Kurve vielleicht einen Schluß auf die Ausscheidungsfähigkeit für \bar{U} ziehen zu können, in Fällen, wo die einfache Blutuntersuchung keinen sicheren Schluß auf Retention erlaubte.

Es war deshalb interessant, bei solchen Fällen, deren Rest-N und Blut- \bar{U} sich gerade an der oberen Grenze des Normalen befand, das Verhalten des Blutes nach \bar{U} -Zulage zu untersuchen. In folgendem teile ich einen hierhergehörigen Fall mit:

Fall Stro. suchte das Krankenhaus auf wegen eines Gichtanfalles; er hatte als Maler viel mit Blei zu tun und leidet seit mehreren Jahren an Gicht, zeitweise auftretender Atemnot und zeitweise an Anfällen heftiger, in die linke Schulter ausstrahlender Schmerzen in der Herzgegend. Aussehen blaß, leichter Exophthalmus, typischer Gichtanfall im linken Handgelenk; Herz nach links verbreitert, Spitzenstoß hebend, Puls hart, Blutdruck 200/120 mm Hg. Urinmenge vermehrt, spez. Gewicht 1012—1014, im Urin Eiweiß und vereinzelt Zylinder. Blut: 45 mg % \bar{U} . 35 mg % Rest-N, 570 mg % NaCl. Die \bar{U} -Zulage wurde ganz ungenügend eliminiert, den Verlauf der Blut- \bar{U} -Kurve habe ich in Kurve 8 mitgeteilt; der Anschaulichkeit halber habe ich auch hier die normale Mittelkurve eingezeichnet.

Die Blutkurve des Falles Stro. zeigte also zu einer Zeit, wo sich der Rest-N des Blutes noch innerhalb normaler Grenzen bewegte, bereits das Verhalten, das für Fälle mit gestörter N-Ausscheidung charakteristisch ist. Die gleichzeitig unternommene Urinuntersuchung ergab eine erhebliche Störung der N-Ausscheidung. Die Aufstellung der Blutkurve besagt also nichts anderes als was auch im \bar{U} -Versuch festgestellt werden kann; sie hat aber vor der Urinuntersuchung voraus, daß sie sich innerhalb 24 Stunden be-

Fall Stroh. Hypertonie, Gichtniere.



Kurve 8.

werkstelligen läßt, und daß es nicht notwendig ist, den Patienten auf eine streng konstante Kost zu setzen; wenn man will, kann man die Untersuchung auf 2 Blutproben beschränken, nämlich eine unmittelbar vor der \bar{U} -Gabe und eine 24 Stunden nach der \bar{U} -Gabe. Ist der Blutharnstoff 24 Stunden nach \bar{U} -Gabe noch erheblich vermehrt, so ist die \bar{U} -Ausscheidung gestört.

Der weitere Verlauf der Erkrankung bei Fall Stroh. gab der vor etwa 2 Jahren angestellten Untersuchung recht; obwohl Patient dauernd auf einer N-armen Diät lebte, ist der Blut- \bar{U} im Laufe der Monate langsam, aber stetig angestiegen. In Tabelle 31

Tabelle 31.
Fall Stroh. 1)

Datum	RN mg %	\bar{U} mg %	Nicht \bar{U} mg %	NaCl mg %
6. IV. 15	35	45	14	570
27. I. 16	45	65	14,7	560
9. V. 16	—	72	—	—
27. VI. 16	—	77	—	590
29. I. 17	64,6	100	17,8	580
7. II. 17	—	75	—	—
20. IV. 17.	—	98	—	—

1) Anmerkung bei der Korrektur: Unmittelbar vor dem Exitus am 7. VI. 17 betrug der Blut- \bar{U} bei Fall Stroh 330 mg%, während er 8 Tage zuvor, am 1. VI. 17 noch 100 mg% betragen hatte.

habe ich die Blutbefunde bei Fall Stro. chronologisch zusammengestellt ¹⁾.

Ähnlich wie Fall Stro. verhielten sich noch andere Fälle, bei denen ebenfalls eine nennenswerte Vermehrung des Rest-N im Blut vermißt wurde, die aber sowohl im \bar{U} -Versuch wie auch mit Bezug auf die \bar{U} -Kurve des Blutes eine Störung der N-Ausscheidung deutlich erkennen ließen. Ich habe einige dieser Fälle in Tabelle 32 mitgeteilt.

Tabelle 32.

Fall	Blut- \bar{U} vor und nach \bar{U} -Zulage per os					Bemerkungen
	vorher	2 Std.	9 Std.	24 Std.	48 Std.	
Stroh.	45	89	81	64	—	s. o.
Star.	30	70	58	43	35	\bar{U} -Zulage ungenügend eliminiert, Blutdruck 180, Polyurie, niedriges spez. Gew.
Höcht.	47	93	82	65	55	"
Zumb.	29	88	—	47	38	akute Nephritis, Ödeme, \bar{U} -Zulage nicht ganz genügend eliminiert. Ausgang i. Heilung.
Thom.	51	95	94	69		chron. hydrop. Nephropathie. Schwere Störung der NaCl-Ausscheidung. N-Ausscheidung nicht ganz genügend.

Aus diesen und anderen Fällen ergibt sich demnach der Schluß, daß bei Störung der N-Ausscheidung der Blut- \bar{U} nach einem durch \bar{U} -Zufuhr erzeugten Anstieg nur langsam zur Norm zurückkehrt.

Zwischen den zuletzt mitgeteilten Fällen und der Norm stehen folgende 2 Fälle, die beide schwere Erkrankungen der Niere darstellten, die aber sowohl mit Bezug auf die Bilanz als auch bei \bar{U} -Zulage eine völlig normale \bar{U} -Ausscheidung aufwiesen. Beide Fälle, der eine auf entzündlicher Basis, der andere auf degenerativer Basis beruhend, wiesen eine schwere Störung der NaCl-Ausscheidung auf, reagierten auf Salze (und Theocin) mit Oligurie und Ver-

1) Anmerkung bei der Korrektur: Am 7. VI. 17 kam Fall Stroh unter schweren urämischen Erscheinungen ad exitum. Bei der Sektion fand sich eine hochgradig geschrumpfte rote Granularniere bds., ferner Hypertrophie des l. Ventrikels sowie ausgesprochenes Hirnödem.

schlimmerung des Zustandes; beide hatten Ödeme, der eine der Fälle solche allerschwersten Grades (durch Drainage wurden ihm 20 Liter entzogen). Die Blut- $\overset{+}{U}$ -Kurve ist hier nicht ganz absolut normal, aber doch nicht so verändert, daß daraus ohne weiteres der Schluß auf eine Ausscheidungsstörung gerechtfertigt wäre. Der dritte in Tabelle 33 mitgeteilte Fall betrifft einen Fall hochgradiger Albuminurie ohne nachweisbare Funktionsstörung.

Tabelle 33.

Fall	Blut- $\overset{+}{U}$ vor und nach $\overset{+}{U}$ -Zulage					Bemerkungen
	vorher	2 Std.	9 Std.	24 Std.	48 Std.	
Fi.	46	77	69	53	—	hämorrhag. Nephritis. Besserung nach Tonsillektomie. Störung der NaCl-Ausscheidung. Keine Störung der N-Ausscheidung
Stei.	44	65	59	51	47	N-Ausscheidung intakt. Schwere Störung der NaCl-Ausscheidung. Hochgradige Ödeme.
E.	30	71	52	33	—	Albuminurie, sonst keine Funktionsstörung.

Fall E. zeigt ganz normale Kurve, während bei Fall F. und St. die Vermehrung des Blut- $\overset{+}{U}$ 24 Stunden nach der $\overset{+}{U}$ -Gabe doch noch etwas höher ist, als dies beim Normalen in der Regel gefunden wird; auch ist beim Normalen nach 9 Stunden in der Regel schon eine stärkere Senkung festzustellen wie bei den hier mitgeteilten Fällen. Diese beiden Fälle bewegen sich demnach an der oberen Grenze des Normalen, und es ließe sich vielleicht bei ihnen eine Ausscheidungsstörung für Harnstoff feststellen, wenn man größere Anforderungen an die Niere stellte. Die Prüfung der N-Ausscheidung durch Zulage von 20 g Urea bedeutet ja nicht die Feststellung der Maximalausscheidungsfähigkeit; der Normale vermag viel höhere Gaben als solche von 20 g Urea zu bewältigen. (Vgl. die enorme N-Ausscheidung bei dem Normalen B., der bis 42 g N = 90 g $\overset{+}{U}$ pro Tag eliminiert hat, bzw. die geringe Retention, die bei ihm durch tägliche Zulagen bis zu 50 g Harnstoff erzielt wurde.)

Es ist daher sehr wohl verständlich, daß leichte Störungen der N-Ausscheidung bei einer Belastungsprobe mit 20 g $\overset{+}{U}$ noch

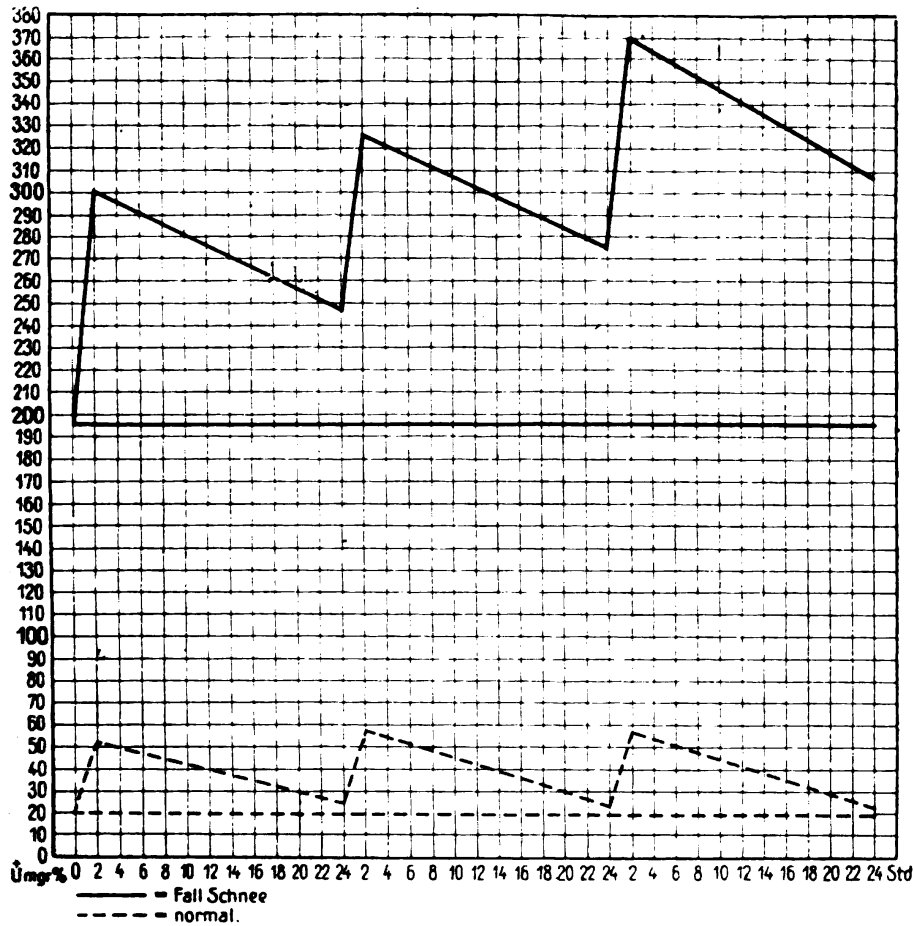
nicht erkannt werden, während eine Zulage von 30 g vielleicht die Störung¹⁾ erkennen ließe. Deshalb schien mir die Wiedergabe der beiden Fälle F. und St. von Interesse.

Wie verhalten sich nun Fälle mit Erhöhung des Rest-N, wenn man 24 Stunden nach der ersten \bar{U} -Gabe, also lange bevor die Reaktion auf die erste Zulage abgelaufen ist, eine zweite \bar{U} -Gabe von 20 g folgen läßt? Die Lösung dieser Frage hatte zur Voraussetzung die Lösung einer anderen Frage, nämlich derjenigen nach der Harmlosigkeit von \bar{U} ; ist Harnstoff giftig oder nicht? Diese Frage läßt sich am Normalen nicht beantworten, da der Normale den zugeführten \bar{U} sofort wieder eliminiert; wir haben oben gesehen, daß es durch tägliche \bar{U} -Gaben beim Normalen erst dann gelingt, ganz geringe Retentionen zu erzielen, wenn Gaben von 50 g pro Tag längere Zeit hindurch gegeben werden, und auch dann erhält man keine Retention, die mit der Retention bei Nierenkranken auch nur annäherungsweise zu vergleichen wäre. Das Nämliche gilt selbstverständlich für \bar{U} -Injektionen beim Tier. Die Frage nach der Giftigkeit des Harnstoffes wie überhaupt aller Stoffe, die sofort wieder eliminiert werden (Kreatinin) läßt sich deshalb überhaupt nur an solchen Fällen entscheiden, die diese Stoffe nicht oder doch wenigstens nur ungenügend eliminieren. Bei einmaliger Gabe von 20 g Harnstoff habe ich auch bei schwer geschädigten Nieren niemals eine ungünstige Folge gesehen; ich glaubte es deshalb verantworten zu können, einem Nierenkranken vor Ablauf der Reaktion auf die erste \bar{U} -Gabe eine 2. \bar{U} -Gabe von 20 g zu verabreichen. Da ich nicht die geringste ungünstige Folge feststellen konnte, gab ich am 3. Tage eine dritte Zulage. Wie Kurve 9 zeigt, stieg der Blut- \bar{U} treppenförmig in die Höhe; am dritten Versuchstag betrug das Ausgangsniveau schon beinahe 300 mg^o/_o; auf die 3. \bar{U} -Gabe stieg der Blut- \bar{U} auf fast 400 mg^o/_o und blieb während des ganzen Tages zwischen 300 und 400 mg^o/_o. Es gelang also, durch fortgesetzte \bar{U} -Gaben den Blutharnstoff nicht nur vorübergehend, sondern für

1) Ich bediene mich des Wortes „Störung der Ausscheidung“ nur in dem Sinne, daß Abweichungen vom normalen Ablauf der auf \bar{U} -Zulage erfolgenden Reaktion des Organismus vorhanden sind; es soll damit nicht gesagt werden, daß das Nierenparenchym in seiner Ausscheidungsfunktion gestört ist.

längere Zeit sehr erheblich in die Höhe zu setzen; es wurden dabei Zahlen erreicht, wie man sie sonst nur bei schwersten Urämien (im klinischen Sinne) zu finden pflegt. Trotzdem konnte nicht die geringste Störung bei der Patientin festgestellt werden.

Fall Schme.



Kurve 9.

Es handelte sich hier um eine 17jährige Patientin, die in ihrer Kindheit Scharlach durchgemacht hatte, sonst aber immer gesund gewesen war. Ins Krankenhaus kam sie wegen Atemnot und Ödemen. Beim Eintritt war sie hochgradig dispnoeisch, hatte blutig-schaumigen Auswurf, das Herz war nach rechts und links stark verbreitert, der Blutdruck niedrig (120 mm Hg), der Puls klein und stark beschleunigt; die Leber war vergrößert und druckempfindlich, es bestanden ferner hochgradige Ödeme am ganzen Körper, auch an den Augenlidern. Die Kranke machte den Eindruck schwerer Herzinsuffizienz, aber der Urin

war hell und von niedrigem spez. Gewicht. Er enthielt ziemlich Eiweiß und viele Zylinder. Die sofort angestellte Blutuntersuchung ergab folgendes Resultat:

RN	105 mg	‰	Ü	195 mg	‰
+					
UN	91 mg	‰	NaCl	660 mg	‰
Nicht	UN	14 mg			‰

Diagnose: sekundäre Schrumpfnieren mit Herzinsuffizienz. Auf Digitalis und Bettruhe besserte sich der Zustand sehr erheblich, die Ödeme schwanden, der Puls wurde ruhig, der Blutdruck stieg. Die Funktionsprüfung ergab eine schwere Störung der N-Ausscheidung, eine geringere der NaCl-Ausscheidung. Mit dem Ansteigen des Blutdruckes (auf 190 mm Hg) und dem Ausschwellen der Ödeme wurde das Allgemeinbefinden viel besser, obwohl der Blutbefund sich nicht wesentlich änderte, ja, der Ü-Gehalt des Blutes im Anschluß an eine Änderung der Diät noch anstieg. (Vgl. Tabelle 37.) Patientin bot niemals auch nur die geringsten cerebralen Zeichen dar, sie war dauernd munter, klagte nie, hatte nie Kopfschmerzen, nie Erbrechen; sie war kaum im Zimmer zu halten (was während der Funktionsprüfung geboten war), ihr einziger, immer wiederholter Wunsch war, aufs Land gehen zu können. Sie bot absolut den Eindruck eines gesunden Menschen.

Während der 3 Harnstofftage wurde Patientin selbstverständlich aufs Genaueste beobachtet; es konnte nicht die geringste Störung festgestellt werden. Patientin war vergnügt, ausgelassen, nicht im Bett zu halten, zeigte keine Spur von Schläfrigkeit, klagte über nichts, nicht einmal über Durst. Der Blutdruck (s. Tabelle 34) wurde nicht beeinflusst. Und dies alles, obwohl der Blut-Ü so hoch war, wie er sonst nur bei hypazoturischen Nephropathien kurz vor dem Tode beobachtet wird. Aus diesem Versuch ergibt sich wohl mit zwingender Logik, daß die Retention von Harnstoff als solche ziemlich harmlos ist, und daß es nicht der Harnstoff sein kann, der für die schweren urämischen Erscheinungen verantwortlich zu machen ist. Da nun Harnstoff weitaus den größten Teil des Rest-N ausmacht, so ist es klar, daß auch die Masse des Rest-Stickstoff als retinierte Masse in physikalisch-chemischem Sinne (Münzer) nicht die Ursache der schweren cerebralen Erscheinungen sein kann. In habe in einer früheren Arbeit gezeigt, daß die N-Retentionsmassen nicht oder nicht nur im Blut, sondern vor allem in den Geweben gesucht werden müssen, und damals die Ansicht ausgesprochen, daß — wenn die N-Retention mit Urämie überhaupt in kausalem Zusammenhang steht — nicht der Rest-N des Blutes, sondern die retinierten N-Mengen in den Geweben dafür ver-

antwortlich gemacht werden müssen. Nach dem 3 tägigen $\overset{+}{U}$ -Versuch bei Patientin Schme. muß ich hinzufügen, daß es wohl auch nicht der Harnstoff der Gewebe ist, der die urämischen Symptome hervorruft, denn — und das ist rechnerisch leicht zu beweisen — während der 3 tägigen Versuchsperiode ist der $\overset{+}{U}$ -Gehalt der Gewebe sicher mindestens so hoch gewesen, wie der des Blutes.

Der $\overset{+}{U}$ -Versuch bei Patientin Schme. gibt auch die Lösung einer merkwürdigen Beobachtung von Doll und Siebeck (80), nämlich derjenigen, daß Patienten, die eine einmalige $\overset{+}{U}$ -Zulage schlecht ausscheiden, auf eine 2. und 3. Zulage mit wesentlich höherer Ausscheidung antworten, ja event. sogar, wenn auch langsamer wie Normale, ins N-Gleichgewicht kommen können, eine Beobachtung, die früher schon von Achar d (81) gemacht worden ist. Doll und Siebeck faßten diese Erscheinung auf als ein Zeichen einer zwar trägen, aber schließlich doch erfolgenden Einstellung der Niere auf höhere Anforderungen. Nach dem Versuch bei Fall Schme., den ich in Tab. 34 unter Berücksichtigung der $\overset{+}{U}$ -Ausscheidung noch einmal mitteile, ergibt sich, daß die Niere bei fortgesetzten Gaben täglich unter neue Bedingungen gestellt wird, und daß der Anstieg des Blut- $\overset{+}{U}$ eine vermehrte Ausscheidung offenbar erzwingt.

Tabelle 34.
Fall Schme.

Datum	$\overset{+}{U}$ -Blut		Urin				Bemerkung	Blutdruck RR mm Hg
	vorher	2 Std. nach 20 $\overset{+}{U}$	Menge	spez. Gew.	N			
					%	g		
3. VII.	—	—	1724	09	0,410	7,068	20,0 $\overset{+}{U}$ per os	170
4. VII.	194	300	2157	09	0,453	9,77		175
5. VII.	246	334	2360	09	0,501	11,82	"	175
6. VII.	274	371	2370	09	0,567	13,47		
7. VII.	308	—	2022	10	0,548	11,08	"	190
8. VII.	—	—	1725	08	0,537	9,26		
15. VII.	198	—	1816	10	0,434	7,88		

Schon beim Normalen haben wir gesehen, daß eiweißreiche Nahrung eine Vermehrung des Rest-N des Blutes hervorruft, die zunächst im wesentlichen durch eine Zunahme der Aminosäuren-

fraktion bedingt ist, welcher dann eine Vermehrung des Blut- \bar{U} folgt. Beim Nierenkranken mit N-Retention ist diese Zunahme des Rest-N noch deutlicher, wie folgender Fall zeigt, der zunächst auf N-armer Diät stand, dann auf seinen Wunsch hin 10 Tage lang Fleischdiät (gewöhnliche Krankenhauskost, also nicht übertrieben eiweißreich) erhielt. Während der Fleischdiät fühlte er sich weniger wohl, klagte über Zunahme der Asthmaanfalle sowie über hier und da auftretende Kopfschmerzen, so daß er schließlich selbst den Wunsch nach Mehlkost äußerte.

Tabelle 35.

Fall Drahsch., sekundäre Schrumpfniere.

Datum	RN mg %	\bar{U} mg %	Nicht \bar{U} mg %	NaCl mg %	Diät	N-Gehalt der Kost	Befinden	Urinmenge am Tag der Blutunter- suchung	RR mm Hg
27. X.	74	126	15,2	585	Mehl	ca. 9 g	gut	3080	195
6. XI.	107	194	16,5	565	Fleisch	ca. 15 g	schlechter	3200	185
21. XI.	—	130	—	595	Mehlkost	ca. 9 g	wieder besser	2800	—
22. XII.	93	165	16,0	570	"	"	weniger gut	1800	175
21. I.	88	153	16,6	560	"	"	ordentlich	1950	185

Fall D. zeigt, daß Blutharnstoff und Reststickstoff bei eiweißreicher Diät in Fällen von N-Ausscheidungsstörung recht erheblich ansteigen, nach Rückkehr zur alten Kost dann aber wieder absinken. Außerdem zeigt Fall D., daß offenbar ein gewisses Verhältnis besteht zwischen Urinmenge und Höhe des Blutharnstoffs; mit Abnahme der Urinmenge stieg der Blut- \bar{U} an. Ich werde darauf später noch zurückkommen.

Ist der Reststickstoff des Blutes bzw. der Blut- \bar{U} das Produkt aus Zufuhr und Ausscheidung, so war anzunehmen, daß es bei sehr starker Reduktion der Zufuhr gelingen werde, den Rest-N des Blutes ebenso zum Absinken zu bringen, wie er bei Erhöhung der Zufuhr zum Ansteigen gebracht wird. Folgende 2 Fälle, denen ich noch andere beifügen könnte, zeigen die Richtigkeit dieser Annahme.

Fall Mo., ein Fall von juveniler Gicht, mit schweren gichtigen Veränderungen an beiden Händen, zeigte bei der wegen der Gicht vorgenommenen Blutuntersuchung eine deutliche N-Retention des Blutes. Der Urin war dauernd völlig eiweißfrei, im Sediment fanden sich keine Formelemente, der Blutdruck war niedrig, Ödeme oder urämische Erscheinungen fehlten.

vollständig. Abgesehen vom Blutbefund wies nichts bei der Patientin auf eine krankhafte Veränderung an den Nieren hin. Die Funktionsprüfung ergab nun völlig normale Kochsalzausscheidung, normale Reaktion auf Theocin, dagegen eine schwere Störung der \bar{U} -Ausscheidung. Die Blut- \bar{U} -Kurve nach \bar{U} -Zulage findet sich zahlenmäßig in Tabelle 29.

Der Fall ist bemerkenswert, weil bei ihm eine schwere Funktionsstörung der Niere nachweisbar war, ohne daß auch nur eine Spur Eiweiß im Urin gefunden worden wäre (während einer Beobachtungsdauer von mehreren Monaten). Bei diesem Fall Mo. gelang es, durch starke Einschränkung der N-Zufuhr den Blut- \bar{U} von 107 mg % auf 55 mg % zu senken; gleichzeitig, und das ist für die Beurteilung der Bedeutung des Blutbefundes von Wichtigkeit, sank aber auch die im Urin ausgeschiedene Menge \bar{U} ab. Bei Rückkehr zu etwas eiweißreicherer Kost, die aber absolut keineswegs sehr eiweißreich war (sie enthielt etwa 7 g N), stieg der Blut- \bar{U} wieder an (s. Tab. 36).

Das nämliche Resultat erhielt ich bei Fall Schme., über den oben schon ausführlicher berichtet wurde. Er unterschied sich, abgesehen von der absoluten Höhe der Zahlen, nur dadurch von Fall Mo., daß hier nach Rückkehr zur alten Kost der Blut- \bar{U} sehr viel stärker wieder anstieg (s. Tab. 37).

Beide Tabellen (36 u. 37) lassen die Abhängigkeit des Rest-N bzw. des \bar{U} -N von der Zufuhr sehr deutlich erkennen. Für eine bestimmte Kostform ergab sich ein Blutniveau, das eine gewisse Tendenz zur Konstanz verrät. Von diesem Niveau, das bei Fall Schme. zwischen 190 und 200 mg %, bei Fall Mo. um 108 mg % schwankt, ließ sich durch Vermehrung der Zufuhr ein Anstieg, durch Verminderung der Zufuhr ein sehr erheblicher Abfall (bei Fall Schme. von 197 mg % auf 137 mg % \bar{U}) erzielen. Nach Rückkehr zur alten Kostform schnellt aber der Blut- \bar{U} sehr rasch auf sein altes Niveau zurück. Parallel mit den Bewegungen des Blut- \bar{U} geht die Ausscheidung im Urin; einem Abfall des Blut- \bar{U} entspricht eine Abnahme der \bar{U} -Ausscheidung, einem Anstieg des Blut- \bar{U} eine Zunahme der \bar{U} -Ausscheidung. Dagegen findet sich kein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen Blut- \bar{U} und \bar{U} -Konzentration im Urin. Wurde eine

2*

Tabelle 36.
Fall Mo.

Datum	RN mg %	+ U mg %	Nicht + UN	NaCl mg %	N-Zufuhr	N im Urin		Kostform	Bemerkungen
						%	g		
28. II. 16	62	107	12,1	595	—	—	—	?	
6. III. 16	—	109	—	—	9,0	0,48	8,08	vorwiegend Milch n. Eier	24 Std. nach U-Zulage
7. III. 16	87	159	12,8	575	"	0,62	12,79	"	
14. IV. 16	—	109	—	—	"	0,53	9,76	"	
4. V. 16	—	108	—	—	"	0,49	8,32	Milch u. Mehlspeisen, keine Eier	Ziemlich reichliche Salz- zufuhr
12. V. 16	52	80	14,7	585	7,0	0,38	6,18	"	
30. V. 16	40	55	14,3	595	3,0	0,32	3,96	N-Minimumkost	"
24. VI. 16	—	64	—	595	7,0	0,35	5,53	Mehl-Milchkost	"
22. XII. 16	—	82	—	—	8,0	—	—	gewöhnliche Kriegskost	Urinmenge 3000
26. II. 17	—	97	—	—	9,0	0,32	9,642	Milch u. Eier wie oben	

Tabelle 37.
Fall Schme.

Datum	RN mg %	+ U mg %	Nicht + UN	NaCl mg %	N- Zufuhr ¹⁾	N im Urin		Kostform	Bemerkungen	Stuhl N
						%	g			
12. IV.	105	195	14	680	ca. 8 g	—	—	Milch		—
27. IV.	133	252	15	630	12,75	0,39	10,13	Milch, Brot, Kartoffeln	ca. 1 1/2 l Milch	—
2. V.	107	200	13,5	—	10,75	0,33	8,45	"	2 l Milch, 175 g Brot	—
19. V.	108	202	14	—	10,75	0,36	8,58	"	1 1/2 l Milch, 140 g "	—
20. V.	136	258	14,6	—	10,75	0,46	10,53	"	" + U-Zulage	—
25. V.	117	220	15,0	620	10,75	0,41	9,10	"	24 Std. n. U-Zulage	—
2. VI.	—	197	—	—	9,0	0,49	7,31	"	6 Tage n. U-Zulage	—
10. VI.	79,5	137	15,6	580	3,5	0,40	3,83	N-Minimum, Zucker, Rahm, Butter	NaCl-frei	—
24. VI.	—	197	—	—	9,0	0,41	7,13	Mehlspeisen, Milch, Brot, Kartoffeln	3/4 l Milch	1,8
4. VII.	—	194	—	—	9,0	0,41	7,06	"	"	1,8
15. VII.	—	198	—	—	9,0	0,43	7,88	"	"	1,8
24. VII.	—	191	—	—	9,0	0,44	7,45	"	"	1,8
25. VII.	—	171	—	—	9,0	0,37	6,11	"	24 Std. n. Wasserverf.	1,8

Kostform längere Zeit hindurch gegeben, so wurde in beiden Fällen N-Gleichgewicht erzielt. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich, daß der Blut- \bar{U} — in Fällen wie Mo. und Schme., d. h. in sehr chronisch verlaufenden hypazoturischen Nephropathien, deren anatomisches Substrat in der Regel wohl eine weiße Schrumpfniere darstellt — eine erhebliche Höhe erreicht haben muß, damit die Niere soviel eliminieren kann, wieder Zufuhr entspricht. Beim Normalen würde bei einer Zufuhr von etwa 10 g N ein Blut- \bar{U} von beispielsweise 30 mg % genügen, um eine das N-Gleichgewicht gewährleistende Ausscheidung zu ermöglichen; beim Nierenkranken muß der Blut- \bar{U} beispielsweise auf nahezu 200 mg % ansteigen, damit das N-Gleichgewicht gewahrt bleibt. Bevor der Blut- \bar{U} die notwendige Höhe erreicht hat, wird N retiniert. Bei N-Minimumkost schied Fall Schme. nur 3,83 g N aus, obwohl der Blut- \bar{U} noch 137 mg % betrug, während der Normale bei einem so hohen \bar{U} -Gehalt des Blutes wohl die 20fache Menge N oder noch mehr eliminieren würde.

Ist es nun Unfähigkeit der Niere, über ein gewisses Maß hinaus zu konzentrieren, was dieser Erscheinung zugrunde liegt? Hefter und Siebeck haben, wie schon früher erwähnt, gezeigt, daß ein grundlegender Unterschied zwischen insuffizienter und gesunder Niere darin bestehe, daß die insuffiziente ganz wesentlich weniger konzentriere als die gesunde. Es liegt auf der Hand, daß die Hypothese einer Unfähigkeit der Niere zu konzentrieren wohl imstande wäre, die mitgeteilten Beobachtungen zu erklären. Allein besteht denn die Arbeit der Niere im wesentlichen im Konzentrieren? Und ist die kranke Niere wirklich nicht imstande, genügend zu konzentrieren? Ist nicht vielleicht der dünne Harn, die meist relativ niedrige \bar{U} -Konzentration des Harnes dadurch bedingt, daß zuviel Wasser ausgeschieden wird? Wir haben oben gesehen, daß beim Normalen zwischen Blut- \bar{U} und Urin- \bar{U} -Konzentration ein Abhängigkeitsverhältnis nicht existiert, wohl aber bis zu einem gewissen Grade zwischen Blutkonzentration und absolut ausgeschiedener \bar{U} -Menge. Wir haben ferner betont, daß die \bar{U} -Konzentration des Urins mindestens ebenso sehr abhängig ist von der Wasserausscheidung wie von der \bar{U} -Ausscheidung, und daß im Tierversuch (Magnus) die Wasserausscheidung im wesentlichen

abhängig war 1. von der Durchströmungsgeschwindigkeit des Blutes durch die Nieren und 2. vom Wassergehalt des Blutes. Liegen nicht vielleicht die Verhältnisse bei der kranken Niere so, daß es notwendigerweise zu einer zu großen Wasserausscheidung kommen muß, und daß die niedrige \bar{U} -Konzentration einfach die Folge der übermäßigen Wasserausscheidung darstellt? Ich werde auf diese Frage später zurückkommen und zeigen, daß auch die Niere die Fähigkeit, „einen konzentrierten Harn zu bereiten“, scheinbar verloren hatte, sehr wohl imstande ist, unter entsprechenden Verhältnissen wenigstens Harnstoff bedeutend zu konzentrieren.

Der Einfluß von N-Zufuhr auf den Rest-N bzw. den Blut- \bar{U} wurde oben geschildert. Wie wird nun der Rest-N bzw. der Blut- \bar{U} durch andere dem Körper zugeführte Stoffe, z. B. durch Wasser oder Kochsalz beeinflusst? Beim Normalen hatte die Zufuhr von NaCl nach einem vorübergehenden leichten Anstieg meist eine geringe Senkung des Blut- \bar{U} zur Folge, beim Nierenkranken mit Erhöhung des Rest-N beobachtete ich eine ziemlich bedeutende Senkung, ohne daß es vorher zu einem Anstieg des Blut- \bar{U} kam, wie Tabelle 38 zeigt.

Tabelle 38.

Einfluß von NaCl-Gaben auf den RN des Blutes.

Fall	Serum RN nach NaCl			Serum Alb. nach NaCl		
	vorher	2 Std. p.	24 Std. p.	vorher	2 Std. p.	24 Std. p.
Schme.	121	112	107	8,018	7,425	7,53
Wolk.	73	68	64,6	—	—	—

NaCl bedingt also in Fällen von Rest-N-Erhöhung eine Senkung des Rest-N; daß es sich hier nicht um eine durch Verdünnung des Blutes mit Wasser vorgetäuschte Senkung handeln kann, ergibt sich rechnerisch ohne weiteres; die Abnahme des Rest-N ist viel zu groß, als daß sie durch die zweifellos auf NaCl-Gabe folgende Zunahme des Wassergehaltes allein erklärt werden könnte: ihr entspricht im Urin eine Ausschwemmung von Stickstoff. Daß NaCl eine Ausschwemmung von N auch in Fällen von N-Ausscheidungsstörung bewirken kann, habe ich schon früher mitgeteilt (vgl. Fälle Bl., U. u. a. D. Arch. f. klin. Med. 115). Der Ansicht von Zondeck (82), daß ein gewisses Alternieren bestehe zwischen Cl- und N-Aus-

scheidung in dem Sinne, daß bei Erhöhung des einen eine Verminderung des anderen erfolge, kann ich durchaus nicht beistimmen; es soll zwar nicht geleugnet werden, daß die N-Ausscheidung auf NaCl-Gaben hin abnehmen kann; dies geschieht aber nach meinen Erfahrungen nur bei Fällen, die auf NaCl-Gaben mit einer Verminderung der Urinmenge und einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens antworten, und die die NaCl-Zulagen nicht eliminieren. In solchen Fällen handelt es sich offenbar um ein Versagen der Niere (Nierengefäße? Abnahme der Durchblutung?), wohl aber kaum darum, daß die Niere den einen Stoff nur auf Kosten des anderen zu eliminieren vermöchte. Wie sich in solchen Fällen der \bar{U} - bzw. Rest-N-Gehalt des Blutes nach NaCl-Zufuhr verhält, darüber habe ich zurzeit noch keine Erfahrung.

Ganz ähnlich wie NaCl-Gaben wirken große Wassergaben: wie oben gezeigt wurde, verursachen Wassergaben schon beim Normalen eine (allerdings geringe) Senkung des Blut- \bar{U} , und zwar unabhängig davon, ob der Wassergehalt des Blutes vermehrt oder vermindert ist. Beim Nierenkranken mit Erhöhung des Rest-N ist diese Senkung des Blut- \bar{U} auf Wassergabe noch viel auffälliger. Auch hier entspricht der Abnahme des Blut- \bar{U} eine N-Ausschwemmung im Urin; diese ist aber nur dann deutlich erkennbar, wenn man den Harn in relativ kleinen Zeitperioden untersucht; denn auf die Periode der Ausschwemmung folgt eine Periode der Einsparung, wohl eine Folge der Herabsetzung des Blut- \bar{U} , so daß die in 24 Stunden ausgeschiedene Menge nicht größer zu sein braucht, als am Tage zuvor. Tabelle 39 soll dies illustrieren.

In Tabelle 39 (Fall Schme.) habe ich neben dem Rest-N und dem Blut- \bar{U} noch den Wasser- und den Eiweißgehalt des Blutes dargestellt. Die Kurve des Blut- \bar{U} und die des Eiweißgehaltes nehmen einen sich kreuzenden Verlauf; die harnfähigen Bestandteile des Serums werden mit dem Wasser eliminiert, während die nicht harnfähigen, also namentlich das Serumeiweiß infolge des Wasserverlustes eingedickt erscheinen. Das Befinden der Patientin am Wassertag war anders als man mit Rücksicht auf die Verminderung der Stoffwechselschlacken des Blutes hätte erwarten sollen; die Patientin war entschieden matter, fühlte sich müde, blieb im Bett, schlief mehr. Die Eindickung des Blutes hatte offenbar ungünstig auf das Allgemeinbefinden eingewirkt, während die Senkung

Tabelle 39.
Fall Schme., Wasserversuch.

Zeit	Urin			Blutserum						Bemerkungen			
	Menge	U	NaCl	Zeit	RN	U	Nicht + UN	NaCl	Alb.		Wasser	Serum / Blut	
	%	g	%	mg	mg	mg	mg	mg	%	%	%		
Vortag	1660	0,770	12,782	0,215	3,569	—	—	—	—	—	—	—	
Versuchstag	6—10	276	0,770	2,125	0,215	0,594	14,2	620	7,42	90,9	70	10 ^h 2 l Wasser	
	10—2	777	0,374	2,906	0,240	1,867	14,0	—	7,96	90,4	55		
	2—6	670	0,357	2,392	0,132	0,884	—	—	—	—	—	—	
	6—10	593	0,364	2,158	0,124	0,735	—	—	—	—	—	—	
	10—2	448	0,410	1,837	0,116	0,521	—	—	—	—	—	—	
	2—6	325	0,506	1,645	0,140	0,453	—	—	—	—	—	—	
Summe	3089	—	13,063	—	5,054	—	—	—	—	—	—	—	
Nachtag	1648	0,605	9,930	0,210	3,461	9 ^h	94,5	171	14,5	575	8,09	90,2	54

Abgesehen von dem zeitlich langsameren Ablauf der Diurese unterscheidet sich der hier mitgeteilte Versuch nicht wesentlich von dem früher mitgeteilten Normalversuch. Mit Beginn der Diurese setzt eine Anschwellung von U⁺ und NaCl ein, die jedoch nur kurze Zeit andauert. Gleichzeitig sinken U⁺- und NaCl-Gehalt des Blutes ab; die Veränderung des Blutes ist ihrerseits wohl die Ursache der nun folgenden geringeren Ausscheidung.

des Blut- \ddot{U} für das Allgemeinbefinden offenbar ziemlich gleichgültig ist.

Wir haben gesehen, daß eine sehr starke Vermehrung des Blut- \ddot{U} keine ungünstigen Folgen zu haben braucht, und aus dieser Tatsache den Schluß gezogen, daß die schweren cerebralen und anderen Erscheinungen, die bei hochgradiger Retention oft beobachtet werden, nicht durch die Retention des \ddot{U} bedingt sind, ja daß diese Erscheinungen auch nicht die Folge physikalisch-chemischer Massenwirkung sein können, da der Harnstoff alle anderen retinierten Stoffe an Masse bei weitem übertrifft.¹⁾ In Tabelle 40 teile ich nun eine Anzahl von Fällen mit, die sämtlich schwere cerebrale Erscheinungen darboten, und die alle ad exitum kamen. Die Blutuntersuchung wurde kurz vor dem Tod gemacht.

Tabelle 40.
Schwere Urämien.

Fall	RN mg ‰	\ddot{U} mg ‰	\ddot{N} mg ‰	Nicht \ddot{N} mg ‰	\ddot{N} / RN	NaCl mg ‰	Blutent- nahme vor dem Exitus
Kö.	180	300	140	40	78	590	1 Tag
Kißl.	195	330	154	41	79	590	2 Tage
"	221	390	182	39	82	560	1 Tag
Chri.	200	331	154	45,6	77	660	1 Tag
Hüb.	339	640	299	40	88	550	1 Tag
F. I.	284	546	255	29	89	560	2 Tage
Steff.	143	262	122	21	85	610	—
Kienb.	209	366	171	38	82	620	3 Tage
Schmi.	211	387	180,6	30,4	85	485	1 Tag
Bre.	184,6	340	159	25,6	86	635	1 1/2 Tage
"	209	390	182,5	26,5	87	645	2 Std.
Lu.	127,7	212	99,2	28,5	77,6	610	1 Tag
Fisch.	358	675	316	42	88	470	—
F. Ed.	285	525	246	39	86	580	—
Sagm.	309	564	264	45	85	510	2 Tage
Lersch.	183	318	149	34	81	580	2 Tage
Mittel aus 16 Fällen	227,4	411	192,3	35,1			

Vergleicht man diese Blutanalysen mit den in Tabelle 28 mitgeteilten, so fällt sofort auf, daß bei den Schwerkranken diejenige

1) Aus diesem Grunde halte ich auch die Bezeichnung „Retentionsurämie“ für die Fälle von Urämie mit Erhöhung des Rest-N nicht für glücklich, wenn dadurch ein kausales Verhältnis ausgedrückt werden soll; denn das, was eine erkennbare Vermehrung des RN bedingt, ist eben der Harnstoff und dieser hat m. E. mit der Urämie nichts zu tun.

Portion des Rest-N, die nicht dem $\overset{+}{U}$ angehört, ganz wesentlich vermehrt ist. Ich scheue mich, diese Portion hier die Aminosäurenfraction zu nennen, denn — wie die Untersuchungen H. A. Christian's (83), Kocher's und namentlich auch Neubauer's zeigen — ist bei hochgradigen Retentionen die Harnsäure und namentlich das Kreatinin ganz wesentlich vermehrt (Christian fand das Kreatinin bis zu $16 \text{ mg } \frac{0}{0} = 8 \text{ mg } \frac{0}{0} \text{ N}$ vermehrt, Kocher fand bis zu $8 \text{ mg } \frac{0}{0}$ Harnsäure im Blute hochgradiger Retentionen), während bisher in der Literatur keine Anhaltspunkte dafür vorhanden sind, daß die Aminosäuren wesentlich vermehrt sind. Der Gedanke liegt nahe, die Ursache der schweren Allgemeinerscheinungen — wenn diese überhaupt im Blute gesucht werden soll — in der Portion des Rest-N zu suchen, die nicht dem $\overset{+}{U}$ zukommt, um so mehr, als der wesentlichste Unterschied zwischen dem Fall Schme. während der $\overset{+}{U}$ -Tage und den in Tabelle 40 mitgeteilten Fällen darin besteht, daß bei Fall Schme. der Nicht- $\overset{+}{U}$ -N kaum erhöht war, während der $\overset{+}{U}$ -N mindestens so hoch war wie bei den meisten der in Tabelle 40 mitgeteilten Moribunden; vgl. hierzu Tabelle 41.

Tabelle 41.

Fall	RN mg $\frac{0}{0}$	$\overset{+}{U}$ mg $\frac{0}{0}$	$\overset{+}{UN}$ mg $\frac{0}{0}$	Nicht $\overset{+}{UN}$	Bemerkungen
Mittel der Schwerkranken	227	411	192,3	35,1	sämtlich schwer urämisch
Fall Schme. im $\overset{+}{U}$ -Versuch	187,1	370	173	14,0	völlig wohl

Auch diese Gegenüberstellung bestätigt die früher geäußerte Ansicht, daß man die Vermehrung des $\overset{+}{U}$ im Blut nur als Zeichen dafür werten darf, daß die Niere nicht imstande ist, den Harnstoff in ausreichendem Maße zu eliminieren, bzw. daß sie nur dann $\overset{+}{U}$ in ausreichendem Maße eliminiert, wenn der $\overset{+}{U}$ -Gehalt des Blutes auf einer gewissen Höhe ist; als Ursache schwerer cerebraler Erscheinungen kommt $\overset{+}{U}$ nicht in Betracht. Es genügt deshalb nicht, nur den $\overset{+}{U}$ oder nur den Rest-N des Blutes zu bestimmen, es muß vielmehr beides bestimmt werden, will man ein Bild bekommen über die Beziehungen der N-haltigen Körper des Blutes zur Urämie (im klinischen Sinne). Aufgabe

weiterer Untersuchungen wird es dann sein festzustellen, welche N-haltigen Stoffe für die schweren Erscheinungen der Urämie event. in Betracht kommen. Die Zahl der Stoffe, die bereits als Ursache der urämischen Erscheinungen beschuldigt worden sind, ist bekanntlich groß. So wurde von Schottin (84), Landois (85) u. a. das Kreatinin für die Urämie verantwortlich gemacht: in neuester Zeit wurde namentlich das Indikan in ursächliche Beziehung zur Urämie gebracht. Für keinen dieser Stoffe ist jedoch der Beweis der Giftigkeit erbracht.¹⁾ Kommt überhaupt ein N-haltiger Körper des Blutes als Ursache der Urämie im klinischen Sinne in Betracht? Tatsache ist wohl, daß diejenigen Nierenkranken, die schwere Störungen der N-Ausscheidung aufweisen, schließlich alle im klinischen Sinne urämisch werden. Daß Schwere der urämischen Erscheinungen und Höhe des Rest-N des Blutes nicht parallel zu gehen brauchen, ergibt sich aus dem oben Mitgeteilten ohne weiteres, denn die Höhe des Rest-N ist ja zu 80% und mehr durch den \bar{U} -N bedingt, der mit den klinischen Erscheinungen der Urämie offenbar nichts zu tun hat. Dagegen habe ich bis jetzt noch keinen Fall gesehen, der eine hochgradige Vermehrung des Nicht- \bar{U} -N gehabt hätte und nicht urämisch im klinischen Sinne gewesen wäre. Nun ist es klar, daß auch in der Nicht- \bar{U} -Fraktion des Rest-N Stoffe enthalten sein können, die für den Körper ebenso harmlos sind, wie \bar{U} . Es wird deshalb notwendig sein, auch die Nicht- \bar{U} -Fraktion des Rest-N in ihre Bestandteile zu zerlegen. Nehmen wir an, im Falle Chri., bei dem der Nicht- \bar{U} -N 45 mg % betrug, habe das Blut die höchsten bis jetzt bekannten Mengen von Kreatinin,²⁾ Harnsäure, Indikan enthalten. Dann bliebe immer noch ein sehr erheblicher N-Anteil, der unbekannt ist; in der amerikanischen Literatur (Christian, Frothingham, O'Hare, Woods (83)) wird dieser N-Anteil als Residual-N bezeichnet; die genannten amerikanischen Autoren

1) Landois' Versuche (in denen Kreatinin direkt auf die Hirnoberfläche gebracht wurde) sind zu grob, als daß sie beweisend sein könnten; relativ große Dosen von Kreatinin hatten bei Nierenkranken niemals irgendwelche ungünstigen Folgen (vgl. Bergholtz) (86).

2) Der höchste von Prof. Neubauer bis jetzt beobachtete Kreatininwert war 20 mg % Kreatinin = 9 mg % Kreatinin-N, der höchste Harnsäurewert 24 mg U = 8 mg % \bar{U} N (mündliche Mitteilung von Prof. Neubauer). Der höchste von mir beobachtete Harnsäurewert im Serum war 25 mg %.

fanden in Fällen von Quecksilbervergiftung recht erhebliche Mengen (bis zu 31 mg %) dieses Residual-N. Es ist denkbar, daß in diesem Residual-N toxische Substanzen enthalten sind, und daß unter Umständen sich Retentionen solcher Stoffe finden, ohne daß gleichzeitig die \bar{U} -Ausscheidung gestört zu sein braucht;¹⁾ dann wird man bei niedrigem Rest-N und niedrigem Blut- \bar{U} urämische Erscheinungen im klinischen Sinne feststellen können.

Eine hierher gehörende Beobachtung möchte ich kurz mitteilen: Fall D., ein Patient, der als Kind Scharlachnephritis durchgemacht hatte und seit Jahren an chronischem Nierenleiden litt, wurde von mir beinahe ein Jahr beobachtet. Er kam in unsere Behandlung wegen asthmatischer Anfälle; damals hatte er einen niedrigen Blutdruck, Ödeme an den Beinen, klagte über Juckreiz, hatte Kratzeffekte am ganzen Körper. Das Herz war nach links und etwas nach rechts verbreitert, er hatte Galopprrhythmus; der Urin war hell, dünn, das spez. Gewicht 1010, Eiweißgehalt etwa eine Kuppe, die Urinmenge damals ungenügend. Die Blutuntersuchung ergab: Rest-N 137 mg %, NaCl 620 mg %. Auf Digitalis Vermehrung der Diurese, Besserung des Befindens, Ausschwemmung der Ödeme. Die asthmatischen Anfälle schwanden, Patient fühlte sich wohl, der Blutdruck stieg. Die Funktionsprüfung ergab schwere Störung der \bar{U} -Ausscheidung, die NaCl-Ausscheidung war ziemlich normal.

Dieser Patient, der beinahe ein Jahr das Bild einer leidlich kompensierten Schrumpfniere dargeboten hatte (große Mengen hyposthenurischen Harns, erhöhter Blutdruck, gelegentlich etwas Atemnot, gelegentlich etwas Kopfschmerz, meist aber ganz leidliches Befinden; Rest-N bzw. \bar{U} des Blutes bei gleichbleibender Kost ziemlich konstant und erhöht, auf Fleischgenuß Anstieg des Blut- \bar{U} und Rest-N, vgl. Tabelle 35), bekam ganz plötzlich einen epileptiformen Anfall, nachdem er einige Tage zuvor eine leichte Bronchitis akquiriert hatte. Im Anschluß an diesen Anfall Benommenheit, Somnolenz, später Bewußtlosigkeit, nach einigen Tagen Wiederholung der Anfälle, Coma, Cheyne-Stokes' Atmen, schließlich Exitus letalis. Sektion: sekundäre Schrumpfniere. Gehirn o. B. Die Blutuntersuchungen ergaben folgendes: (s. Tab. 42).

Hier hatte also ein schwerer Krampfanfall mit nachfolgender Benommenheit die Verschlimmerung eingeleitet. Damals war das Blut nicht wesentlich anders als in den Monaten zuvor. Im Gegenteil, der Blut- \bar{U} war eher etwas niedriger als früher. Erst später, kurz vor dem Tode, als die Nierenfunktion, gemessen an den ausgeschiedenen Mengen, wesentlich schlechter wurde, kam es zu

1) Wie dies von Haas (87) u. a. für das Indikan gezeigt worden ist (ein Beweis, daß Indikan für die Urämie ursächlich in Betracht kommt, fehlt allerdings durchaus).

Tabelle 42.
Fall Drahsch.

Datum	RN	$\frac{+}{\bar{U}}$	nicht $\frac{+}{\bar{U}N}$	NaCl	Bemerkungen
XII. 15	93	165	16,0	570	Leidliches Wohlbefinden
I. 16	88	153	16,6	560	
4. III. 16	81,4	135	18,2	550	2 Std. nach dem urämischen Anfall, schwere Benommenheit
11. III. 16	236	450	26	740	Lumbalflüssigkeit un- mittelbar p. m.

massenhafter Retention. Die Verschlimmerung des Gesamtzustandes war also das Primäre, die hochgradige Vermehrung des Rest-N des Blutes das Sekundäre. Auffällig war nur, daß der Nicht- $\bar{U}N$ zur Zeit des Anfalles etwas höher war als früher, während der Rest-N als Ganzes infolge der Abnahme des $\bar{U}N$ abgesunken war. Diese Beobachtung spricht jedenfalls nicht dagegen, daß in der Nicht- \bar{U} -Fraktion des Rest-N das die cerebralen Erscheinungen auslösende Agens enthalten sei.

Eine andere Beobachtung, die vielleicht erwähnt zu werden verdient, ist folgende:

Fall Amb., eine Patientin, die wegen Erbrechen, Übelkeit und Kopfschmerzen in Behandlung kam, war beim Eintritt benommen, schlief fast dauernd, zeigte häufig kleine Zuckungen an den Händen; im Urin fand sich massenhaft Eiweiß, viele Zylinder und Erythrocyten. Der Blutdruck war hoch (200 mm Hg). Die Urinmenge war mittel, das spez. Gewicht meist ziemlich hoch (bis 1020), der Lumbaldruck war erhöht (200 mm H₂O im Liegen). Im Laufe der Behandlung besserte sich der Zustand bedeutend, das Erbrechen hörte auf, Patientin wurde klarer, ließ nicht mehr unter sich; sie schlief zwar noch ziemlich viel, gab aber, wenn sie wach war, auf Befragen richtige Antwort.

Zu Beginn der Behandlung sowie später, als es der Pat. besser ging, wurde das Blut untersucht. Die Zahlen finden sich in Tabelle 43.

Tabelle 43.
Fall Amb.

Datum	RN	$\frac{+}{\bar{U}}$	nicht $\frac{+}{\bar{U}N}$	NaCl	Bemerkungen
17. VI.	56,2	85	16,4	610	Benommenheit, Erbrechen
1. VII.	67,4	114	14,0	595	wesentliche Besserung
25. VII.	56	90	13,9	620	"

Obwohl die $\overset{+}{U}$ -Menge des Blutes zugenommen hatte (infolge der vermehrten Nahrungsaufnahme), hat sich das Allgemeinbefinden gebessert. Gleichzeitig konnte eine Abnahme des Nicht- $\overset{+}{U}$ -N festgestellt werden.

Beide Fälle beweisen, daß — wie schon oben auseinandergesetzt wurde — $\overset{+}{U}$ -N des Blutes und urämische Erscheinungen miteinander in keinem Zusammenhang stehen. Für einen solchen Zusammenhang zwischen Nicht- $\overset{+}{U}$ -N und urämischen Erscheinungen sind sie natürlich nicht beweisend, immerhin geben aber die beiden Fälle zusammen mit den oben niedergelegten Beobachtungen zu denken.

Von den Beziehungen zwischen Blut- $\overset{+}{U}$ und $\overset{+}{U}$ -Ausscheidung soll in einem späteren Abschnitt die Rede sein.

Der Kochsalzgehalt des Serums Nierenkranker und seine Abhängigkeit von der Zufuhr.

Die Bedeutung der NaCl-Ausscheidung bei hydropischen Nierenkrankungen ist immer noch Gegenstand der Diskussion. Während einzelne Autoren (Volhard u. a.) geneigt sind, die Existenz einer Ausscheidungsstörung, d. h. einer Störung der renalen Funktion der NaCl-Elimination zu negieren und die ungenügende NaCl-Ausscheidung nur als Folge der Ödembildung betrachten, erblicken andere Autoren (Strauß, Widal u. a.) in der Störung der renalen Funktion der NaCl-Ausscheidung die Ursache oder doch jedenfalls eine wesentliche Ursache der Ödembildung. Gibt es eine Störung der Kochsalzausscheidung renaler Natur? Daß es eine nicht-renale NaCl-Retention gibt, ist klar; ich verweise auf die cardialen Ödeme usw., ferner auf das im Kapitel über die pneumonische NaCl-Retention Gesagte. Ich habe dort gezeigt, daß der Pneumoniekranke wenig NaCl ausscheidet, weil seiner Niere wenig NaCl zugeführt wird und habe die Ansicht vertreten, daß nur da von einer renalen Ausscheidungsstörung gesprochen werden darf, wo trotz normaler oder übernormaler Zufuhr zur Niere die Ausscheidung ungenügend ist. Umgekehrt wird man berechtigt sein, eine Störung der Nierenfunktion anzunehmen, wenn bei ungenügender Elimination das Blut abnorm viel NaCl enthält. Unter diesen Voraussetzungen ist meines Erachtens eine andere Erklärung als die einer renalen Ausscheidungsstörung kaum möglich. Wie steht es nun mit dem NaCl-Gehalt des Serums Nierenkranker, vor

Tabelle 44.

Fall	Serum			Urin		N-Aus- scheidung	Diät	Bemerkungen
	R.N. mg %	+ UN mg %	nicht + UN	NaCl mg %	NaCl im Urin % in 24 Std.			
Stei.	35	22,4	12,6	0,09	1,08	gut	NaCl-frei	hochgradige Ödeme nach Drainage
Ru.	—	—	—	0,06	0,977	?	seit Wochen NaCl-frei	starke Ödeme
Chri.	—	35,1	—	0,09	0,36	gestört	NaCl-frei	schwerste Ödeme
Göhl.	200	61,3	—	0,07	0,553	"	"	"
Fi.	24	155	45	0,17	0,187	gut	"	Urämie
Neum.	—	12,1	11,9	0,295	4,130	"	"	starke Ödeme
Do.	26,7	21,5	—	0,333	4,99	"	"	andeutungsweise Ödeme
	26,6	17,3	9,4	0,24	4,032	"	"	Feldnephritis, schwere Ödeme
	—	16,3	10,3	0,25	3,443	"	"	Ödeme leichten Grades
Tho.	35	—	—	0,44	5,179	"	"	im Gesicht zurzeit keine Ödeme, aber früher
Lu.	64	47,6	16,4	0,30	4,68	gestört	seit 1 Tag NaCl-frei	schwere Ödeme
Hü.	96	80	16	0,52	7,384	"	"	Lidödem
Mü.	54	43,2	10,6	0,39	4,836	"	"	akute Nephritis, schwere Ödeme
Neuh.	70	52,5	17,5	—	—	"	NaCl-frei	Bleinere, leichte Ödeme
Wolk.	73	59,3	13,7	0,22	1,637	"	"	zeitweise Ödeme
Amb.	56	42	14	0,34	3,033	"	"	Ödeme
Lo.	88,5	71,8	16,7	—	—	"	seit 2 Tagen NaCl-frei	Ödeme
Schme.	105	91	14	0,37	2,202	"	"	starke Ödeme
Brey.	120	97,3	22,3	0,465	6,426	schwer gestört	?	schwere Ödeme, Aus- schwemmung
Kien.	209	170,8	38,2	—	—	"	?	
Steff.	143	122	21	—	—	"	?	
Kot.	—	—	—	—	—	"	?	
Mittel								
								641

allem natürlich solcher, die Ödeme aufweisen, und wie verhält sich das Blut solcher Patienten gegenüber NaCl-Zulagen?

Tabelle 44 zeigt zunächst das Verhalten des Kochsalzes in Blut und Urin bei Fällen von renalem Ödem.

Aus der Tabelle geht mit überzeugender Klarheit hervor, daß in vielen Fällen von renalem Ödem der NaCl-Spiegel des Blutes wesentlich zu hoch ist; der niedrigste Wert der hier mitgeteilten Fälle war 603, der höchste 680 mg⁰/₀, der Mittelwert dementsprechend 641 mg⁰/₀. Vergleicht man diese Werte mit den Werten bei Normalen, und berücksichtigt man außerdem, daß sämtliche Fälle von renalem Ödem nahezu kochsalzfrei ernährt wurden, während die normalen Fälle eine Nahrung von mittlerem Kochsalzgehalt erhielten, so kann man sich des Eindruckes nicht erwehren, daß bei den hier mitgeteilten Nierenkranken die NaCl-Ausscheidung gestört war. Obwohl der NaCl-Spiegel des Blutes viel zu hoch war, war die NaCl-Ausscheidung ganz ungenügend.

Tabelle 45.

Fälle	NaCl im Serum mg ⁰ / ₀		
	Minimalwert	Mittelwert	Maximalwert
renales Ödem	603	641	686
Normale	560	585	615

Der Niere wird genügend, ja mehr als genügend NaCl angeboten, trotzdem erscheint nur wenig NaCl im Urin. Die Ursache der ungenügenden Ausscheidung kann also nur in der Niere zu suchen sein. Manche der mitgeteilten Fälle erwecken den Eindruck, als ob die Niere nahezu völlig undurchlässig für NaCl geworden sei. Bei Blutwerten von 635, ja 680 mg⁰/₀ fand ich im Harn Werte von 0,06⁰/₀ und 0,07⁰/₀, 24stündige Mengen von weniger als einem halben Gramm NaCl; das sind Urinwerte, wie man sie bei der Pneumonie findet, bei der aber die Blutwerte, wie bereits erörtert wurde, abnorm niedrig sind. Nach den Untersuchungen von Cohnheim (21), Magnus (20), Ambard und Weill (15—17), Snapper (22), McLean (18) u. a. ist man, wie schon früher erwähnt, berechtigt, bei der NaCl-Ausscheidung mit einem Schwellenwert zu rechnen. Fälle wie Stei, Rue, Chri. er-

wecken nun den Eindruck, als ob bei ihnen der Schwellenwert für NaCl stark in die Höhe gesetzt worden sei.

In allen 3 Fällen handelte es sich um hochgradigen Hydrops, gleichzeitig bestand Oligurie, im Urin fand sich massenhaft Eiweiß; anatomisch fand ich bei Fall Rue. die große weiße Niere, bei der histologisch eine schwere Degeneration der Tubuli contorti zu finden war.

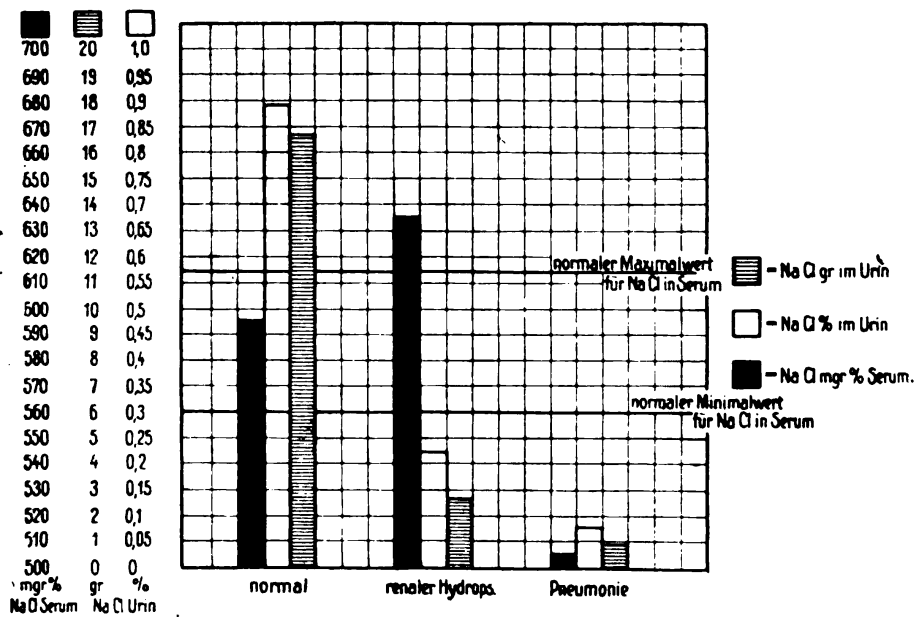
Andere Fälle wieder zeigten ganz annehmbare NaCl-Mengen im Urin bei allerdings recht erheblich erhöhtem NaCl-Gehalt des Blutes. Vergleicht man damit die ausgeschiedenen NaCl-Mengen Normaler, bei denen der NaCl-Gehalt des Blutes wesentlich geringer war, so wird man kaum eine andere befriedigende Erklärung finden können, als die, daß die kranke Niere die angebotenen NaCl-Mengen nicht in normaler Weise zu eliminieren imstande war.

Tabelle 46.

Normale, NaCl-reich ernährt				Nierenkranke mit renalem Ödem			
Fall	NaCl-Serum mg %	NaCl im Urin %	g	Fall	NaCl-Serum mg %	NaCl im Urin %	g
Ro.	614	0,890	28,39	Stei.	650	0,060	0,977
Si.	600	0,980	23,29	Chri.	686	0,070	0,553
Su.	595	0,800	17,04	Lu.	665	0,300	4,68
Schä.	595	1,000	17,60	Gü.	630	0,295	4,13
Ha.	585	0,640	15,61	Neum.	624	0,240	4,032
Na.	590	0,924	15,55	Do.	614	0,250	3,443
Fü.	590	0,980	12,20	Tho.	634	0,440	5,179
Ker.	585	0,860	10,72	Kem.	620	0,180	0,180
Kno.	590	1,010	10,10	Rü.	603	0,090	0,360
Mittel aus 9 Fällen	594	0,898	16,72	Mittel aus 9 Fällen	636	0,214	2,615

Im Tabelle 46 habe ich einige Normale, die kochsalzreich ernährt wurden, und deren Blutspiegel daher relativ hoch war, mit einigen der schon in Tabelle 44 mitgeteilten Fälle zusammengestellt. Es ergibt sich daraus, daß ein NaCl-Gehalt des Blutes, der erheblich niedriger ist als der Mittelwert bei Nierenkranken, beim Normalen eine sehr bedeutende NaCl-Ausscheidung bedingt. Aus dem Vergleich mit Normalen erhellt erst, wie ungenügend die NaCl-Ausscheidung bei den hier mitgeteilten Nierenkranken ist. In Kurve 10 gebe ich die Mittelwerte der in Tabelle 46 mitgeteilten Fälle graphisch wieder; außerdem habe ich in die Kurve

die aus einer größeren Zahl von Pneumoniekranken gewonnenen Mittelwerte eingezeichnet. Die Kurve illustriert deutlich die wesentliche Differenz im Verhalten des Blutes bei Pneumonie und renalem Hydrops; bei letzterem übernormale Blutwerte, bei ersterem unternormale; der Urinbefund in beiden Fällen nahezu der nämliche.



Kurve 10.

Für einen Teil der hier mitgeteilten Fälle (so namentlich für die Fälle Rü., Stei., Chri.) ergibt sich meines Erachtens mit zwingender Notwendigkeit der Schluß, daß hier die renale Funktion der NaCl-Ausscheidung gestört war. Hier kann jedenfalls die Ödembildung nicht die Ursache der ungenügenden NaCl-Ausscheidung gewesen sein, denn der Niere wurde ja genügend NaCl zugeführt und trotzdem war die Ausscheidung minimal. Einzelne Fälle (Fälle Fi., Tho.), die ungefähr soviel NaCl eliminierten, als sie aufnahmen, die also im NaCl-Gleichgewicht standen und sich nur durch einen zu hohen Serumwert vom Normalen unterschieden, sind vielleicht anders zu erklären. Hier scheint mir die Annahme berechtigt, daß bei solchen Fällen die Erhöhung des NaCl-Spiegels ähnlich zu deuten ist, wie die Erhöhung des \ddot{U} -Spiegels, d. h. daß ein erhöhter NaCl-Wert des Serums die Voraussetzung darstellt, ohne die eine genügende NaCl-Elimination nicht möglich wäre. Zu diesen Fällen gehört wohl auch folgender Fall, den ich hier kurz wiedergeben möchte.

Tabelle 47.
Fall Menz.

Serum			Urin							Kost							
RN mg %	Ü mg %	nicht ± UN mg %	NaCl mg %	Alb. %	Meuge	spez. Gew.	Acidität	NaCl %	N %	Ü %	NH ₃ %	Alb. ‰	N-Zu- fuhr	NaCl- Zufuhr			
45	73	11	670	5,33	446	37	70	1,18	5,26	1,886	8,411	2,60	11,596	0,14	22	98	5,0

Fall Menz. suchte wegen Ödem und Atemnot das Krankenhaus auf. Er gab an, früher gesund gewesen zu sein; seit einigen Tagen habe er beobachtet, daß sein Körper, namentlich auch seine Augenlider angeschwollen seien. Die Untersuchung ergab ziemlich erhebliche allgemeine Ödeme, namentlich auch des Gesichtes, blasses, gedunsenes Aussehen; etwas Transsudat in beiden Pleurahöhlen, etwas Ascites. Das Herz war etwas nach links verbreitert, die Töne rein, die Aktion regelmäßig, der Puls von vermehrter Spannung, der Blutdruck 160/90 mm Hg. Die Urinmenge war gering, der Urin schmutzigbraun verfärbt, von sehr hohem spez. Gewicht (1040), enthielt massenhaft Albumen (ca. 22 ‰), im Sediment fanden sich zahlreiche hyaline und granulierte Zylinder, nicht ganz spärlich Erythrocyten und Leukocyten. Die Reaktion des Urins war stark sauer. Die Untersuchung von Blut und Urin ergab nebenstehendes Resultat:

Der NaCl-Gehalt des Serums war also wesentlich zu hoch. Trotzdem war die NaCl-Ausscheidung nicht wesentlich niedriger als der Zufuhr entsprach; die NaCl-Konzentration des Urins (bzw. wohl richtiger die Konzentration des Chlors, welches vielleicht teilweise an NH₃ gebunden war), war dagegen sehr bedeutend. Dieser Fall läßt sich wohl kaum anders deuten, als daß hier die Durchblutungsmenge der Niere hochgradig herabgesetzt war, so daß nur in der Steigerung der NaCl-Konzentration des Serums die Möglichkeit gegeben war, der Niere genügend NaCl zuzuführen. Weil der NaCl-Gehalt des Blutes so hoch war, konnte die Niere annähernd soviel NaCl eliminieren, wie Patient aufnahm. Die Chlorausscheidung als Funktion des Nierenparenchyms war also offenbar bei diesem Patienten nicht gestört. (Ob hier vielleicht eine Störung der Na-Ausscheidung vorlag, ein Gedanke, der durch die Tatsache, daß der Urin ganz abnorm sauer war, gestützt

3*

werden könnte, möchte ich hier nicht entscheiden. Ich behalte mir vor, a. a. O. auf diese Frage zurückzukommen.)

Für einen Teil meiner Fälle läßt sich aber die Annahme einer Störung der NaCl-Ausscheidung nicht umgehen. Eine andere Frage ist es, ob die Störung der NaCl-Ausscheidung allein zur Ödembildung genügt. Die Tierversuche von Richter (88), Magnus (19), Heineke (89) u. A. sprechen nicht für diese Annahme. Andererseits geht aus den Versuchen von Widäl und Javal, die von vielen Autoren — auch von uns — bestätigt werden konnten, ein enger Zusammenhang zwischen NaCl-Aufnahme und Ödembildung hervor. Auch Magnus konnte zeigen, daß nach Ausschaltung der Niere intravenöse NaCl-Infusionen Ödembildung zur Folge hatten, während er nie eine solche erhielt, wenn er die Infusion an gesunden Tieren machte (auch dann nicht, wenn während der Dauer der Infusion keine Nierensekretion stattfand). Magnus schließt daraus und aus dem Umstand, daß Infusion von physiologischer NaCl-Lösung prompt zur Ödembildung führte, wenn gleichzeitig gefäßschädigende Mittel (z. B. Chloroform) gegeben wurden, daß zur Ödembildung als notwendiger Faktor eine Gefäßschädigung gehört, und er nimmt an, daß bei Ausschaltung der Niere die Retention harnfähiger Stoffe eine Gefäßschädigung zur Folge habe. Es ergibt sich nun die Frage, ob nicht eine langdauernde Retention von NaCl allein genügt, um eine Gefäßschädigung zu setzen.

Daß große Mengen von Kochsalz nicht ohne Wasser im Körper zurückbleiben können, dürfte — trotz der hier und da (auch von uns) beobachteten Historetention (trockenen Retention der französischen Autoren) — als feststehend angenommen werden können. Wenn nun die Niere wirklich nicht imstande ist, nennenswerte NaCl-Mengen zu eliminieren, die Zufuhr von Chlor aber doch nicht aufhört, so muß Chlor und Wasser im Körper zurückbleiben; da die Aufnahmefähigkeit der Gewebe für NaCl und Wasser begrenzt sein dürfte, so muß also doch einmal der Moment kommen, wo NaCl und Wasser in den Intercellularräumen verbleibt, d. h. wo Ödeme auftreten. Ob man nun hier als Bindeglied noch eine durch die NaCl-Retention bedingte Gefäßschädigung annehmen will oder nicht, scheint mir beinahe ein Streit um Worte zu sein.

Daß Ödembildung auch ohne Störung der NaCl-Ausscheidung vorkommt, ist bekannt. In Tabelle 48 habe ich einige Fälle von kardialem Ödem sowie 2 Fälle von Ödem bei Diabetes mellitus-Kranken zusammengestellt. Hier war der NaCl-Gehalt des Blutes eher niedrig, zum mindesten aber nicht erhöht. Bei den Fällen

von Diabetes mellitus war das Ödem durch Medikation von NaHCO_3 hervorgerufen worden und verschwand wieder, als mit der Na-Medikation aufgehört wurde.

Tabelle 48.

Fall	Diagnose	dekompensiert				kompensiert			Bemerkung
		RN mg %	UN mg %	nicht UN	NaCl mg %	NaCl Serum mg %	Urin %	NaCl g	
Be. Schaff.	Herzinsuffizienz	55	—	—	580	—			
	Hochdruck- stauung	24	11,2	12,8	540	—			
Kirsch. Höch.	Aortenvitium	25	13,6	11,4	540	580	0,93	14,42	
	Erysipel, Herz- insuffizienz	50,5	—	—	560				
Erb.	Perikarditis, Herzinsuffizienz	25,3	13,1	12,2	565	595	0,78	31,16	zur Zeit der Aus- schwemmung der Ödeme
Hof. Wild.	Herzinsuffizienz	30,9	20,5	10,4	560				
	Perikarditis	25,3	10,7	14,6	545	570	0,345	7,452	
Störr.	Herzinsuffizienz								
	Diabetes mell.	21,0	10,3	10,7	540				Ödem nach Medikation von NaHCO_3
Brand.	"	—	16,4	—	535				"

Die abnorm niedrigen NaCl-Werte des Serums nach Medikation von Natrium bicarbon. lassen vermuten, daß extrarenal bedingte Ödeme — in Folge des Chlorbedürfnisses der sich bildenden Wasseransammlung — zu einer Senkung des NaCl-Spiegels des Blutes führen. Diese Annahme wird bestätigt durch folgende Beobachtung, die ich bei einem Fall schwerster kardialer Ödeme zu machen Gelegenheit hatte und die ich in Tabelle 48 a kurz wiedergeben möchte.

Fall Scha., der an schwerem Aorten- und Mitralvitium litt, kam mit schwersten Ödemen ins Krankenhaus. Da alle Medikamente ohne Erfolg blieben, mußte drainiert werden. Unmittelbar nach Beendigung der Drainage bildeten sich aber die Ödeme aufs neue. Die Untersuchung des Blutes ergab nun, daß gleichzeitig mit der Neubildung der Ödeme das Serum sowohl an Harnstoff, wie an Harnsäure und NaCl ärmer wurde. Während nun in der Folgezeit Blutharnstoff und -Harnsäure wieder zum alten Niveau anstiegen — und zwar in Blut und Ödem ungefähr gleichmäßig — blieb der NaCl-Gehalt des Blutes abnorm niedrig. Das erklärt sich dadurch, daß Patient so gut wie keine Nahrung aufnahm und infolgedessen dem Körper kein NaCl zuführte, während Harnstoff und Harnsäure im Körper selbst gebildet wurden. Entsprechend dem Blutbefund war die Ausscheidung von Harnstoff und Harnsäure recht erheblich, während die NaCl-Ausscheidung minimal war

Tabelle 48 a.

Fall Scha. Aorteninsuffizienz.

Datum	Serum			Ödeme				Bemerkung
	\bar{U}	U	NaCl	\bar{U}	U	NaCl	Alb.	
	mg %	mg %	mg %	mg %	mg %	mg %	%	
4. VI.	83	8,0	535	84	7,85	580	0,19	Ödeme durch Drainage entfernt.
7. VI.	45	5,85	490	—	—	—	—	Neubildung der Ödeme. Gewichtszunahme 5 kg
11. VI	70	8,3	490	70	8,25	530	0,20	ante exitum

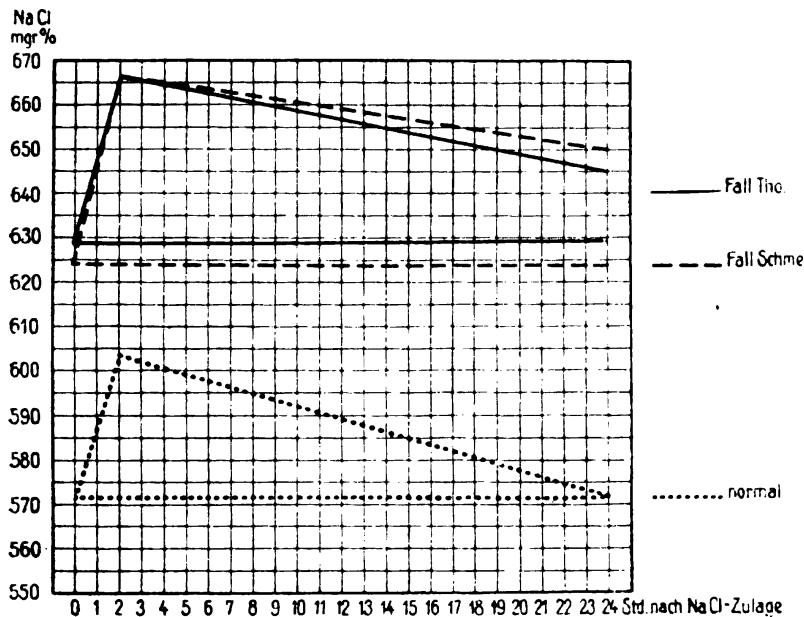
(0,06 % bzw. 0,24 g). Am 11. VI. kam Patient ad exitum. Die Sektion bestätigte die Diagnose: an den Nieren fand sich abgesehen von Stauung makroskopisch und mikroskopisch nichts krankhaftes.

Wie früher gezeigt wurde, wird beim Normalen der Blutspiegel durch NaCl-Gaben beeinflusst: der NaCl-Gehalt steigt um 20–30 mg % an, fällt aber nach einigen Stunden schon wieder ab und ist nach 24 Stunden sicher wieder normal. Anders verhalten sich die Fälle von NaCl-Ausscheidungsstörung. Hier ist der NaCl-Gehalt des Blutes 24 Stunden nach der NaCl-Gabe noch deutlich erhöht, wie sich aus Kurve 11 ergibt.

In Kurve 11 habe ich das Verhalten des Blutes nach NaCl-Zulagen bei einigen Fällen von NaCl-Ausscheidungsstörung graphisch dargestellt; zum Vergleich habe ich darin auch einen Normalfall wiedergegeben. Die hier mitgeteilten Fälle demonstrieren mit überzeugender Klarheit, wie sich das NaCl im Blute vor der Niere — wie vor einer Schleuse — staut. Die im Vergleich zur NaCl-Gabe geringe Zunahme des Blut-NaCl zwingt aber auch hier — wie beim Harnstoff — zu dem Schluß, daß die Niere nicht der einzige Abflußort für NaCl sein kann, daß vielmehr NaCl auch an die Gewebe abgegeben wird: normalerweise wird es wohl (entsprechend der durch die NaCl-Ausscheidung bedingten Senkung des Blutniveaus) sukzessive den Geweben wieder entzogen und so innerhalb einem, höchstens 2 Tagen ganz eliminiert. Ist die NaCl-Ausscheidung durch die Niere aber ungenügend oder versagt sie ganz, so bleibt das Kochsalz im Blut zu hoch, den Geweben wird nicht nur kein NaCl entzogen, sondern event. sogar noch weiter abgegeben: die Gewebe ziehen infolge davon noch Wasser an —

es kommt schließlich zur Ödembildung. Daß diese Art der Ödembildung vorkommen kann, legen meine hier mitgeteilten Fälle nahe. Denn daß hier in den meisten Fällen die NaCl-Ausscheidung gestört war, läßt sich wohl kaum bezweifeln.

Daß es neben dieser Form von Ödem noch andere Arten der Ödembildung gibt, die mit der NaCl-Ausscheidung nichts zu tun haben, ist bekannt; daraus aber den generellen Schluß zu ziehen, daß der Ödembildung niemals eine Störung der NaCl-Ausscheidung



Kurve 11.

zugrunde liege, wäre ebenso unberechtigt, wie eine Verallgemeinerung im umgekehrten Sinne. Es ist klar, daß auch bei Nierenkranken kardiale oder vaskuläre Ödeme¹⁾ vorkommen können, und es wird Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, festzustellen, ob durch die Blutanalyse und namentlich durch die Gegenüberstellung von Blut- und Urinbefund (vgl. Fall Menz. in Tabelle 47) solche Fälle sich unterscheiden lassen von Fällen primärer Ausscheidungsstörung. Der NaCl-Belastungsversuch, wie er bisher üblich war, ist ungeeignet zur Erkennung primärer Ausscheidungsstörung; denn es läßt sich sehr wohl denken, daß da, wo Neigung zur Ödembildung besteht, NaCl-Gaben Ödeme auslösen können, ohne

1) So scheinen die Ödeme bei der Feldnephritis meistens vaskulärer Natur zu sein, wie sich u. a. aus den Beobachtungen von Nonnenbruch ergibt.

daß eine Störung der Nierenfunktion mit Bezug auf die NaCl-Elimination bestände. Nonnenbruch (90) hat gezeigt, daß bei kardialer Stauung die NaCl-Ausscheidung ganz ungenügend sein kann, und daß NaCl-Zulagen von solchen Patienten unter Umständen nicht eliminiert werden.¹⁾ In solchen Fällen ist aber der NaCl-Gehalt des Blutes, wie ich in Tabelle 48 gezeigt habe, meist niedrig; das zugelegte NaCl wird hier vielleicht nicht ausgeschieden, weil es — ähnlich wie bei der Pneumonie — nicht zur Niere gelangt, sondern vorher in die Ödeme abfließt.

Die Frage liegt nahe, ob ein Unterschied im NaCl-Gehalt zwischen renalem, d. h. durch Ausscheidungsstörung bedingtem Ödem, und kardialem bzw. vaskulärem Ödem besteht. In Tabelle 49 habe ich einige Fälle von renalem und nicht renalem Ödem zusammengestellt.

Aus Tabelle 49 ergibt sich, daß der NaCl-Gehalt bei renalen Ödemen im allgemeinen höher ist als bei nicht renalen Ödemen. Ferner sieht man, daß der NaCl-Gehalt im Ödem ganz gesetzmäßig höher ist als im zugehörigen, gleichzeitig entnommenen Blut. Diese Tatsache ist schon lange bekannt; zuerst von C. Schmidt (91), Runeberg (92) und später von Strauß (8) aus dem Vergleich der Mittelwerte vieler (aber nicht vom nämlichen Menschen stammender) Blut- und Transsudatanalysen angenommen, wurde sie von Heineke (89) in Tierversuchen bestätigt; die ersten Analysen von gleichzeitig entnommenen, von dem nämlichen Menschen stammenden Blut- und Transsudatproben hat Ingelfinger (93) mitgeteilt (dessen Material von der Leiche einer chronisch hydropischen Nierenkranken stammte). Später wurde diese Tatsache der höheren NaCl-Konzentration der Transsudate von vielen Autoren bestätigt, ich selbst habe mehrfach Analysen von (dem nämlichen Kranken entstammenden) Blut- und Transsudatproben mitgeteilt. Zur Erklärung dieser Tatsache sind mannigfache, z. T. auf Versuche sich stützende Vermutungen ausgesprochen worden, auf die ich aber hier nicht weiter eingehen kann; ich verweise auf die Arbeit von Heineke und Meyerstein (89), wo sich eine ausführliche Erörterung dieses Problems

1) Hier muß allerdings berücksichtigt werden, daß bei der Stauungsniere die Durchblutung der Niere doch wohl wesentlich verlangsamt ist; dieses Moment könnte um so mehr die mangelhafte NaCl-Ausscheidung erklären, als der NaCl-Gehalt des Blutes hier nicht — wie der \bar{U} -Gehalt — kompensatorisch erhöht zu sein pflegt.

Tabelle 49.

Fall	Diagnose	Transsudat oder Exsudat				Blutserum			NaCl-Differenz zwischen Serum und Transsudat mg %		
		Art des Transsudates	Alb. %	Trockenrückstand	spez. Gew.	NaCl mg %	berechn. Trockenrückstand	taut. sächl. T. R.		Alb. %	
Steil.	schwerster renaler Hydrops	Ödem	0,027	—	1008	707	650	8,9	7,1	57	renales Ödem
Rü. Li. Bu.	" " sek. Schrumpfniere	" Pleura-transsudat	0,049 0,041 2,006	— — 3,01	1006 1007 1013	645 718 634	603 660 595	7,50 8,9 8,97	— 6,7	42 58 39	
Neuh. Hof.	Bleinniere Lebercirrhose, akute Nephritis	" Ascites	3,112 1,039	4,2 —	1016 1010	634 686	603 —	9,17 —	—	31 —	
Hü.	Schrumpfniere	Pleura-transsudat	—	—	—	656	—	—	—	—	
	" Kniepunktat	Kniepunktat	—	—	—	666	—	—	—	—	
F. K. Lo.	Abdominaltumor schwere kard. Ödeme	Oedem	0,406 1,03	1,43 2,06	1009 1010	650 650	608 598	7,4 9,8	7,03 5,59 8,13	45 52	Stauung
Bla. Wild. Eichens.	Herzinsuffizienz Perikarditis, Herzinsuff. Lebercirrhose	" Ascites Pleura Ascites	3,57 1,18 3,14 4,34	— — 4,25 5,65	1017 1010	632 650 619 630	598 600 593 610	9,64 9,54 8,38 8,65	— 8,85 8,93	34 50 26 20	
Rot. Kästl. Strohm.	Polyserositis Leberlues Magen-Carc.	" Ascites	4,65 1,46	6,10 2,6	1019 1011	615 666	595 605	9,2 10,5	9,10 10,2	20 61	
" Kon. Ed. Hanr. Schau.	Peritonitis tuberc. Pleuritis	Pleuraexsudat Ascites Pleuraexsudat	2,80 2,5 4,2 4,20 5,16 4,29	— — — — — —	1015 1014 1019 1019 1020 1019	617 620 593 603 614 503	582 582 572 580 598 480	9,26 9,41 8,66 8,92 8,65 9,63	— — 7,22	35 38 21 23 16 23	
nach P. Rona Versuch V VI VII	" " "	" " "	— — —	— — —	— — —	NaCl komp. dir. Bst.	598 540 489	7,4 9,25 9,30	— — —	48 54 49	

findet. Heineke und Meyerstein kommen zu einer Ablehnung aller Versuche, die Niveaudifferenz zwischen Blut und Transsudat auf rein physikalische Weise zu erklären, und sind geneigt, vitale sekretorische, durch den hohen NaCl-Gehalt des Blutes angeregte Vorgänge an den Kapillarendothelien für diese Tatsache verantwortlich zu machen. Die Annahme vitaler sekretorischer Vorgänge ist nun zweifellos ein Notbehelf und besagt nur, daß die in Diskussion stehenden physikalisch-chemischen Erklärungen den Tatsachen nicht in befriedigender Weise gerecht werden. Ich möchte nun hier auf eine Beobachtung aufmerksam machen, die Rona (94) mitgeteilt hat. Dieser Autor fand mittels seiner Kompensationsmethode, daß das Chlor des Serums gesetzmäßig mit einer in bezug auf Chlor konzentrierteren Lösung im Gleichgewicht stand, als man nach der direkten — durch Veraschung gewonnenen — Bestimmung des Chlors im Serum hätte erwarten müssen. Dialysierte er ein Serum gegen eine NaCl-Lösung, die prozentual soviel Chlor enthielt, wie das vorher analysierte Serum, so diffundierte gesetzmäßig Chlor aus dem Serum in die Außenflüssigkeit, und diese nahm also an Chlorgehalt zu; dialysierte er aber das Serum gegen eine Kochsalzlösung, die etwa 30 mg $\%$ mehr Chlor enthielt, als analytisch im Serum gefunden worden war, so diffundierte kein Chlor aus dem Serum, und die Außenflüssigkeit blieb konstant. Rona ist geneigt, aus diesen Beobachtungen den Schluß zu ziehen, daß nicht das ganze Volumen des Serums als Lösungsmittel für Chlor in Betracht gezogen werden darf, sondern daß das Chlor nur im Wasser gelöst sei, und daß das Volumen des Eiweißgehaltes deshalb in Abzug gebracht werden müsse. Diese Annahme hat um so mehr Wahrscheinlichkeit, als die Differenz zwischen dem durch die Dialysiermethode gewonnenen NaCl-Wert und dem durch Analyse festgestellten ziemlich genau dem tatsächlichen Eiweißgehalt des Serums entsprach.

P. Rona fand also unter rein physikalisch-chemischen Versuchsbedingungen, bei denen jede vitale Tätigkeit ausgeschlossen war, ebenfalls eine gesetzmäßige, ziemlich erhebliche Niveaudifferenz zwischen NaCl-Gehalt des Blutserums (im Dialysierschlauch) und Außenflüssigkeit. Der Gedanke liegt nahe, die Niveaudifferenz zwischen Blut und Transsudat auf ähnliche Weise zu erklären. Ist die Betrachtungsweise Rona's zutreffend, d. h. ist der Eiweißgehalt des Blutes für die Niveaudifferenz zwischen Blut und Außenflüssigkeit, bzw. zwischen Blut und Transsudat verantwort-

lich zu machen, so muß verlangt werden, daß eine gesetzmäßige Abhängigkeit besteht zwischen der Differenz im NaCl-Niveau und der Differenz im Eiweißgehalt der untersuchten Flüssigkeiten. Tabelle 49 zeigt, daß das in der Tat der Fall ist. Je geringer der Eiweißgehalt des Transsudates, um so größer ist die Niveaudifferenz für NaCl zwischen Serum und Transsudat. Berechnet man unter Berücksichtigung des Eiweißgehaltes bzw. des Trockenrückstandes des Transsudates aus der NaCl-Differenz den Trockenrückstand des Blutserums, so kommt man zu Werten, die dem tatsächlichen Trockenrückstand des Blutserums recht nahe stehen.

Der Eiweißgehalt des Blutserums wurde schon früher zur Erklärung der NaCl-Niveaudifferenz zwischen Blut und Transsudat herangezogen, aber in ganz anderem Sinne. C. Schmidt hatte die Ansicht vertreten, daß das Plus an NaCl im Transsudat als „Diffusionsäquivalent“ für das Minus an Eiweiß zu betrachten sei, d. h. daß die durch den niedrigeren Eiweißgehalt bedingte Verminderung der osmotischen Spannung durch ein Plus an NaCl kompensiert würde. Heineke und namentlich Strauß haben mit Recht darauf hingewiesen, daß das durch die Vermehrung des NaCl bedingte Plus des osmotischen Druckes sehr viel größer sei, als die geringe Verminderung dieses Druckes infolge des geringeren Eiweißgehaltes. Heineke betont ferner, daß die Niveaudifferenz zwischen Blut und Transsudat bei niedrigem NaCl-Wert des Blutes geringer sei als bei hohem NaCl-Wert; dieser Unterschied würde nicht erklärt werden können, wenn man das Plus an NaCl als Diffusionsäquivalent auffaßte. Diese Abnahme der Niveaudifferenz mit der Abnahme des NaCl-Gehaltes des Blutserums spricht dagegen durchaus nicht gegen die Erklärung nach Rona, im Gegenteil, wenn die Erklärung nach Rona zutreffend ist, so muß die Niveaudifferenz zwischen Blut und Transsudat mit dem NaCl-Wert des Blutes abnehmen.

Nimmt man also mit Rona an, daß NaCl nur im Wasser gelöst sei und daß das Eiweiß des Blutserums bzw. des Transsudates als Lösungsmittel für NaCl nicht in Betracht komme, und vergleicht man dementsprechend nicht die wirklich gefundenen NaCl-Werte, sondern die Werte, die sich ergeben, wenn man den Eiweißgehalt des Serums bzw. des Exsudates in Abzug bringt, so findet man, daß der NaCl-Gehalt des Blutwassers nahezu genau mit dem NaCl-Gehalt des Transsudatwassers übereinstimmt. Wir kommen somit zu einer ganz einfachen physikalisch-chemischen Erklärung der gesetzmäßigen NaCl-Niveau-

Tabelle 50.

Fall	Diagnose	Blutserum			Liquor			Bemerkungen		
		RN mg %	+ U mg %	nicht + UN mg %	NaCl mg %	RN mg %	+ U mg %		nicht + UN mg %	
Sto. P. E. Kohl. Mitt.	Paralyse Hydrocephalus Neurasthenie diabet. Coma	30 26 24 28	35 — — 18	13,7 — — 19,6	580 570 570 520	28 24 22 —	35 — — 54	11,7 — — —	715 660 670 670	Liquor 2 Tage später entnommen NaCl-Retention
Bach. Knoll. Zimm. Breit. S. II. Amb.	Pneumonie Arteriosklerose Herzinsuffizienz Apoplexie Arteriosklerose hydrop. Nephro- pathie	— — 47 — — 56	35 36 — 57 57 90	— — — — — 14	500 510 560 580 515 645	— — — — — —	— 35 — 45 54 81	— — — — — —	630 690 715 720 650 765	dekompensiert Arteriosklerose Pseudouräm. Krämpfe Liquor u. Blut am näm- lichen Tag entnommen
Kiefl. Fisch. Bre. F. Ed. Chri.	Urämie " " " " "	221 358 184,6 209 285 200	390 675 340 390 525 331	39 42 25,6 26,5 39 45,6	560 470 635 645 580 660	216 334 — 199 262 197	393 670 329 389 506 360	32 20 — 17 25 28,5	740 680 780 830 675 770	Liquor 1 Tag später entnommen
Schmi. Sagm. Lersch. Hüb. Schneid.	" " " " hämorrhagische Nephritis	211 309 183 339 64	387 564 318 640 105	30,4 45 34 40 15	505 510 580 550 —	205 329 188 360 69	396 647 355 725 123	20 26 22 21 11,4	735 670 745 730 760	Liquor 2 Tage später entnommen
Lehm. Drasch. Neuh. Schleink. Web. Lu. Scha.	Schrumpfniere " Bleiniere Amyloidniere Gichtniere Urämie Aortenvitium	88 81,4 70 — 160 127,7 —	155 135 112 — 212 70	18,2 17,5 — 28,5 —	675 550 600 — 535 610 490	170 236 129 123 160 —	308 450 235 180 — 228 69	26 26 19,3 39 —	880 760 720 690 700 835 610	Liquor 3 Tage später Liquor 7 Tage später Liquor 5 Tage später 1 Tag später 1 Tag später gleichzeitig

differenz von Blutserum und Transsudat. Es muß Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, festzustellen, ob diese Erklärung in allen Fällen zutrifft, oder ob in manchen Fällen doch mit einer NaCl-Speicherung im Transsudat gerechnet werden muß.

Anders liegen die Verhältnisse in den Beziehungen des Blutserums zum Liquor cerebrospinalis.¹⁾ Hier ist die Niveaudifferenz im NaCl-Gehalt viel zu groß, als daß sie in ähnlicher Weise erklärt werden könnte. Eine gewisse Abhängigkeit des NaCl-Gehaltes des Liquors vom NaCl-Gehalt des Blutserums läßt sich zwar, wie Tabelle 50 zeigt, auch hier erkennen insofern als bei abnorm niedrigem NaCl-Gehalt des Blutes der NaCl-Wert des Liquors besonders niedrig, bei abnorm hohem NaCl-Wert des Blutes der NaCl-Wert des Liquors besonders hoch ist.

In Tabelle 50 habe ich auch den Rest-N- und - \bar{U} -Gehalt von Blut und Liquor berücksichtigt. Es ergibt sich daraus, daß der \bar{U} -Gehalt des Liquors fast völlig parallel geht mit dem \bar{U} -Gehalt des Blutes. Geringe Differenzen zwischen dem \bar{U} -Gehalt des Blutes und dem des Liquors erklären sich daraus, daß in den meisten Fällen Liquor und Blut nicht ganz gleichzeitig entnommen worden sind. Während der \bar{U} -Gehalt des Liquors beinahe völlig dem des Blutes entspricht, ist der Nicht- \bar{U} -N im Liquor immer deutlich und oft erheblich niedriger als im Blut. Diese Beobachtung stimmt überein mit der Beobachtung von Rosenberg und Machwitz (51), die in neuester Zeit gezeigt haben, daß das Kreatinin im Liquor immer in wesentlich geringerer Menge angetroffen wird als im Blut.

Die Ambardsche Konstante bei Nierenkranken.

Berechnet man nach der von McLean modifizierten Formel

$$\frac{\bar{U} \text{ g } \%_{00} \text{ Blut}}{\sqrt{\frac{\bar{U} \text{ g Urin in 24 Stunden}}{\text{Körpergewicht}}}} \sqrt{\text{Urin-}\bar{U} \text{ g } \%_{00}} = \text{konstant}$$

1) Hier liegt aber ein drüsiges Gebilde zwischen den beiden Flüssigkeiten, die Plexus chorioidei, denen wohl eine sezernierende Tätigkeit zugeschrieben werden darf.

die Ambardsche Zahl bei Nierenkranken, so erhält man da, wo die N- bzw. die \bar{U} -Ausscheidung gestört ist, sehr erheblich von der Norm abweichende Werte. In Tabelle 51 habe ich einige solcher Fälle zusammengestellt.

Tabelle 51.

Fall	Urin- menge	\bar{U} im Urin		Körper- gewicht	\bar{U} - Serum mg‰	$\sqrt{\frac{M}{G} \cdot 10}$	\bar{U} -Blut $\sqrt{\frac{M}{G} \cdot 10}$	Bemer- kungen	\bar{U} -Aus- scheidung	Diagnose
		%	g							
Stro.	1656	0,95	15,732	68,5	75	0,841	0,891		schwer gestört	Bleiniere
Schwa.	1812	0,58	10,512	63,9	84	0,621	1,335		"	Gichtschru- niere
Mühl	1240	1,842	22,848	79,5	93	1,110	0,837		"	akute Neph-
Wolk.	2560	0,756	19,352	49	101	1,042	0,969		"	chron. Neph-
Mol.	1823	1,049	19,132	42,8	102	1,203	0,848		"	juvenile G-
Kott.	4040	0,270	10,9	82,5	106	0,466	2,275		"	Schrumpfnie-
Drasch.	3080	0,908	27,957	52	126	1,273	0,990		"	sekund. Schru- niere
Schme.	1725	0,788	13,592	36,2	194	1,025	1,892		"	-
	1817	0,834	15,156	36,3	198	1,098	1,803		"	-
Chri.	293	1,597	4,679	85	331	0,469	7,057		"	Scharlachnephr.
Stei.	560	3,617	20,254	98	49	1,109	0,439	schwere Ödeme	nicht gestört	Nephrose
Doll.	1377	1,127	15,517	68,8	28	0,870	0,322	Ödeme	"	-

Vergleichen wir diese Fälle mit den bei Normalen gefundenen Zahlen, die zwischen 0,228 und 0,304 schwankten und deren Mittel 0,264 betrug, so erkennen wir, daß die Ambard'sche Zahl bei Fällen mit Störung der \bar{U} -Ausscheidung um das Mehrfache gesteigert ist. Dagegen weichen die Werte für $\sqrt{\frac{M}{G} \cdot 10}$ nicht wesentlich von den Werten der Norm ab (abgesehen von Fall Chri., bei dem die Urinmenge und damit die eliminierte \bar{U} -Menge ganz abnorm gering war).

Bei Fall Chri. handelte es sich um einen Fall von schwerster Scharlachnephritis, der moribund war und der am Tag nach der hier mitgeteilten Untersuchung ad exitum gekommen ist. Bei ihm stieg die Ambard'sche Zahl auf die enorme Höhe von 7,0. Bemerkenswert ist, daß dieser Fall fast unmittelbar vor dem Tod noch eine so erhebliche \bar{U} -Konzentration im Urin aufwies.

Im Gegensatz zu den Fällen mit Störung der \ddot{U} -Ausscheidung ist die Ambard'sche Zahl bei den beiden hier mitgeteilten Fällen Stei. und Doll. kaum erhöht. Beide Fälle schieden die \ddot{U} -Zulage prompt in $1\frac{1}{2}$ Tagen aus, beide Fälle hatten Ödeme und wiesen bei der Funktionsprüfung eine erhebliche Störung der NaCl-Ausscheidung auf. Daß die Ambard'sche Zahl bei Fall Stei. trotz bedeutender \ddot{U} -Konzentration im Urin und recht erheblicher 24 stündiger \ddot{U} -Menge und trotz kaum vermehrtem \ddot{U} -Gehalt des Serums dennoch im Vergleich zur Norm gesteigert ist, hängt mit dem hohen Körpergewicht zusammen; Patient hatte damals schwerste Ödeme, die durch Drainage entfernt werden mußten. Als er die Ödeme ausgeschwemmt hatte, wog er (nach 13 Wochen) nur noch 60 kg. Würde dieses Gewicht in die Formel eingesetzt werden, so betrüge die Ambard'sche Zahl nur 0,344.

Die Erhöhung der Ambard'schen Zahl sagt aus, daß die \ddot{U} -Konzentration des Urins und die absolut ausgeschiedenen \ddot{U} -Mengen nicht Schritt halten mit dem \ddot{U} -Gehalt des Blutes. Soll das nun bedeuten, daß trotz wesentlich vermehrtem \ddot{U} -Angebot an die Nieren nur ganz ungenügende Mengen Harnstoff eliminiert werden? Daß die kranke Niere also tatsächlich immer Schwierigkeiten hat, den angebotenen Harnstoff so zu verarbeiten, wie es die normale Niere tut? Betrachten wir die ausgeschiedenen \ddot{U} -Mengen sowie die \ddot{U} -Konzentration im Urin bei Fällen mit Störung der \ddot{U} -Ausscheidung, dann finden wir — wie sich das ja auch in der Zahl $\sqrt{\frac{M}{G}} \sqrt{C}$ ausdrückt — in der Regel Zahlen, die der Norm ungefähr entsprechen, die jedenfalls nicht abnorm niedrig sind. Wenn trotzdem die Ambard'sche Zahl so hoch ist, so liegt das nur an der Erhöhung der \ddot{U} -Mengen des Blutes. Wäre die \ddot{U} -Menge des Blutes normal, so würden die Ambard'schen Zahlen etwa der Norm entsprechen. Folgen wir nun dem früher ausgesprochenen Gedanken, daß nicht die \ddot{U} -Konzentration des Blutes, sondern die gesamte Harnstoffmenge, die in der Zeiteinheit der Niere angeboten wird, die Höhe der \ddot{U} -Ausscheidung bestimmt, und berücksichtigen wir, daß die ausgeschiedenen \ddot{U} -Mengen ungefähr der Norm entsprechen, so erscheint die Frage berechtigt, ob nicht vielleicht bei den Nierenkranken

trotz der Erhöhung der \bar{U}^{\dagger} -Konzentration des Blutes die tatsächlich der Niere in der Zeiteinheit zugeführte absolute \bar{U} -Menge gar nicht größer war als unter normalen Verhältnissen. Dies würde der Fall sein, wenn die Blutmenge, die in der Zeiteinheit die Niere passiert, in den hier mitgeteilten Fällen erheblich geringer war als in der Norm. Bei den hier mitgeteilten Fällen handelt es sich in der Tat hauptsächlich um Schrumpfnieren; die Blutmenge, die in der Zeiteinheit eine Schrumpfniere passiert, ist zweifellos sehr viel kleiner als die, die eine normale Niere durchströmt; auch eine erhebliche Beschleunigung der Durchströmungsgeschwindigkeit, die in Anbetracht des hohen Blutdruckes immerhin möglich wäre, könnte daran nicht viel ändern.

Nehmen wir beispielsweise an, eine gesunde Niere würde in einer bestimmten Zeit von 100 ccm Blut durchströmt, und diese 100 ccm enthielten 30 mg \bar{U} ; dann würden also der normalen Niere in dieser Zeit 30 mg Harnstoff zugeführt. Bei gleicher Durchströmungsgeschwindigkeit und gleichem \bar{U} -Gehalt des Blutes erhielte nun eine Niere, die auf $\frac{1}{5}$ des normalen Volumens ¹⁾ reduziert wäre, nur 6 mg \bar{U} in dieser Zeit. Soll dieser verkleinerten Niere in der Zeiteinheit soviel Harnstoff zugeführt werden wie der normalen, dann muß entweder die Durchströmungsgeschwindigkeit um das Fünffache vermehrt oder der \bar{U} -Gehalt des Blutes auf 150 mg % erhöht werden. Aus diesem Gedankengang ergibt sich folgendes: ist die die Niere in der Zeiteinheit durchströmende Blutmenge vermindert, dann muß die \bar{U} -Konzentration des Blutes ansteigen, wenn der Niere in der Zeiteinheit die gleiche absolute \bar{U} -Menge mit dem Blut angeboten werden soll. Die Vermehrung des \bar{U} im Blut wäre demnach als eine Art von Kompensationseinrichtung anzusehen. Selbstverständlich ist dieser Gedanke vorläufig noch hypothetischer Natur, denn die Annahme, daß die Höhe der \bar{U} -Ausscheidung von der absoluten, der Niere angebotenen \bar{U} -Menge abhängig sei, ist noch nicht bewiesen, wenn auch — wie früher auseinandergesetzt wurde — manches dafür spricht. Trifft diese Annahme zu, dann würde sich daraus ergeben, daß die Erhöhung des \bar{U} -Gehaltes des Blutes nicht ohne weiteres als Zeichen der Un-

1) bzw. deren Gesamtstrombahn auf $\frac{1}{5}$ der Norm reduziert wäre.

fähigkeit, \bar{U} in genügender Menge zu eliminieren, angesehen werden darf, daß sie vielmehr nur die notwendige Folge der verminderten Durchblutung der Niere darstellt, ohne welche eine genügende \bar{U} -Elimination nicht möglich wäre.

Gibt man nun 20 g Harnstoff per os, so steigt unter normalen Verhältnissen der \bar{U} -Gehalt des Blutes um etwa 30 mg % an. Unter den oben angenommenen Bedingungen erhalte also die normale Niere statt 30 mg 60 mg \bar{U} in einer bestimmten Zeit zugeführt. Anders bei der verkleinerten Niere. Hier steigt der Blut- \bar{U} nach \bar{U} -Gabe zwar stärker an als beim Normalen — in den früher mitgeteilten Fällen nahm er durchschnittlich um 67 mg % zu —, bei der auf ein Fünftel verkleinerten Niere bedeutet eine prozentuale Zunahme um 67 mg % unter sonst gleichen Bedingungen jedoch nur eine Zunahme um 13 mg \bar{U} in der angenommenen Zeit; d. h. trotz stärkeren Anstieges des prozentualen Blut- \bar{U} erhalte die verkleinerte Niere in der Zeiteinheit tatsächlich weniger Harnstoff zugeführt als die gesunde; sie könnte also auch für den Fall, daß der angebotene Harnstoff in der nämlichen Weise eliminiert würde wie beim Gesunden, gar nicht soviel Harnstoff ausscheiden wie der Gesunde. Die notwendige Folge davon ist, daß die kranke Niere mehr Zeit braucht als die gesunde, um die nämliche \bar{U} -Zulage zu eliminieren.

Es ergibt sich nun die Frage, warum der \bar{U} -Gehalt des Blutes nach \bar{U} -Zulage bei der verkleinerten Niere nicht noch stärker ansteigt, so daß die Verkleinerung der Nierenkapazität dadurch wettgemacht würde. Das kommt offenbar daher, daß, wie schon früher ausgeführt, der zugeführte Harnstoff vermöge seiner großen Diffusionsfähigkeit sich in ungefähr gleicher Weise auf den ganzen Körper verteilt, so daß der Erhöhung des Blut- \bar{U} , die also bis zu einem gewissen Grade vom Körpergewicht abhängig wäre, eine Grenze gesetzt wäre.

Ein weiteres Mittel, die Verkleinerung der Nierenkapazität zu kompensieren, besitzt nun der Körper in der Zunahme der Durchblutungsgeschwindigkeit. Aber auch diese Möglichkeit hat offenbar ihre Grenzen. Es spricht manches dafür, daß bei den Schrumpfnieren die Durchblutungsgeschwindigkeit schon von vornherein

Tabelle 52.

Fall Schwa.

Zeit	Urin			Blutserum			$\frac{M}{G} \frac{VC}{VC}$	$\frac{U}{M} \frac{VC}{G} \frac{VC}{VC}$	Bemerkung				
	Menge	spez. Gew.	$\frac{U}{\%}$	$\frac{U}{g}$	$\frac{NaCl}{\%}$	$\frac{NaCl}{g}$				$\frac{U}{mg\%}$	Alb. $\frac{\%}{\%}$	Wasser $\frac{\%}{\%}$	
8—10	151	10	0,58	0,876	0,74	1,127	84	625	7,867	90,2	0,629	1,335	10h
10—12	473	06	0,48	2,270	0,66	3,122	155	600	7,006	91,0	0,966	1,604	$\frac{U}{\%}$
12—2	260	09	0,72	1,872	0,616	1,601	149	—	—	—	0,971	1,534	20,0 $\frac{U}{\%}$ per os
2—4	170	10	0,90	1,530	0,73	1,241	141	600	—	89,7	0,928	1,519	
4—6	185	09	0,80	1,494	0,64	1,184	140	605	7,175	90,95	0,891	—	
6—8	180	09	0,88	1,494	0,64	1,152	—	—	—	—	—	—	
8—10	140	14	1,03	1,442	0,55	0,77	—	—	—	—	—	—	
10—12	140	14	1,03	1,442	0,55	0,77	—	—	—	—	—	—	
12—2	160	13	0,89	1,425	0,37	0,583	—	—	—	—	—	—	
2—4	160	13	0,89	1,425	0,37	0,583	—	—	—	—	—	—	
4—6	220	07	0,617	1,357	0,56	1,232	—	—	—	—	—	—	
6—8	220	07	0,617	1,357	0,56	1,232	—	—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	—	—	132	—	—	—	—	—	24 Std. p. $\frac{U}{\%}$ -Gabe
8—10	238	07	0,65	1,547	—	—	119	—	—	—	0,859	1,384	48 Std. nach $\frac{U}{\%}$ -Gabe

größer ist als beim Normalen; diese Annahme wäre jedenfalls geeignet, die bei den Schrumpfnieren so häufig bestehende Polyurie zu erklären. Nach unseren Erfahrungen über die Theocinwirkung bei polyurischen Schrumpfnieren scheint sich die Durchblutungsgeschwindigkeit in solchen Fällen nicht oder kaum noch steigern zu lassen.

In Tabelle 52 und Kurve 12 gebe ich einen \bar{U} -Versuch bei einem Fall (Gichtschrumpfniere) mit Störung der \bar{U} -Ausscheidung wieder, bei dem der Urin 2 stündlich analysiert worden ist. In der Kurve ist neben den absolut ausgeschiedenen Mengen die \bar{U} -Konzentration des Urins, ferner die tatsächlich gefundene und die aus der Ambard'schen Zahl errechnete Blutkurve sowie die Trockenrückstandskurve des Blutes wiedergegeben. In der Tabelle findet sich die Ambard'sche Zahl für jede Zeitperiode mitgeteilt. Wie man sieht, ist auch hier wie bei den früher erwähnten Normalversuchen die Ambard'sche Zahl nicht konstant, sie nimmt vielmehr nach \bar{U} -Zulage zu (Folge der Erhöhung des Wassergehaltes des Blutes bzw. der übermäßig vermehrten Wasserausscheidung und der dadurch bedingten niedrigen \bar{U} -Konzentration des Urins?). Aus Tabelle 52 ergibt sich, daß unmittelbar nach der \bar{U} -Zulage nicht nur die \bar{U} -Ausscheidung, sondern auch die Wasser- und NaCl-Ausscheidung erheblich vermehrt war. Entsprechend früher Gesagtem läßt sich daraus schließen, daß die Durchblutungsgeschwindigkeit auf die \bar{U} -Gabe hin zugenommen hat; diese Annahme wird unterstützt durch die Tatsache, daß der NaCl-Gehalt des Serums in dieser Zeitperiode abgenommen hat, die NaCl-Ausschwemmung also nicht durch ein vermehrtes prozentuales Angebot erklärt werden kann.

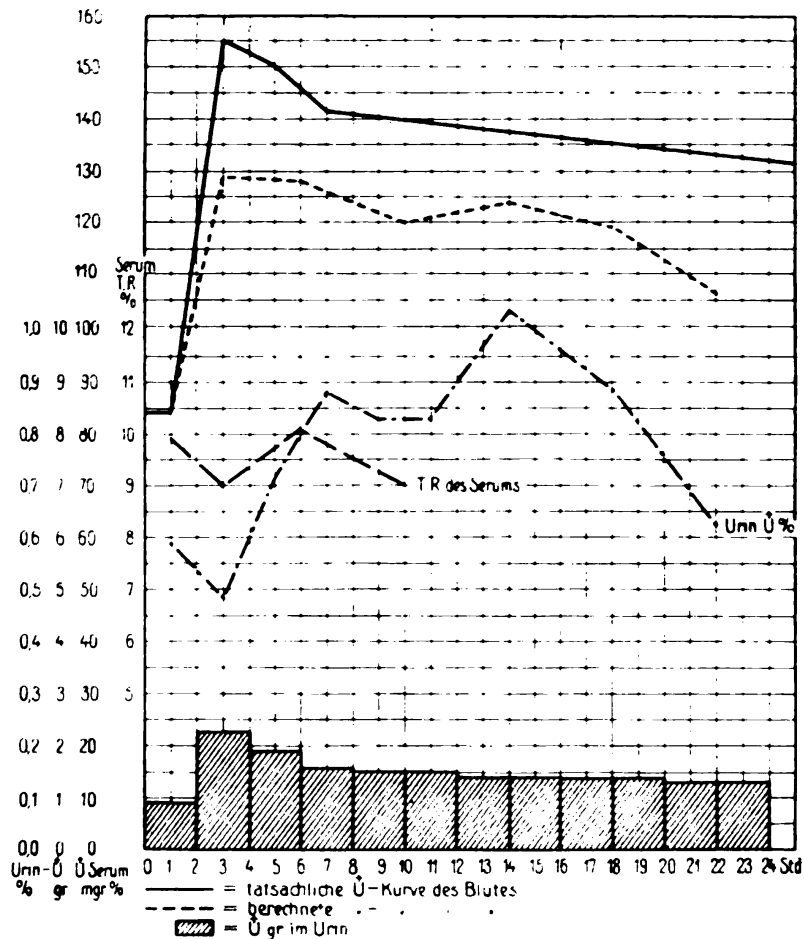
Betrachten wir die \bar{U} -Ausscheidung im Falle Schwa. und vergleichen wir sie mit der in Kurve 6 mitgeteilten normalen Ausscheidungskurve, dann fällt sofort auf, daß die Kurve im Fall Schwa. nach einer anfänglich geringgradigen Erhöhung ganz abnorm flach verläuft; sie stellt gewissermaßen eine Horizontale dar, deren Niveau nur etwas höher liegt als das Ausscheidungsniveau vor der \bar{U} -Gabe. Die Ähnlichkeit der Ausscheidungskurve mit der Blut- \bar{U} -Kurve ist unverkennbar. Die Urinkonzentration läßt sich dagegen — wie beim Normalen — nicht in ein Abhängigkeits-

4*

verhältnis zur Blut- \bar{U} -Kurve bringen; sie ist ein Zeichen der Wasserausscheidung. Eine gewisse Parallelität zwischen der Kurve des Trockenrückstandes des Serums und der Urinkonzentration läßt sich dagegen nicht verkennen.

Ich möchte den Versuch bei Fall Schwa. folgendermaßen deuten: Im Anschluß an die \bar{U} -Gabe nahmen \bar{U} -Gehalt und Wasser-

Fall Schwa.



Kurve 12.

gehalt des Blutes zu, gleichzeitig nahm auch die Durchblutungsgeschwindigkeit zu. Die Folge war: sehr erheblich vermehrte Ausscheidung von Wasser, \bar{U} und Kochsalz. Die vermehrte Ausscheidung wiederum verursachte ein Absinken im Wasser-, \bar{U} - und NaCl-Gehalt des Blutes. Als nun die Durchströmungsgeschwindigkeit nachließ, nahm die Wasser- und NaCl-Ausscheidung bedeutend ab, die \bar{U} -Ausscheidung aber blieb erhöht, wenn auch

in etwas geringerem Maße wie zuvor; ihre Höhe richtete sich nun hauptsächlich nach dem \bar{U} -Gehalt des Blutes. Da nicht nur die Durchblutungsgeschwindigkeit, sondern auch der Wassergehalt des Blutes recht beträchtlich abgesunken war, nahm die Wasserausscheidung bedeutend ab. Infolgedessen nahm die \bar{U} -Konzentration im Urin zu und die Ambard'sche Zahl wurde kleiner.

Daß man bei Fällen wie Fall Schwa. nicht von einer Unfähigkeit der Niere, \bar{U} zu konzentrieren, sprechen kann, ergibt sich aus Tabelle 52 ohne weiteres. Noch deutlicher geht dies aus Tabelle 53 hervor.

Tabelle 53.
Fall Stroh.

Dat.	Blutserum						Urin			$\sqrt{\frac{M}{G} VC}$	$\frac{\bar{U}\text{-Blut}}{\sqrt{\frac{M}{G} VC}}$	Bemerkung
	R-N mg %	\bar{U} mg %	Nicht- \bar{U} -N	NaCl mg %	Alb. %	Wasser %	Menge	\bar{U} im Urin %	g			
5. XI.	52,7	75	17,6	570	7,57	90,7	1656	0,95	15,73	0,841	0,891	Befinden leidlich
29. I.	64,6	100	17,8	580	7,17	91,0	240	2,50	6,00	0,6956	1,437	wesentlich schlechter
7. II.	—	74	—	—	—	—	1270	0,97	12,32	0,7829	0,945	wieder besser

Bei Fall Stro., jenem Fall von Bleiniere, über den weiter oben ausführlicher berichtet wurde, trat unter Absinken des Blutdrucks und Zunahme der Ödeme eine erhebliche Verschlimmerung im Befinden auf, während welcher die Urinmenge sehr bedeutend abnahm. Während dieser Zeit der Oligurie nahm nun die \bar{U} -Konzentration des Urins ganz beträchtlich zu; sie stieg bis auf 2,5 %, gleichzeitig stieg der \bar{U} -Gehalt des Blutes auf 100 mg % an. Patient hatte also zu einer Zeit, wo es ihm schlechter ging, Harnstoff auf das 25fache konzentriert, während er sonst bei einem Blut- \bar{U} von 75 mg % nur etwa 0,9 % Harnstoff im Urin aufwies, also nur etwa auf das 12fache zu konzentrieren pflegte. Wäre das Wesentliche des pathologischen Prozesses eine Herabsetzung der Fähigkeit zu konzentrieren, dann hätten wir hier das paradoxe Verhalten, daß die Niere zu einer Zeit, wo es dem Patienten schlechter ging, besser funktioniert hätte; trotz dieser besseren Funktion wäre aber der Blut- \bar{U} angestiegen. Meines Erachtens ist diese Beobachtung so zu deuten, daß (wohl hauptsäch-

lich infolge erheblich verlangsamter Durchblutung) die Wasserausscheidung bedeutend abgenommen hatte; die Harnstoffausscheidung dagegen hatte weniger abgenommen, da durch den Anstieg des Blut- \ddot{U} die Verlangsamung der Nierendurchblutung zum Teil kompensiert wurde. Die notwendige Folge war, daß die \ddot{U} -Konzentration des Urins zunahm.

Eine hierher gehörende Beobachtung, bei der jedoch die Abnahme der Harnmenge absichtlich herbeigeführt wurde dadurch, daß die Wasserzufuhr stark eingeschränkt wurde, sei in Tabelle 54 kurz mitgeteilt.

Tabelle 54.
Fall Mo. Durstversuch.

Dat.	Serum \ddot{U} mg %	Urin				Körper- gewicht	$\sqrt{\frac{M}{G} \cdot C}$	\ddot{U} -Blut $\sqrt{\frac{M}{G} \cdot C}$
		Menge	spez. Gew.	\ddot{U} %	\ddot{U} g			
25. II.	97	3000	09	0,58	17,4	40,9	1,0121	0,958
26. II.	107	1703	10	0,84	14,30	40,0	1,0179	1,051
27. II.	109	1477	14	1,04	15,36	40,5	1,1058	0,986

Fall Mo., jener Fall von juveniler Gicht, über den ebenfalls weiter oben ausführlicher berichtet wurde, hatte bei ziemlich reichlicher Wasserzufuhr eine durchschnittliche Urinmenge von etwa 3 Litern. Während einer Durstperiode von 3 tägiger Dauer ging die Harnmenge auf 1470 g zurück, die absolut ausgeschiedenen \ddot{U} -Mengen nahmen ebenfalls ab, die \ddot{U} -Konzentration des Urins dagegen stieg recht erheblich an. Gleichzeitig nahm der \ddot{U} -Gehalt des Blutes zu.

Wie wir gesehen haben, ist die Höhe des Blut- \ddot{U} sowohl beim Normalen wie beim Nierenkranken mit Störung der \ddot{U} -Ausscheidung von der Kost abhängig; ja beim Nierenkranken mit Erhöhung des Blut- \ddot{U} ist diese Abhängigkeit noch deutlicher zu erkennen als beim Gesunden, da die Ausschläge wesentlich größer sind. Bei gleichbleibender Zufuhr hängt die Höhe des Blut- \ddot{U} ab von der \ddot{U} -Ausscheidung. Diejenigen Mittel, die eine Vermehrung bzw. eine Beschleunigung der Durchblutung der Niere verursachen, be-

Tabelle 55.
Fall Kott.

Datum	Blutserum					Urin				M/G VC	+U-Blut M/G VC	Bemerkung			
	RN mg %	+ U mg %	nicht + UN	NaCl mg %	Alb. %	Wasser %	Menge	spez. Gew.	+ im Urin %				NaCl g %		
29. XII. 16	63,2	106	13,6	686	5,75	92,37	4040	06	0,27	10,9	0,615	24,85	0,466	2,275	Ausschwem- mung, Polyurie entwässert Oligurie
12. I. 17	102,5	189	14,0	565	6,144	91,9	1400	12	0,935	13,1	0,25	3,5	0,756	2,499	
14. I.	115	213	15,3	700	0,125	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

wirkten eine Zunahme der $\overset{+}{U}$ -Ausscheidung und damit im Zusammenhang eine Senkung des Blut- $\overset{+}{U}$ beim Nierenkranken wie beim Gesunden. Der $\overset{+}{U}$ -Gehalt des Blutes nimmt also ab, wenn die Durchblutung der Niere vermehrt wird. Daß er auch ansteigt, wenn die Durchblutung vermindert wird, dafür sprechen die Beobachtungen, die wir bei Herzkranken und manchen Pneumoniekranken machen konnten, dafür sprechen ferner die in Tabelle 53 und 54 mitgeteilten Fälle. In Tabelle 55 teile ich nun die Befunde mit, die ich bei einem Nierenkranken zur Zeit stärkster Polyurie sowie zur Zeit von Normalurie feststellen konnte.

Fall Kott. kam wegen hochgradiger Ödeme und Atemnot in unsere Behandlung, er hatte früher viel an Gicht gelitten, sonst war anamnestisch nichts Wesentliches zu erheben, außer daß er Potator war. Beim Eintritt bestanden hochgradige Ödeme, namentlich an den unteren Extremitäten; an der Haut fanden sich Kratzeffekte; das Herz war stark nach links verbreitert, die Töne rein; Andeutung von Galopp-rhythmus, der Blutdruck betrug 140 mm Hg, die Urinmenge war gering, das spez. Gewicht war niedrig, im Urin fand sich Eiweiß und Zylinder; die Leber war derb, der Bauch aufgetrieben, es bestand Ascites. Auf Theocin und Digitalis erfolgte enorme Harnflut, die den Patienten in wenigen Tagen von seinen Ödemen befreite. Zur

Zeit dieser Diurese wurde das Blut untersucht und die Ambard'sche Zahl berechnet. Er schied damals bei einem Blut- \bar{U} von 106 mg % in 4 Litern Harn 10,9 g \bar{U} aus. Die Ambard'sche Zahl betrug damals 2,275, war also um das Zehnfache zu hoch. Es wurde daher die Diagnose auf eine wesentlich verkleinerte Niere gestellt. In der Folge nahm die Urinmenge ab, der Zustand wurde aber nicht besser, obwohl die Ödeme nicht wiederkehrten. Unter leicht urämischen Erscheinungen kam er am 14. I. 17 ad exitum.¹⁾ Ein Tag vor dem Exitus war das Blut wieder untersucht worden, es stellte sich heraus, daß der Blut- \bar{U} wesentlich zugenommen hatte; er war auf 189 mg % gestiegen. Der Wassergehalt des Blutes hatte abgenommen, war aber immer noch recht hoch. Der nächste Gedanke war: Patient hatte weiter Harnstoff retiniert, daher die Vermehrung des Blut- \bar{U} und die Verschlechterung des Befindens. Die Untersuchung des Urins ergab nun aber, daß die \bar{U} -Ausscheidung nicht geringer, sondern größer geworden war; die Wasserausscheidung war geringer geworden, infolgedessen hatte die \bar{U} -Konzentration des Urins erheblich zugenommen. Wäre die Arbeit der Niere im wesentlichen die der Konzentration, dann hätten wir das paradoxe Verhalten, daß trotz der Verschlechterung des Allgemeinbefindens (die am Tage darauf den Tod zur Folge hatte) die Niere besser funktioniert hätte, denn die Niveaudifferenz zwischen Blut- \bar{U} -Konzentration und Urin- \bar{U} -Konzentration war erheblich größer geworden. Obwohl also die Konzentrierfähigkeit der Niere für \bar{U} zugenommen hätte, hatte Patient \bar{U} retiniert, denn der Blut- \bar{U} war angestiegen. Man sieht, diese Erklärungsweise bringt viele Widersprüche mit sich.

Ich möchte den Fall folgendermaßen erklären: Unter Theocin hatte eine mächtige Zunahme der Durchblutungsgeschwindigkeit eingesetzt, die den \bar{U} -Gehalt des Blutes herabsetzte. Die bestehende erhebliche Hydrämie trug ihrerseits vielleicht auch zur Beschleunigung der Durchblutung bei, jedenfalls aber zu der enormen Wasserausscheidung. Da so das Wasserangebot sehr bedeutend war, war auch die Ausscheidung von Wasser sehr viel größer als die der festen Stoffe; daraus erklärt sich die niedrige \bar{U} -Konzentration des Urins. Nach Ausschwemmung der Ödeme wurde Theocin weggelassen. Nun nahm offenbar die Durchblutungsgeschwindigkeit ab. Infolgedessen war die Menge von Harnstoff,

1) Sektion: Hochgradige Schrumpfung beider Nieren, geringgradige Hydro-nephrose, Erweiterung der Ureteren, Balkenblase, Prostatahypertrophie: hämorrhagische Peritonitis. Schwerste Arteriosklerose.

die der Niere in der Zeiteinheit angeboten wurde, zunächst geringer, deshalb wurde weniger Harnstoff eliminiert; die Folge war, daß sich der Harnstoff im Blut (und offenbar in gleicher Weise im ganzen Körper) anhäufte. Mit dem Anstieg des Blut- \bar{U} stieg das Angebot von Harnstoff, daß die Niere in der Zeiteinheit erhielt, wieder an, die \bar{U} -Ausscheidung nahm deshalb zu, und als das Blut am 12. I. wieder untersucht wurde, da war die \bar{U} -Ausscheidung deutlich größer, eben weil der \bar{U} -Gehalt des Blutes vermehrt war.¹⁾ Die \bar{U} -Ausscheidung war aber nicht in dem Maße vermehrt, wie man aus der Zunahme des Blut- \bar{U} eigentlich annehmen müßte, und zwar deshalb, weil die Durchströmungsgeschwindigkeit geringer war als zur Zeit der Theocindiurese.

Wir kommen deshalb — Fall Kott. ist nur ein Paradigma für eine Beobachtung, die ich häufig zu machen Gelegenheit hatte — zu der Annahme, daß mit der Verlangsamung der Durchblutung der Niere der \bar{U} -Gehalt des Blutes ansteigt. Mit dem Ansteigen des Blut- \bar{U} aber steigt die \bar{U} -Ausscheidung.

Ist meine Betrachtungsweise richtig, daß unter sonst gleichen Verhältnissen die Höhe des Blut- \bar{U} in umgekehrtem Verhältnis steht zur Durchströmungsgeschwindigkeit bzw. zur Blutmenge, die in der Zeiteinheit die Niere passiert, dann muß bei Verkleinerung der Niere der Blut- \bar{U} ansteigen. Diese Frage ist einer experimentellen Prüfung zugänglich.

Einfluß der Verkleinerung des Nierenvolumens auf das Blut und die Ausscheidung. Tierversuche.

Vor mehreren Jahren habe ich, gemeinsam mit G. Boehm, einige Katzen operiert und die Funktion des Nierenrestes studiert.

Unsere Methodik war folgende: in einer Voroperation unterbanden wir an einer Niere eine der beiden Nierenarterien. Die Katzenniere wird — wie die menschliche — von 2 Arterienästen versorgt, von denen jeder je eine Nierenhälfte nahezu ausschließlich speist. Anastomosen finden sich nur in ganz geringem Maße an der Berührungslinie. Unterbindet man einen Arterienast, so geht die ganze von dieser Arterie versorgte

1) Es sei hier an die Beobachtung von Massary und Pasteur (95) erinnert, welche in einem Fall bei völlig ausreichender N-Elimination ein sehr erhebliches Ansteigen des RN feststellen konnten.

Nierenhälfte zugrunde. Tötet man das Tier relativ früh (8—10 Tage nach der Operation), so findet man die von der unterbundenen Arterie versorgte Nierenhälfte nekrotisch, gelb verfärbt und gequollen. Es hat den Anschein, als ob mehr als die Hälfte der Niere zugrunde gegangen sei. Mikroskopisch findet man die Struktur des Gewebes verwaschen, die Kerne färben sich nicht mehr. Tötet man das Tier aber erst längere Zeit nach der Operation (6 Wochen und später), so findet man die operierte Nierenhälfte stark geschrumpft. Infolge der starken Schrumpfung der operierten Hälfte scheint nun die gesund gebliebene größer zu sein.

Einige Wochen nach dieser ersten Operation wurde die andere, nicht operierte Niere, entfernt. Das Tier hatte also nunmehr nur noch den 4. Teil der normalerweise vorhandenen Nierensubstanz. In Tabelle 56 gebe ich einen solchen Versuch wieder. Einen weiteren Versuch, der genau wie der hier mitgeteilte verlief, lasse ich mit Rücksicht auf den Raum unberücksichtigt.

Wie Tabelle 56 zeigt, war dieser kleine Nierenrest durchaus imstande, nicht nur absolut soviel Stickstoff zu eliminieren, daß das N-Gleichgewicht erhalten blieb, sondern er war auch imstande, einen recht erheblich konzentrierten Harn zu leisten. Von Polyurie und Hypostenurie konnte jedenfalls nicht die Rede sein (wie sie von Päßler u. Heineke (96) beschrieben wurde; vgl. auch Bradford's Versuche). Zulagen wurden etwas verlangsamt, aber quantitativ vollständig eliminiert.

In Tabelle 57 gebe ich zum Vergleich einen entsprechenden Versuch bei einer normalen Katze. Abgesehen von dem größeren N-Umsatz, der darauf zurückzuführen ist, daß das normale Tier viel größer war und viel mehr fraß, läßt sich ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Versuchen nicht feststellen, es sei denn, daß das normale Tier die \bar{U} -Zulage in kürzerer Zeit eliminierte.

Beide Tiere wurden durch Entbluten getötet. Die Untersuchung des Blutes ergab eine sehr erhebliche Zunahme des Rest-N- und des \bar{U} -Gehaltes im Blut des operierten Tieres (Tabelle 58).

Dieser Versuch bestätigt durchaus das, was früher gesagt wurde: nimmt die Blutmenge, die in der Zeiteinheit die Niere passiert, ab, so sinkt zunächst die \bar{U} -Ausscheidung. Die Folge davon ist, daß der \bar{U} -Gehalt des Blutes ansteigt, und diese Vermehrung des Blut- \bar{U} hat ihrerseits eine Zunahme der Ausscheidung zur Folge.

Zur Vervollständigung seien in Tabelle 59 noch die Blutbefunde einiger Fälle mitgeteilt, bei denen eine Niere wegen

Tabelle 56.
Katze C (eine Niere exstirpiert, die andere Niere zur Hälfte zerstört) Körpergewicht 2,2 kg.

Datum	Urin- menge	spez. Gewicht	N		NaCl		Nahrung		N-Gehalt der Nahrung	Wasser- zufuhr	Bemerkung
			%	g	%	g	Milch	Fleisch			
7./8. VII	170	1023	2,01	3,417	0,39	0,663	200	50	2,77	—	Vortag
8./9.	6	6	—	—	—	—	6	6	—	6	8. VII. 2. Opera- tion, Entfernung der gesunden Niere
9./10.	82	35	2,85	2,337	0,33	0,270	130	—	0,67	6	
10./11.	51	42	3,75	1,91	0,35	0,180	100	—	0,52	6	
11./12.	4	—	—	—	—	—	50	—	0,26	—	
12./13.	46	45	3,88	1,785	0,49	0,225	60	—	0,3	—	
13./14.	68	33	3,31	2,251	0,28	0,19	50	50	1,99	—	
14./15.	34	37	3,59	1,221	0,37	0,126	30	50	1,89	—	
15./16.	39	36	—	—	—	—	20	10	0,45	—	
16./17.	63	41	2,57	1,62	0,245	0,154	150	25	1,65	—	
17./18.	232	20	2,24	5,197	—	—	150	25	6,33	—	
18./19.	153	26	2,00	3,06	—	—	150	25	1,65	—	
19./20.	148	32	2,38	3,52	—	—	150	50	2,51	—	
22./23.	106	31	2,53	2,68	—	—	200	40	2,43	—	
23./24.	199	20	1,06	2,11	0,29	0,307	200	40	2,43	—	
24./25.	92	42	2,42	2,23	1,357	2,700	200	40	2,43	—	+ U-Zulage 10 g
25./26.	79	34	3,496	2,76	0,73	0,672	200	6	1,04	—	NaCl-Zulage 3 g
26./27.	60	37	3,57	2,142	0,30	0,237	6	50	1,73	6	Durst
27./28.	87	39	3,09	2,688	—	—	6	70	2,43	6	"
28./29.	76	31	2,49	1,892	—	—	200	60	3,12	65	
29./30.	103	30	2,44	2,513	—	—	200	27	1,98	—	

Tabelle 57.
Katze K (normal). Körpergewicht 3,6 kg.

Datum	Urin- menge	spez. Gewicht	N		NaCl		Nahrung			Bemerkung	
			%	g	%	g	Milch	Fleisch	Wasser		N
28./29. VIII.	155	31	2,60	4,03	0,245	0,37	300	80	ø	4,33	
29./30.	98	41	3,72	3,64	0,365	0,357	"	"	"	"	
30./31.	250	31	3,10	7,75	0,31	0,77	"	70	"	8,67	+ U-Zulage 10 g
31. I. IX.	250	31	2,00	5,0	0,26	0,65	"	80	"	4,33	
1./2.	210	29	1,925	4,04	0,29	0,609	"	"	"	"	
2./3.	250	30	1,91	4,77	0,29	0,72	"	"	"	"	
3./4.	210	29	2,26	4,74	0,29	0,609	"	"	"	"	
4./5.	240	28	1,75	4,20	0,25	0,600	"	"	"	"	
5./6.	265	28	1,75	4,63	0,23	0,609	"	"	"	"	
6./7.	275	33	1,29	3,54	0,90	2,47	"	"	"	"	NaCl-Zulage 3 g
7./8.	275	25	1,58	4,34	0,40	1,10	"	"	"	"	
8./9.	225	27	1,75	3,93	0,26	0,58	"	"	"	"	
9./10.	200	38	1,92	3,84	0,29	0,58	"	"	"	"	
10./11.	100	49	5,18	5,18	0,49	0,49	ø	180	"	6,25	Durst
11./12.	98	58	6,76	6,62	0,54	0,53	ø	180	"	6,25	"
12./13.	110	59	6,93	7,62	0,58	0,63	100	180	"	6,76	
13./14.	90	58	6,68	6,01	0,57	0,51	"	"	"	6,76	
14./15.	125	61	5,82	7,27	2,12	2,65	"	"	"	6,76	NaCl-Zulage 3 g

Tabelle 58.

Katze	Urin am Tag vor dem Tode				Blutserum				N- Zufuhr	Nahrung			
	Menge	spez. Gew.	N %	U %	NaCl %	U mg %	RN mg %	nicht + UN mg %					
K	320	15	0,49	0,86	2,75	0,74	2,36	26	23	10,9	645	1,72	300 Milch, Gemilse
U	120	23	2,45	—	—	0,50	0,60	143	90	13,1	—	3,12	200 Milch, 60 Fleisch

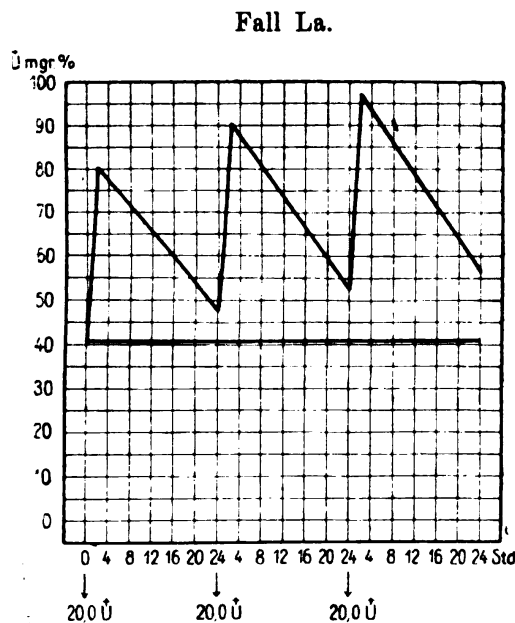
Wenn auch der N-Umsatz beim normalen Tier am Tag vor dem Tode geringer war (aus äußeren Gründen konnte dem Tier kein Fleisch mehr gereicht werden), und infolgedessen ein niedrigerer U-Gehalt des Blutes begrifflich ist, so ist doch die Differenz zwischen beiden Tieren so groß, daß sie unmöglich aus der Nahrungszufuhr allein erklärt werden kann. Das normale Tier hatte kurz vor dem Tode eine sehr NaCl-reiche Nahrung bekommen; daraus erklärt sich die wesentliche Differenz in der NaCl-Elimination.

Tabelle 59.
Einseitig Nephrektomierte.

Fall	Blutserum			Urin		Körpergewicht	U-Bht $\frac{M}{G} \sqrt{C}$	Bemerkung
	RN mg %	U mg %	nicht NaCl mg %	Menge	U %			
La.	32,3	42	12,7	1880	1,08	20,304	0,409	Nephrektomie wegen Pyelitis Hypernephrom Hypernephrom vor der Operation Hypernephrom nach der Operation
Oberm. Brug.	31	39	12,7	1600	1,14	18,24	0,378	
"	—	34	—	—	—	—	—	
"	—	39	—	2064	1,15	23,786	0,353	

Krankheit herausgenommen war. Sämtliche Fälle weisen Werte für Harnstoff und Rest-N des Blutes auf, die an der oberen Grenze der Norm sind, obwohl die Diät in allen Fällen eher N-arm war. Alle Fälle waren im N-Gleichgewicht. Ähnliche Blutbefunde hatte auch Hohlweg bei einseitig Nephrektomierten.

In Kurve 13 gebe ich den Einfluß wiederholter \ddot{U} -Gaben auf das Blut eines Patienten, der nur mehr eine Niere besaß, wieder. Während beim Normalen das Ausgangsniveau des Blut- \ddot{U} bei gleicher Versuchsanordnung nicht in die Höhe gesetzt werden



Kurve 13.

konnte, sehen wir hier ein langsames Ansteigen des Ausgangsniveaus in der Art, wie es beim Nierenkranken (Schrumpfniere) oben beschrieben worden ist.

Ich komme daher zu dem Schlusse: Die Erhöhung des \ddot{U} -Gehaltes des Blutes beweist nicht, daß die \ddot{U} -Ausscheidung ungenügend sei. Die Erhöhung kann auch dadurch bedingt sein, daß das Blutvolumen, das in der Zeiteinheit die Niere passiert, kleiner ist als in der Norm. Das Blutvolumen nimmt ab, wenn die Durchblutungsgeschwindigkeit ab-

nimmt; hochgradige Abnahme des Blutvolumens, die sich durch sehr starke Vermehrung des Blut- \ddot{U} kundgibt, kommt aber wohl nur vor, wenn die Gesamtkapazität der Nierengefäße sehr erheblich reduziert ist.

In solchen Fällen wirkt die automatisch sich regulierende Erhöhung des Blut- \ddot{U} m. E. kompensatorisch; durch die Zunahme der \ddot{U} -Konzentration des Blutes wird erreicht, daß der Niere so viel Harnstoff zugeführt wird, wie notwendig ist, damit eine das N-Gleichgewicht gewährleistende Ausscheidung erfolgen kann. Nur so erklärt sich, daß in nicht seltenen Fällen trotz sehr beträchtlicher \ddot{U} -Ausscheidung der \ddot{U} -Gehalt des Blutes oft bedeutend vermehrt sein kann.

Tabelle 60.
Fall Herm.

Dat.	Urin				Serum			Kost		Körpergewicht	Bemerkungen	R-K
	Menge	spez. Gew.	+ U		Nicht-U-N	Wasser	N-Gehalt	Kalorien				
			%	g					mg %			
7./8.	220	07	—	—	—	—	—	—	—	75		
8./9.	2010	07	0,705	14,17	0,30	6,03	—	1200	6,125	75,8		
9./10.	3240	07	0,825	26,74	0,331	10,734	16	1200	6,125	76,4		vom 9. II. Dauerkatheter
10./11.	2760	08	0,86	23,74	0,39	10,764	—	1200	6,125	74,0		
11./12.	3220	08	0,86	27,69	0,39	12,558	—	1525	7,35	71,3		
12./13.	3300	09	0,91	30,03	0,38	12,54	—	1650	8,575	70,0		
13./14.	3320	09	0,97	32,20	0,38	12,61	19	1250	8,35	68,2		
14./15.	3270	10	0,96	31,37	—	—	—	1075	6,02	66,7		
15./16.	4100	08	1,02	41,82	0,35	14,35	—	645	3,32	65,0		0,3 Theocin
16./17.	4520	07	0,89	40,23	0,21	9,49	—	1130	6,53	61,8		
17./18.	3850	07	0,99	38,11	0,23	8,85	—	800	3,29	59,0		
18./19.	2600	05	1,08	28,08	—	—	—	930	5,42	57,7		
Summe				334,18				67,230 = 143,65 g U				† U-Bilanz — 190,53 g
19./20.	2800	06	1,07	29,96	—	—	—	1525	6,05	57,4		
20./21.	2865	07	1,00	28,65	—	—	—	160	0,41	56,6		
21./22.	2720	09	1,26	34,27	0,19	5,17	—	450	3,26	55,0		
22./23.	2350	08	1,44	33,84	—	—	—	290	1,35	53,5		
23./24.	1795	11	1,62	29,04	0,21	3,77	90,08	450	4,70	51,7		
24./25.	1445	09	1,76	25,43	0,10	1,44	—	570	5,13	50,9		
25./26.	1940	11	1,68	32,59	0,11	2,13	—	730	5,85	—		
26./27.	694	14	1,35	9,37	0,12	0,83	—	790	7,15	—		
27.							18	—	—			Liquor p. m.

Besonders instruktiv zeigt diese Verhältnisse folgender Fall, der auch in anderen Beziehungen von Interesse sein dürfte:

Fall H., ein 66 Jahre alter Mann, kam wegen schwerer Ödeme in unsere Behandlung. Aus seiner Vorgeschichte ist bemerkenswert, daß er seit einer im Jahre 1890 durchgemachten schweren, mit Ödemen verlaufenden Erkrankung körperlich zwar dauernd wohl, geistig aber nie wieder leistungsfähig gewesen ist. Er war nicht imstande, sich etwas zu merken, zu rechnen, einen Brief zu schreiben, mit Geld umzugehen usw. und mußte dauernd von seiner Frau gehütet und gepflegt werden. In den letzten Jahren war er als Diener in einem Museum beschäftigt, wo keine großen Anforderungen an ihn gestellt wurden. Diesen Dienst hat er bis 5 Tage vor seinem Krankenseintritt verrichtet. Seit einem halben Jahr klagt er über Beschwerden beim Wasserlassen. Er leidet beständig an Harndrang, kann aber nur wenige Tropfen Urin auf einmal lassen. Bei der Aufnahme war Patient leicht benommen, schlief viel, ließ sich aber leicht wecken. Erlebnisse aus seiner Jugend und früheren Vergangenheit erzählte er richtig, dagegen erwies er sich als nicht orientiert über die Ereignisse der letzten Zeit. Nach Angabe der Frau war aber der geistige Zustand des Patienten zur Zeit der Aufnahme ins Krankenhaus nicht wesentlich anders als in der ganzen Zeit seit 1890. Bei der Untersuchung fanden sich schwere Ödeme des ganzen Körpers, etwas Ascites, ein kleines Transsudat in der linken Pleurahöhle. Das Herz war etwas nach rechts verbreitert, die Töne rein, der Puls hart, etwas unregelmäßig, von mittlerer Frequenz, der Blutdruck betrug 190/90. Die Blase war gefüllt bis zum Nabel; die Prostata war sehr stark vergrößert, hart und höckerig. Spontan konnte nur wenig Urin gelassen werden, der Urin war trüb, hell, spez. Gewicht 1005. Er enthielt etwas Albumen, im Sediment fanden sich Leukocyten. Die Untersuchung des Blutes ergab:

\bar{U} 420 mg $\frac{0}{10}$	NaCl 640 mg $\frac{0}{10}$
RN 212 mg $\frac{0}{10}$	Wasser 91,3 $\frac{0}{10}$
Nicht- \bar{U} -N 16 mg $\frac{0}{10}$	Albumen 6,425 $\frac{0}{10}$

In Tabelle 60 gebe ich die Werte wieder, die bei den Blut- und Urinuntersuchungen in längerer Beobachtungsdauer gefunden wurden.

Vom 9. II. an wurde nun Patient dauernd katheterisiert in der Weise, daß größere Ansammlungen von Urin in der Blase verhindert wurden. Bis zum Beginn des Katheterisierens war das Körpergewicht trotz Digitalis und Theocin weiter angestiegen; vom Moment des Katheterisierens an nahm das Körpergewicht ständig ab. Im Laufe der folgenden Tage schwemmte Pat. nun enorme Mengen von Wasser, Harnstoff und Kochsalz aus. Gleichzeitig sank der \bar{U} -Gehalt des Blutes langsam ab. In der Zeit vom 9.—18. II. nahm das Körpergewicht um 18,7 kg ab. Patient

schied dabei 190 g $\overset{+}{U}$ mehr aus, als er aufgenommen hatte,¹⁾ gleichzeitig sank aber sein Blut- $\overset{+}{U}$ nur von 420 mg % auf 234 mg %. Obwohl Patient mehr als doppelt so viel Harnstoff ausschied als er aufnahm, war sein Blut- $\overset{+}{U}$ am Ende der Beobachtungsperiode noch 234 mg %, d. h. fast 10 mal so hoch wie beim Normalen.

Es ergibt sich nun folgende Rechnung:

Im ganzen wurden ausgeschwemmt	190,02 g $\overset{+}{U}$
Davon fallen auf 18,7 l Ödem (bei 420 mg % $\overset{+}{U}$)	78,54 g $\overset{+}{U}$
Aus Blut und Geweben stammen daher	111,48 g $\overset{+}{U}$

Der $\overset{+}{U}$ -Gehalt des Blutes hatte um 186 mg % abgenommen. War der $\overset{+}{U}$ -Gehalt der Gewebe ungefähr gleich hoch wie der des Blutes, und hatte der $\overset{+}{U}$ -Gehalt der Gewebe in nämlichem Umfang abgenommen, dann mußte — unter Berücksichtigung des mutmaßlichen Skelettgewichtes (ca. 11 kg) — eine Ausschwemmung von 86,8 g Harnstoff ($1,86 \times 46,7$) erwartet werden; tatsächlich wurden 111,5 g Harnstoff ausgeschwemmt. Diese Mehrausscheidung erklärt sich, wenn man die ungenügende Nahrung in Berücksichtigung zieht. Die $\overset{+}{U}$ -Ausscheidung umfaßte eben nicht nur den retinierten und den aus der Nahrung gebildeten Harnstoff, sondern offenbar auch Harnstoff, der auf den Zerfall von Körper-eiweiß zurückzuführen ist.

Die Beobachtungen bei Fall Herm. bestätigen also die Annahme, daß retinierter $\overset{+}{U}$ sich in ungefähr gleicher Weise auf den ganzen Körper verteilt.

Vom 19. II. an wurde die Nahrungsaufnahme, die vorher schon unzureichend war, ganz ungenügend; die N-Zufuhr und namentlich der Kaloriengehalt der Nahrung wurden minimal. Trotzdem blieb die $\overset{+}{U}$ -Ausscheidung hoch. Daß es sich nun aber nicht mehr um Ausschwemmung von retiniertem $\overset{+}{U}$ gehandelt haben kann, beweist der Blut- $\overset{+}{U}$, der in der Zeit vom 19.—22. II. nicht weiter abge-

1) In der Bilanz ist die gesamte N-Zufuhr des Vergleiches wegen auf Harnstoff berechnet; die Zufuhr ist also etwas zu hoch angenommen, und die $\overset{+}{U}$ -Ausschwemmung ist demnach eher noch größer gewesen als hier in Rechnung gesetzt ist.

nommen hat. Es muß also wohl soviel \bar{U} gebildet worden sein, wie ausgeschieden wurde. In diesem Sinne befand sich Patient offenbar im \bar{U} -Gleichgewicht, d. h. er schied soviel Harnstoff aus, wie durch Zufuhr von außen bzw. durch Eiweißzerfall entstanden war. Da Patient bei einem Blut- \bar{U} von 231 mg % im \bar{U} -Gleichgewicht war, mußte — und die Richtigkeit dieses Schlusses wurde durch die Sektion später bestätigt — die Niere wesentlich verkleinert, d. h. geschrumpft sein; trotz offenbar beschleunigter Durchblutungsgeschwindigkeit (Abnahme des Wassergehaltes des Blutes bei großen Urinmengen) war die in der Zeiteinheit die Niere passierende Blutmenge im Vergleich zum Normalen so gering, daß für eine \bar{U} -Ausscheidung von ca. 30 g pro Tag ein Blut- \bar{U} von 231 mg % notwendig war.

Am 27. II. trat unter schwerer Kachexie Exitus letalis ein.¹⁾ Fast bis zum letzten Augenblick war Patient ziemlich klar (d. h. das oben skizzierte psychische Bild änderte sich nicht); eigentlich urämische Erscheinungen wurden nicht beobachtet. Die Nahrungsaufnahme war während der ganzen letzten Tage minimal, dagegen litt Patient unter großem Durst. Schon vor dem 18. II. war Patient ödemfrei gewesen, ja an Stelle der ödematösen Durchtränkung war eine Wasserarmut der Gewebe getreten (verminderter Turgor, schlaffe trockene Haut, trockene Schleimhäute usw.); der Wassergehalt des Blutserums war geringer geworden, die Serummenge hatte abgenommen (Anstieg des Hämoglobingehaltes). Parallel mit dem Wasserverlust ging ein schwerer Kräfteverfall; Patient nahm rapid an Gewicht ab. Gegen Ende seines Lebens wurde die Urinmenge geringer (Abnahme der Durchblutungsgeschwindigkeit?), und gleichzeitig stieg der \bar{U} -Gehalt des Blutes wieder auf 400 mg % an, obwohl die \bar{U} -Ausscheidung, abgesehen vom letzten Tag, nicht wesentlich geringer geworden war. Parallel mit dem \bar{U} -Gehalt des Blutes ging der \bar{U} -Gehalt des Liquors.

Eigentümlich war das Verhalten des NaCl-Gehaltes des Serums und der NaCl-Ausscheidung. Die Ödeme waren offenbar — entsprechend dem weiter oben mitgeteilten Gedankengang — dadurch entstanden, daß die Ausscheidung durch die Nieren gleich Null wurde. Extrarenale Faktoren dürften hier primär kaum eine

1) Die Sektion ergab: Prostatahypertrophie, Balkenblase. Erweiterung der Ureteren und des Nierenbeckens, Pyelitis und Pyelonephritis, Schrumpfniere, ferner — und das ist mit Rücksicht auf das psychische Verhalten des Pat. von Wichtigkeit — hochgradige Atrophie der Hirnwindungen beider Stirnlappen.

Rolle gespielt haben. Durch ein Hindernis im Abfluß des Urins war eine Harnstauung aufgetreten, die schließlich einer absoluten Sperre fast gleichkam. Wasser-, Kochsalz- und Harnstoffgehalt des Blutes (und der Gewebe) hatten zugenommen, und mit zunehmender Erschwerung der Urinentleerung traten wachsende Ödeme zunächst vorwiegend an den abhängigen Körperteilen und später allgemein auf. Mit Beseitigung des Hindernisses schwanden die Ödeme sofort. Trotzdem kam es nicht zu einer eigentlichen NaCl-Ausschwemmung. Der NaCl-Gehalt des Blutes nahm zunächst etwas ab, später stieg er aber wieder an und stieg schließlich auf die enorme Höhe von 730 mg %; ein NaCl-Gehalt des Serums, wie ich ihn auch bei schwersten hydropischen Nephropathien noch nicht gesehen habe. Trotzdem traten keine Ödeme mehr auf, offenbar, weil dem Körper kein Wasser zur Verfügung stand. Der NaCl-Gehalt des Serums stieg an, weil die NaCl-Ausscheidung mit der Wasserausscheidung offenbar nicht Schritt hielt, obwohl die NaCl-Zufuhr äußerst gering war. Ähnliche Anstiege des Serum-NaCl auf enorme Werte hat Veil (56) mitgeteilt bei schweren Störungen im Wasserhaushalt des Körpers. Auch Fr. Müller (97) hat vor kurzem über einen ganz analogen Fall von Erschwerung des Urinabflusses (bei Harnröhenstriktur) berichtet, bei welchem Neubauer im Serum — ebenfalls kurz vor dem Tode — einen NaCl-Wert von 830 mg % gefunden hatte.

Da bei meinem Fall die NaCl-Ausscheidung trotz des enorm hohen NaCl-Gehaltes des Blutes nur sehr ungenügend war, mußte angenommen werden, daß die NaCl-Ausscheidung durch die Nieren gestört war. Dem entsprach der Obduktionsbefund. Bei den stark geschrumpften Nieren fand sich im histologischen Bild neben ziemlich ausgedehnter Verödung der Glomeruli eine ausgesprochene Verfettung der Tubuli contorti, ferner mangelhafte Kernfärbung in zahlreichen Tubuli.

Der Fall ist auch in anderer Beziehung von Interesse. Daß die Niere bei Behinderung des Urinabflusses offenbar nicht imstande ist, \bar{U} , NaCl und andere Stoffe über ein gewisses Maß hinaus zu eliminieren, während die Wasserausscheidung noch bedeutend sein kann, ist bekannt. Ich erinnere nur an den dünnen Inhalt hydronephrotischer Säcke, an die bekannte Polyurie und Hyposthenurie, die Pfaundler (98) bei seinen Tierversuchen mit Erschwerung des Urinabflusses erhielt, und die auch klinisch an Fällen mit Erschwerung des Harnabflusses (Prostatahypertrophie) festgestellt

wurde (Steyerer (99), Veil). Guyon und Albarran (100) beobachteten im Tierexperiment dabei starke Erhöhung des Blut- \bar{U} .

Es ergibt sich nun die Frage, ob diese Beobachtungen wirklich zu dem Schluß zwingen, der vielfach gezogen wird, daß die Niere unter den gegebenen Bedingungen ihre Fähigkeit zu konzentrieren verloren habe. Fall Herm. zeigte gegen Ende seines Lebens jedenfalls eine wesentlich bessere „Konzentrierfähigkeit“, obwohl es ihm schlechter ging. Ist nicht die Produktion eines dünnen Harns vielleicht auch hier darauf zurückzuführen, daß zuviel Wasser eliminiert wird, daß Wasser vielleicht noch ganz gut, event. sogar vermehrt durchtritt, während Harnstoff und Kochsalz und vielleicht noch andere Stoffe ungenügend ausgeschieden werden? Ist es vielleicht so, daß Harnstoff und Kochsalz nicht in eine Lösung hinein eliminiert werden können, die bereits eine gewisse Konzentration an diesen Stoffen aufweist, bzw. daß die Ausscheidung dieser Stoffe zur Voraussetzung hat, daß die bereits eliminierten Stoffe abfließen? Schwerer zu verstehen ist dagegen die Fähigkeit der Niere, Wasser sogar in vermehrtem Maße gegen ein Hindernis zu eliminieren. Wie die bei solchen Fällen beobachtete Polyurie zustande kommt, ist noch gänzlich ungeklärt, vor allem ist nicht bekannt, wie sich in solchen Fällen die Zirkulation der Niere gestaltet. Daß die Ursache der vermehrten Wasserausscheidung renaler Natur sein muß, daß sie jedenfalls nicht auf einem vermehrten prozentualen Wassergehalt des Blutes beruht, beweisen die von Veil mitgeteilten Fälle, die sämtlich eine Verminderung des Wassergehaltes des Blutes aufwiesen (Folge der vermehrten Wasserausscheidung); dafür spricht auch mein Fall, bei dem zur Zeit, als die Urinabsonderung fast ganz sistierte, der Wassergehalt des Blutes zwar vermehrt war, bei dem aber mit Einsetzen der Polyurie der Wassergehalt des Blutes abnahm. Daß vom Nierenbecken aus auf nervösem Wege die Durchblutung der Niere beeinflußt werden kann, ist bekannt (reflektorische Anurie bei eingeklemmten Steinen usw.); ob auch in den hier besprochenen Fällen Änderungen in der Durchblutung der Niere für die Polyurie verantwortlich gemacht werden müssen, muß Aufgabe weiterer Untersuchungen sein.

Zusammenfassung.

Sowohl beim Normalen wie beim Nierenkranken ist der Harnstoffgehalt des Blutes abhängig von der Zufuhr; durch Vermehrung der Stickstoffzufuhr kann

er in die Höhe gesetzt, durch Verminderung der Zufuhr kann er gesenkt werden. \ddot{U} -Gaben setzen den Blut- \ddot{U} sehr rasch und recht beträchtlich in die Höhe; nach einmaliger Gabe von 20 gr \ddot{U} per os steigt der Blut- \ddot{U} bei Normalen um etwa 30—50 mg % an und senkt sich dann in charakteristischer Kurve innerhalb 24 Stunden wieder nahe zum Ausgangsniveau, ohne dieses aber ganz zu erreichen; in der Regel findet sich 24 Stunden nach \ddot{U} -Gabe noch eine geringe Vermehrung (4—5 mg %) des Blut- \ddot{U} und dementsprechend wird die \ddot{U} -Zulage in der Regel erst am 2. Tage vollständig eliminiert. Gibt man nur 10 gr \ddot{U} , dann wird diese Zulage quantitativ in einem Tage eliminiert, und der Blut- \ddot{U} erweist sich 24 Stunden nach der \ddot{U} -Gabe als nicht mehr erhöht. Beim Nierenkranken mit Störung der \ddot{U} -Ausscheidung steigt der Blut- \ddot{U} nach \ddot{U} -Zulage in der Regel viel stärker an und senkt sich viel langsamer zum Ausgangsniveau, das er in der Regel erst nach mehreren Tagen (5, 6, 7 Tage) wieder erreicht. Auch bei den \ddot{U} -Ausscheidungsstörungen, bei denen der \ddot{U} -Gehalt des Blutes nicht wesentlich erhöht ist, sondern sich etwa an der oberen Grenze der Norm findet, zeigt die \ddot{U} -Kurve des Blutes nach \ddot{U} -Zulage den für Nierenkranke mit \ddot{U} -Ausscheidungsstörung charakteristischen Verlauf, d. h. sie senkt sich erst nach Tagen zum Ausgangsniveau. Ist der Blut- \ddot{U} 24 Stunden nach \ddot{U} -Zulage noch wesentlich erhöht, so ist die \ddot{U} -Ausscheidung gestört. Gibt man 24 Stunden nach der ersten \ddot{U} -Zulage eine zweite \ddot{U} -Zulage von 20 g, so wird diese beim Normalen quantitativ in 24 Stunden eliminiert. Die Blut- \ddot{U} -Kurve erreicht am Ende des 2. Tages das Ausgangsniveau, das sie vor der 2. \ddot{U} -Gabe hatte, m. a. W. es gelingt beim Normalen nicht, das Ausgangsniveau des Blut- \ddot{U} durch wiederholte \ddot{U} -Gaben (von 20 g) in die Höhe zu setzen. Anders beim Nierenkranken mit Ausscheidungsstörung. Hier steigt der Blut- \ddot{U} treppenförmig in die Höhe; es gelang durch (in 24stündigen Perioden) wiederholte \ddot{U} -Gaben den Blut- \ddot{U} zu solchen Werten (370 mg % \ddot{U}) hinaufzutreiben, wie sie sonst nur bei schwer Urämischen kurz vor dem Tode beobachtet werden. Trotz dieser enormen Höhe des Blut- \ddot{U}

war das Allgemeinbefinden dieser Patienten nicht im geringsten gestört. Ein kausaler Zusammenhang der Erhöhung des Blut- \bar{U}^+ mit urämischen Erscheinungen muß daher abgelehnt werden. Die nämliche Schlußfolgerung ergibt sich auch aus zahlreichen Beobachtungen bei Nierenkranken, die eine Kongruenz im Verhalten des Blut- \bar{U} und dem Allgemeinbefinden durchaus vermissen ließen (Absinken des Blut- \bar{U}^+ trotz Verschlimmerung des Allgemeinzustandes oder umgekehrt Besserung des Zustandes und gleichzeitiger Anstieg des Blut- \bar{U}).

Bei gleichbleibender N-Zufuhr ist die Höhe des Blut- \bar{U}^+ abhängig von der \bar{U} -Ausscheidung. Die \bar{U} -Ausscheidung ist ihrerseits — wie sich dies in der Ambard'schen Formel ausdrückt — abhängig von der Höhe des Blut- \bar{U}^+ ; sie ist aber nicht nur von dieser abhängig. Mittel, die die Durchblutung der Niere vermehren, führen zu einer vermehrten Ausscheidung von Harnstoff und gleichzeitig, bzw. infolge der vermehrten \bar{U} -Ausscheidung, zu einer Senkung des Blut- \bar{U}^+ . Die \bar{U} -Ausscheidung scheint danach abhängig zu sein 1. von der Höhe des Blut- \bar{U}^+ und 2. von der die Niere in der Zeiteinheit durchströmenden Blutmenge; d. h. mit anderen Worten: die \bar{U} -Ausscheidung ist abhängig von der absoluten \bar{U} -Menge, die der Niere in der Zeiteinheit angeboten wird. Nimmt die Blutmenge, die die Niere in der Zeiteinheit durchströmt, ab — sei es, daß die Durchblutung verlangsamt wird, sei es, daß das Gesamtvolumen der Nierengefäße verkleinert wird, — so steigt der Blut- \bar{U}^+ an; die \bar{U} -Ausscheidung kann dabei unverändert bleiben, ja sogar zunehmen. So hatte im Tierexperiment eine wesentliche Verkleinerung der Nieren (bis auf ein Viertel der ursprünglichen Nierensubstanz) einen sehr erheblichen Anstieg des Blut- \bar{U}^+ zur Folge, ohne daß die \bar{U} -Ausscheidung geringer wurde; das Tier blieb im N-Gleichgewicht. Durch dieses Ansteigen des Blut- \bar{U}^+ wird es möglich, daß der Niere trotz geringerer Durchblutungsmenge in der Zeiteinheit die nämliche \bar{U} -Menge angeboten wird, und daß infolgedessen die \bar{U} -Ausscheidung nicht ab-

zunehmen braucht. Die Erhöhung des Blut- \bar{U} beweist also nicht, daß die \bar{U} -Ausscheidung ungenügend ist, sie braucht nur ein Zeichen zu sein dafür, daß die die Niere in der Zeiteinheit durchströmende Blutmenge geringer ist als in der Norm. Vermöge der sehr großen Diffusionsfähigkeit des \bar{U} ist der \bar{U} -Gehalt des gesamten Körpers ungefähr gleich dem des Blutes, wie Marshall gezeigt hat. Auch die hier mitgeteilten Versuche zwingen zu der Annahme, daß parallel mit dem Ansteigen und Absinken des Blut- \bar{U} der \bar{U} -Gehalt der Gewebe steigt und sinkt: das darf aber nicht so verstanden werden, als ob die absolute Höhe des \bar{U} -Gehaltes in allen Zellen und Säften die nämliche sei; die roten Blutkörperchen z. B. enthalten gesetzmäßig weniger Harnstoff als das Blutserum.

Während der \bar{U} -Gehalt des Blutes schon bei Normalen ziemlich großen Schwankungen unterworfen ist, erweist sich diejenige Fraktion des Rest-N, die nicht dem \bar{U} angehört, als wesentlich konstanter. Auch sie steigt aber, wie schon Hohlweg gezeigt hat, nach Eiweißzufuhr an; sie steigt früher an als der Blut- \bar{U} , senkt sich aber auch früher wieder zum Ausgangsniveau. Diese Zunahme des Nicht- \bar{U} -N nach Eiweißzufuhr dürfte nach den Untersuchungen von van Slyke auf einer Zunahme der Aminosäuren beruhen. Bei schwer Urämischen erwies sich nun der Nicht- \bar{U} -N als sehr erheblich vermehrt, während er bei der einfachen Nierenverkleinerung, bei der sich unter Umständen eine sehr bedeutende Vermehrung des Blut- \bar{U} findet, nicht nennenswert gesteigert ist. Welche Stoffe für diese im Urämieblut festzustellende Vermehrung des Nicht- \bar{U} -N verantwortlich zu machen sind, muß Aufgabe weiterer Untersuchungen sein. Es erscheint möglich, daß in der Nicht- \bar{U} -Fraktion des Rest-N toxische Substanzen enthalten sind, die vielleicht kausal mit der Urämie im Zusammenhang stehen.

Der NaCl-Gehalt des Blutserums ist ebenfalls von der Zufuhr abhängig. Nach NaCl-Zulage steigt er gesetzmäßig an, sinkt aber beim Normalen schon nach wenigen Stunden wieder ab und ist nach 24 Stunden wieder so hoch wie vor der Zulage. Vermehrung

des NaCl-Gehaltes des Serums führt zu einer Zunahme des Wassergehaltes des Serums. Bei NaCl-freier Kost nimmt der NaCl-Gehalt des Serums deutlich ab. Sinkt der NaCl-Gehalt des Serums unter eine gewisse Grenze, so wird so gut wie kein NaCl ausgeschieden. Typisch dafür ist das Verhalten des NaCl des Blutserums bei der Pneumonie, bei der — wenn sie zu einer NaCl-Retention führt — der NaCl-Gehalt des Serums ganz abnorm niedrig ist; die NaCl-Retention bei der Pneumonie ist also nicht renaler Natur; NaCl-Zulagen werden von Pneumoniekranken deshalb nicht ausgeschieden, weil der NaCl-Spiegel des Blutes keine genügende Zunahme erfährt. Bei einem Fall von Lungenödem aus kardialer Ursache sanken unmittelbar nach Beginn des Lungenödems sowohl NaCl- wie Wassergehalt des Blutes sehr stark ab; es erscheint nicht unwahrscheinlich, daß in Analogie zu diesem Fall die Senkung des Blut-NaCl bei der Pneumonie auf die Abgabe von Wasser und NaCl in die Lungenalveolen zurückzuführen ist, besonders da ein neuer pneumonischer Schub den NaCl-Gehalt des Blutes in der Regel noch stärker zum Sinken bringt. Da das pneumonische Exsudat ja seine Bausteine dem Blut entnimmt, so muß das im Blut festzustellen sein, wenn der Verlust nicht ersetzt wird, um so mehr als der NaCl-Gehalt der Gesamtblutmenge ja nur etwa 20 g beträgt, ein Verlust von wenigen Gramm sich also prozentual schon deutlich bemerkbar machen muß. Auch der Wassergehalt und der Eiweißgehalt des Blutes sind bei der Pneumonie in der Regel herabgesetzt; die Abnahme des Wassergehaltes äußert sich in einer Abnahme der Serummenge bzw. in einem Anstieg des Hämoglobingehaltes des Blutes, die Abnahme des Eiweißgehaltes ergibt sich daraus, daß der Wassergehalt der reduzierten Serummenge meist nicht vermindert, sondern eher erhöht ist. Nach der Krise steigt der NaCl-Gehalt des Blutserums wieder an, und der Wassergehalt des Blutes nimmt, wie das Absinken des Hämoglobingehaltes beweist, ebenfalls wieder zu.

Bei hydropischen Nierenkranken mit Störung der NaCl-Ausscheidung ist der NaCl-Gehalt des Serums meist sehr deutlich vermehrt; die NaCl-Ausscheidung kann dabei minimal sein. Daraus ergibt sich mit zwingender Logik, daß in solchen Fällen die Niere unfähig ist, NaCl in ausreichendem Maße zu eliminieren. Bei kardialen Ödemen und bei den durch Medikation von NaHCO_3 hervorgerufenen Ödemen

ist der NaCl-Gehalt des Serums zur Zeit der Ödem-
bildung eher zu niedrig als zu hoch (Senkung des NaCl-
Spiegels des Blutes infolge des Abflusses von NaCl in die sich
bildenden Ödeme).

Zwischen dem NaCl-Gehalt des Serums und dem
des Ödems findet sich gesetzmäßig eine oft erheb-
liche Niveaudifferenz. Diese Niveaudifferenz scheint
abhängig vom Eiweißgehalt der verglichenen Flüssig-
keiten zu sein; berechnet man unter Berücksichtigung des
Trockenrückstandes der beiden Flüssigkeiten den NaCl-Gehalt des
Blutwassers und des Ödemwassers, so findet man für beide den
nämlichen Wert. Das stimmt überein mit den Versuchen von
P. Rona.

Wie die \bar{U} -Ausscheidung, so scheint auch die NaCl-Ausscheidung
nicht nur von der Höhe des NaCl-Gehaltes des Blutes sondern auch
von der Durchblutungsmenge abhängig zu sein. Daneben müssen
aber zum mindesten für die NaCl-Ausscheidung noch andere Fak-
toren maßgebend sein, die offenbar in der vitalen Tätigkeit der
Nierenzellen gesucht werden müssen. Dafür spricht vor allem die
Tatsache eines Schwellenwertes, die gar nicht anders erklärt
werden kann, dafür spricht ferner das Verhalten der NaCl-Aus-
scheidung auf Theocin.

Die Ambard'sche Formel, welche nur die \bar{U} - bzw. NaCl-Kon-
zentration des Blutes berücksichtigt, wird den Tatsachen nicht gerecht.

Literatur.

1. Henle, Rationelle Pathologie, Braunschweig 1847.
2. Heller, Heller's Archiv 1845.
3. Nainy, London. med. Gaz. 1839.
4. O'Shangnessy, The Lancet 1840.
5. Widal, Soc. med. d. Hôpit. 1903.
6. Ders., Journal de physiol. et de patholog. génér. 193.
7. Ders., Verhandlungen d. 26. Kongresses für innere Medizin 1909.
8. Strauß, Die chron. Nierenentzündungen, Berlin 1902.
9. Ders., Deutsches Arch. f. klin. Med. 105.
10. Ders., Die Nephritiden, Berlin 1916.
11. Monakow, P. v., Deutsches Arch. f. klin. Med. 102.
12. Ders., Deutsches Arch. f. klin. Med. 115.
13. Ders., Deutsches Arch. f. klin. Med. 116.
14. Hefter u. Siebeck, Deutsches Arch. f. klin. Med. 114
15. Ambard, L., Compt. rend. Soc. de biol. 1910.
16. Ders., Physiol. et patholog. des reins, Paris 1914.
17. Ambard, L. et Weill, Semaine méd. 1912.

18. McLean, F. C., The Journ. of experiment. Medicine, XXII, 1915. New York. The Rockefeller Institut.
19. Magnus, Arch. f. experim. Pathologie und Pharmakol. 42.
20. Ders., Arch. f. experim. Pathologie und Pharmakol. 44 (I. u. II. Mitt.).
21. Cohnheim, Sitzungsberichte der Heidelberger Akademie der Wissenschaften 1913.
22. Snapper, Deutsches Arch. f. klin. Med. 111, 429.
23. Magnus u. Gottlieb, Arch. f. experiment. Patholog. und Pharm. 45.
24. Starling, Journ. of Physiol. 24, 1899.
25. Schlayer u. Hedinger, Deutsches Arch. f. klin. Med. 90.
26. Schlayer u. Takayasu, Deutsches Arch. f. klin. Med. 98, 101 u. 102.
27. Schlayer u. Mosenthal, Deutsches Arch. f. klin. Med. 111.
28. Schlayer, Med. Klinik, Beiheft 9.
29. Marshall, Journ. of biol. Chem. XV, 1913.
30. Oszaki, Zeitschr. f. klin. Med. 77, 1913.
31. Philipp, Zeitschr. f. physiol. Chemie 86, 1913.
32. Hohlweg u. Meyer, H., Hofmeister's Beiträge z. chem. Physiol. 11, 1908.
33. Hohlweg, Deutsches Arch. f. klin. Med. 104, 1913.
34. Ders., Med. Klinik 1915.
35. Hohlweg, H., Mitt. aus den Grenzgebieten der Mediz. u. Chirurg. 28, 1915.
36. Michaud, Korr.-Bl. f. Schweiz. Ärzte 1913.
37. Bang, Biochem. Zeitschr. 1915.
38. Ders., Methode zur Mikrobestimmung, Wiesbaden 1916.
39. Gettler u. Baker, Journ. of biolog. Chemistry XXV, 1916.
40. Folin u. Denis, Journ. of biolog. Chemistry XIV, 1913 u. XVII, 1914.
41. Taylor u. Hulton, Journ. of biolog. Chemistry XXII, 1915.
42. McLean u. Selling, Journ. of biolog. Chemistry XIX, 1914.
43. Greenwald, Journ. of biolog. Chemistry XXI, 1915.
44. Myers u. Fine, M., The Post-Graduate, New York 1914.
45. Baß, R., Verhandlungen des 30. Kongr. f. innere Medizin 1913.
46. Ders., Zentralbl. f. innere Medizin 1913.
47. Ders., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. 76.
48. Kocher, R. A., Verhandlungen d. 31. Kongr. f. innere Medizin 1914.
49. Neubauer, Münchener med. Wochenschr. 1914.
50. Maase u. Zondeck, Münchener med. Wochenschr. 1915.
51. Rosenberg u. Machwitz, Münchener med. Wochenschr. 1916.
52. Slyke, D. van, Journ. of biolog. Chemistry 1913.
53. Gottlieb, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 42.
54. Marshall u. Davis, Journ. of biolog. Chemistry XVIII, 1914.
55. Veil, Deutsches Arch. f. klin. Medizin 112 u. 113.
56. Ders., Deutsches Arch. f. klin. Medizin 119.
57. Ders., Brun's Beiträge z. klin. Chirurgie 102.
58. Reiß, Ergebn. d. inner. Mediz. u. Kinderheilk. 10, 1913.
59. Loewi, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 53.
60. Meyer, E. u. Jungmann, Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung 1914.
61. Dies., Verhandlungen d. 31. Kongr. f. innere Medizin 1914.
62. Bradford, Journ. of Physiol. 10.
63. Asher, Zeitschr. f. Biologie 63.
64. Loewi u. Henderson, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 53.
65. Heidenhain, Herman's Handbuch der Physiologie V, 1.
66. v. Hüblin, Deutsches Arch. f. klin. Medizin 93.
67. Stähelin, Mohr u. Stähelin's Handbuch der inneren Medizin II.
68. Snapper, Deutsches Arch. f. klin. Med. 111.
69. Dieballa u. Ketly, Deutsches Arch. f. klin. Med. 61, 1898.
70. Hammerschlag, Zeitschr. f. klin. Med. 21, 1892.
71. Schmalz, Deutsches Arch. f. klin. Med. 47, 1891.
72. Volhard-Fahr, Die Bright'sche Nierenkrankheit, Berlin 1914.
73. Senator, Die Erkrankungen der Nieren. Nothnagel's spezielle Pathologie u. Ther. XIX, 1.
74. Ascoli, Die Urämie, Jena 1903.
75. Frey, Deutsches Arch. f. klin. Med. 116.

76. Reiß, Verhandlungen d. 28. Kongr. f. innere Medizin 1911.
77. Traube, Allgem. med. Centralzeitung 1861.
78. Garrod, A., Treatise on Gout and Rheumatic Gout.
79. Jaksch, R. v., Deutsche med. Wochenschr. XVI.
80. Doll u. Siebeck, Deutsches Arch. f. klin. Med. 116.
81. Achard, Semaine médicale 1904.
82. Zondeck, Zeitschr. f. klin. Med. 82.
83. Christian, Frothingham, O'Hare, Woods, Americ. Journ. of the med. sciences 1915.
84. Schottin, Vierordt's Zeitschr. 1849.
85. Landois, Die Urämie, Wien u. Leipzig 1889.
86. Bergholtz, Über Funktionsprüfung d. Nieren mit Kreatinin, Diss., München 1915.
87. Haas, Deutsches Arch. f. klin. Med. 119.
88. Richter, Festschrift f. Senator, Berlin 1904.
89. Heineke u. Meyerstein, Deutsches Arch. f. klin. Med. 90.
90. Nonnenbruch, Deutsches Arch. f. klin. Med. 108.
91. Schmidt, C., Charakteristik der epidem. Cholera 1850.
92. Runeberg, Deutsches Arch. f. klin. Med. 35.
93. Ingelfinger, Annalen d. Münchener Krankenhauses I. d. I.
94. Rona, P., Biochem. Zeitschr. 29, 1910.
95. Massary u. Pasteur, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 28, 1912.
96. Päßler u. Heineke, Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch., Meran 1905.
97. Müller, Fr., Veröffentl. a. d. Gebiet d. Mil.-Sanitätsw. Heft 65.
98. Pfaundler, Hofmeister's Beiträge 2, 1902.
99. Steyerer, Beitr. d. chem. Pharmakol. 2.
100. Guyon u. Albarran, Arch. d. méd. exp. II. 1890.

Mitteilung aus der II. Medizinischen Klinik der königl. ungar.
Universität in Budapest.

(Direktor: Hofrat Prof. Dr. Ernst Jendrassik).

**Über die myasthenische Ermüdung auf Grund der
Untersuchung des Aktionsstromes der Muskeln und des
histologischen Befundes.**

Von

Prof. Dr. **Franz Herzog** (in Pozsony),
vorm. Adjunkt der Klinik.

(Mit 19 Figuren.)

Durch die anatomischen Untersuchungen, die früher hauptsächlich das Nervensystem, in neuerer Zeit aber auch die Muskeln betrafen, wurde nicht entschieden, ob das hervorragendste Symptom der Myasthenie, die schnelle Ermüdbarkeit, im Nervensystem oder in den Muskeln entsteht. Die histologische Untersuchung des Nervensystems führte zu keinem positiven Resultat, es wurden nur solche Veränderungen gefunden, die unmittelbar vor dem Tode oder auch nach dem Tode entsanden sein konnten (kleine Blutungen, geringe Veränderungen im Bau der Nervenzellen). In den Muskeln wurde zwar eine, in den jetzt schon zahlreichen genau untersuchten Fällen fast immer vorhandene Veränderung, herdförmige Infiltrationen von kleinen Rundzellen nachgewiesen, doch auch hierdurch wurde nicht bewiesen, wo die Ermüdung entsteht. Diese Infiltrationen sind in manchen Falle sehr spärlich, sie können in vielen Muskeln fehlen und somit kann man die Infiltrationen, oder irgendeine lokale Wirkung derselben (z. B. Behinderung der Lymphzirkulation) nicht für die Ursache der pathologischen Ermüdung halten. Auch ist es unwahrscheinlich, daß die Infiltrationen die Folge einer Erkrankung der Muskeln wären, denn sie fehlen oft in schwer gelähmten Muskeln. Ferner ist ein lokaler Zusammenhang dieser Infiltrationsherde mit der pathologischen Ermüdbarkeit der Muskeln

auch darum ganz unwahrscheinlich, weil sich diese Herde nicht auf die Muskeln beschränken, sondern auch in vielen anderen Organen vorkommen (Herz, Leber, Nebenniere, Schilddrüse, Zentralnervensystem, Spinalganglien), ohne daß sie hier eine Funktionsstörung verursachen würden.

Zu einem wichtigeren Ergebnis führte die klinische Beobachtung: die myasthenische Reaktion hat die größte Bedeutung für die Lokalisation der Ermüdung. Es wird diese Reaktion als ein Beweis angeführt, daß bei Myasthenie der periphere Nerv oder der Muskel ermüdet. Über die Funktion des Zentralnervensystems gibt die myasthenische Reaktion natürlich keinen Aufschluß und es bleibt daher unentschieden, ob bei willkürlicher Innervation nicht auch das Zentralnervensystem des Kranken abnorm schnell ermüdet. Dementsprechend sind die Meinungen über den Ort der myasthenischen Ermüdung geteilt, viele Autoren schreiben dieselbe den Muskeln zu, andere dem Nervensystem. Diese Frage trachtete ich durch die Untersuchung des Aktionsstromes der Muskeln zu entscheiden. Bevor ich diese Beobachtungen beschreibe, teile ich die Krankengeschichte und den Sektionsbefund unseres Falles mit.

S. G., 45 Jahre alt, Kaufmann, wurde vom 18. II. 1913 bis 26. VII. 1913 auf der II. Medizinischen Klinik behandelt und wurde am 30. X. 1913 wieder auf die Klinik aufgenommen, wo er am 18. XII. 1913 starb.

Hereditäre Belastung ist nicht vorhanden, eine ähnliche Krankheit kam in der Familie nicht vor, die Eltern des Kranken waren nicht verwandt. Bis zur jetzigen Krankheit war Patient immer gesund, seine Muskulatur war gut entwickelt und stark, er betrieb auch verschiedenen Sport. Seine Krankheit begann im August 1912: er hatte sich an der linken Schulter angeschlagen und hiermit bringt er es in Zusammenhang, daß sein linker Arm schwach wurde. Nach zwei Monaten bemerkte er jedoch, daß auch sein rechter Arm schwächer wurde und daß er sein rechtes Auge nicht gut öffnen konnte. Auch das Schlingen wurde schwerer, manchmal konnte er einen Bissen überhaupt nicht hinunterschlucken. Schon damals kam es vor, daß ihm das Kauen schwer fiel, manchmal ermüdete er so stark beim Essen, daß er überhaupt nicht mehr kauen konnte. Ferner ermüdete er auch beim Sprechen, seine Stimme wurde schwach, wenn er längere Zeit gesprochen hatte. Diese Erscheinungen waren aber nicht konstant, manchmal ging das Kauen wieder gut, und auch das rechte Auge konnte er wieder öffnen. Außerdem fielen ihm alle Bewegungen schwer, besonders die oberen Extremitäten ermüdeten schnell, doch auch seine Beine wurden bald schwach, wenn er längere Zeit ging oder Treppen stieg; hierbei wurde er meist kurzatmig. Sehr charakteristisch ist, daß bei genauer Erkundigung der Kranke auf das bestimmteste angibt, daß er während seiner Krankheit eigentlich nie Müdigkeit, — auf welches Gefühl er sich aus gesunden Tagen gut erinnert — verspürte; wenn er noch so schwach war, oft in

in dem Maße, daß er sich kaum rühren konnte, nie war diese Schwäche von Müdigkeitsgefühl begleitet. Seit einem halben Jahre hatte der Kranke zeitweilig Doppeltsehen beim Blick nach rechts. Schmerzen bestanden niemals, die Entleerung der Blase und des Darmes war nie gestört, auch der Geschlechtstrieb und die Potenz blieb unverändert. Die Krankheit verschlimmerte sich allmählich, zeitweise war der Patient wohl etwas stärker, oft entstand jedoch ganz plötzlich eine sehr grosse Schwäche. Sein Zustand wechselte mit der Tageszeit: morgens war der Kranke meistens stärker, als abends. Der Kranke ließ sich beide Male wegen schwerer Dyspnoe auf die Klinik aufnehmen.

Bei seiner Aufnahme befand sich der Kranke in einem sehr schweren Zustande, er war so schwach, daß er sich kaum rühren konnte, seine Atmung war oberflächlich und frequent, seine Lippen zyanotisch. Das Zwerchfell stand sehr hoch (die Leberdämpfung begann in der rechten Mamillarlinie im 4. Interkostalraum) und bewegte sich kaum beim Atmen. Diese schweren Symptome besserten sich bei vollständiger Ruhe und nach einigen Tagen waren die Lungengrenzen normal.

Über den Brust- und den Bauchorganen konnte nichts abnormes nachgewiesen werden, der Harn enthielt keine pathologischen Bestandteile. Die Frequenz und die Füllung des Pulses war normal, der systolische Blutdruck betrug 130, der diastolische 105 mm Hg (Riva-Rocci). Der Hämoglobingehalt des Blutes, die Zahl der roten Blutkörperchen und der Leukocyten war normal. Die Körpertemperatur war nie erhöht, nur einige Tage vor dem Tode bestand infolge von Bronchitis geringes Fieber.

Die Grösse der Hoden und der Schilddrüse war normal. Die Röntgenuntersuchung ergab, daß die Sella turcica nicht erweitert ist und daß der Mittelschatten des Brustkorbes nicht verbreitert ist.

Die passive Bewegung war nirgends eingeschränkt. Die Kraft und die Ausdehnung der aktiven Bewegung wechselte jedoch sehr stark. Während unserer ganzen Beobachtung konnte das schnelle Ermüden nachgewiesen werden. Am wenigsten war dies an den unteren Extremitäten ausgesprochen, die Muskeln des Gesichtes, des Halses und der oberen Extremitäten erlahmten jedoch bei Bewegung sehr schnell. Beim Sprechen wurde die Bewegung der Lippen mangelhaft und die Stimme wurde schwächer; im Liegen konnte der Kranke seinen Kopf nur einigemal nacheinander erheben, manchmal gelang ihm dies überhaupt nicht. Wenn er seine Arme wiederholt aufhob, kam es rasch zu einer schweren Ermüdung, so daß er schließlich die Arme gar nicht mehr heben konnte. Der Händedruck wurde bei Wiederholung desselben immer schwächer und dann ganz kraftlos.

Die elektrische Untersuchung ergab in den meisten Muskeln, sehr ausgesprochen in den Muskeln des Gesichtes und der oberen Extremitäten, typische myasthenische Reaktion. Bei wiederholter (direkter oder indirekter) Reizung mit dem faradischen Strom wurde die Kontraktion allmählich immer schwächer und oft blieb sie endlich ganz aus.

Eigentümliche Erscheinungen boten die kleinen Handmuskeln und die Lippenmuskeln. Auch diese Muskeln ermüdeten rasch und sie zeigten auch typische myasthenische Reaktion, außerdem entstand jedoch

in diesen Muskeln zeitweilig eine, die Bewegung hindernde, krampfartige Starrheit, die ich später ausführlicher beschreiben werde.

Die Berührungs-, die Kälte-, die Wärme- und die Schmerzempfindung, ferner der Drucksinn, die Bewegungs- und die Vibrationsempfindung war überall normal. Die Untersuchung der Vibrationsempfindung schien für den Nachweis einer Ermüdung der Empfindung geeignet zu sein. Zu diesem Zwecke wurde mit einer Stimmgabel mit Gradenigo'scher Einteilung untersucht; eine Abstumpfung der Vibrationsempfindung konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Der Geschmacksinn, der Geruchsinn, das Gehör und der Visus des Kranken war normal. Beim Seitwärtsblicken entstanden zeitweilig Doppelbilder, deren Stelle im Gesichtsfeld und deren Stand zueinander jedoch veränderlich war. Die Bewegung der Stimmbänder war gut.

Der Patellar-, Achilles- und Triceps-Sehnenreflex war beiderseits gleich und leicht auslösbar. Eine Ermüdung dieser Reflexe konnte ich nicht nachweisen. Die oberen und unteren Bauchreflexe, der Cremasterreflex waren beiderseits leicht auslösbar. Die Sohlenreflexe waren normal.

Die Pupillen waren mittelweit, gleich und reagierten gut auf Licht und bei Akkomodation.

Der Zustand des Kranken blieb während unserer Beobachtung ungefähr der gleiche, geringe Besserungen wechselten mit Verschlimmerungen ab, manchmal entstand jedoch plötzlich eine große Schwäche. Syrupus hypophosphit, Calcium chloratum, Spermin Poehl waren erfolglos. Am 18. XII. 1913 begann der Kranke zu husten, am nächsten Tag hatte er Fieber ($38,3^{\circ}\text{C}$) und es entstand starke Dyspnoe und große Schwäche. Diese Symptome steigerten sich und der Kranke starb am nächsten Tag infolge Atemlähmung.

Bei der Sektion fand man folgendes. In der rechten Lungenspitze befand sich ein schiefergraues, luftleeres, narbiges Gewebe von der Größe einer halben Nuß und an dieser Stelle war die Lungenspitze mit der Thoraxwand verwachsen (alte Tuberkulose). Die unteren Lungenlappen waren blut- und saftreich, auf ihrer Schnittfläche entleerte sich aus den kleinsten Bronchien eitriges Sekret. In der Aorta waren zahlreiche, gelbliche, fleckförmige Verdickungen. Im vorderen Mediastinum fand sich ein 6 cm langer, 3 cm breiter, fingerdicker Fettlappen, der ungefähr die Form der Thymus hatte. An dessen unterem Ende, etwas nach links, an den Herzbeutel angrenzend, befand sich eine 20×16 mm große, von einer beiläufig 2 mm dicken, festen Bindegewebskapsel umgebene Geschwulst, deren weiches, graurotes, von Blutungen fleckiges Gewebe nach dem Aufschneiden einsank. In der Leber war ein haselnußgroßes Haemangioma cavernosum. Im übrigen war der Befund negativ.

Das Gewicht der frisch gewogenen Drüsen mit innerer Sekretion war folgendes:

Pankreas	80,3	g	
Thyreidea (viel Colloid) . . .	43,3	"	
Linke obere Parathyreidea . .	0,025	"	} 0,116 g
" untere "	0,050	"	
Rechte obere "	0,013	"	
" untere "	0,028	"	

Linke Nebenniere	6,1 g
Rechte "	6,1 "
Hypophyse	0,6 "
Glandula pinealis	0,123 "

Die Glandulae parathyreoideae schienen auffallend klein zu sein, die übrigen Drüsen waren von normaler Größe. Folgende Zusammenstellung enthält das Gewicht der Gl. parathyreoideae von 12 Fällen (an verschiedenen mit diesen Drüsen nicht zusammenhängenden Krankheiten Verstorbene). In jedem Falle wurde durch die histologische Untersuchung kontrolliert, ob es sich wirklich um die Parathyreoidea handelte.

Fall I, es wurden nur 3 Drüsen gefunden	0,146 g
" II, " " " " " "	0,192 "
" III, " " " " " "	0,090 "
" IV, " " " " " "	0,103 "
" V, 4 Drüsen	0,138 "
" VI, "	0,236 "
" VII, "	0,165 "
" VIII, "	0,140 "
" IX, "	0,207 "
" X, "	0,363 "
" XI, "	0,086 "
" XII, "	0,375 "
Zusammen 2,241 g	

Das frische Gewicht der Glandulae parathyreoideae des Menschen ist also durchschnittlich 0,186 g, oder möglicherweise etwas mehr, da in vier Fällen die vierte Drüse vielleicht nicht gefunden wurde. Das Gewicht der Parathyreoideae unseres Kranken ist bedeutend geringer als das durchschnittliche Gewicht und mit Ausnahme von drei Fällen, von denen bei zweien nur drei Drüsen gefunden wurden, war es immer kleiner als in den untersuchten Fällen. Jedoch auch das Gewicht der Drüsen ist nicht völlig beweisend, da in denselben die Menge des Drüsen- und Fettgewebes nicht konstant ist und in manchen Fällen die Drüsen sehr wenig, in anderen sehr viel Fett enthalten. Da es sich aber um einen ziemlich großen Gewichtsunterschied handelt, ist es doch wahrscheinlich, daß in unserem Falle auch das Drüsengewebe der Gl. parathyreoideae vermindert war.

Histologisch untersuchte ich viele Muskeln und periphere Nerven, das Rückenmark, die Medulla oblongata, die Brücke, die Gegend der Vierhügel, den Gyrus centralis ant., weiters die inneren Organe und die Drüsen mit innerer Sekretion.

Aus folgenden Muskeln wurden mit Hämatoxylin-Eosin, bzw. van Gieson gefärbte Schnitte gefertigt: *M. flexor carpi ulnaris*, *M. biceps brachii*, Muskeln des Hypothenar, Zwerchfell, Zunge, *M. thyreo-hyoideus*, *M. rectus lat.*, *M. crico-arytaenoideus post.*, Herz.

In den quergestreiften Muskeln fand ich zweierlei Veränderungen, einerseits die nunmehr schon sehr oft beschriebene kleinzellige Infiltration, andererseits Zeichen von Degeneration und von Regeneration an den Muskelfasern.

Die aus kleinen, runden Zellen bestehenden Infiltrationen erschienen in ziemlich scharf begrenzten, meistens unregelmäßig geformten Herden in dem Bindegewebe zwischen den Muskelfasern (Fig. 1). Die Herde sind klein, einige bestehen nur aus 15—20 Zellen, die größeren sind jedoch an den Schnitten schon mit freiem Auge sichtbar. Die Infiltration umgibt oft eine kleine Arterie und verbreitet sich neben dieser zwischen den Muskelfasern, sie drängt die Fasern auseinander, zerstört sie jedoch nicht, obwohl sie manchmal einige Fasern ganz umgibt. Die in den Infiltrationen liegenden Fasern sind meist normal, manche sind jedoch schmaler.

Die Infiltrationen bestehen aus kleinen einkernigen Zellen, die den

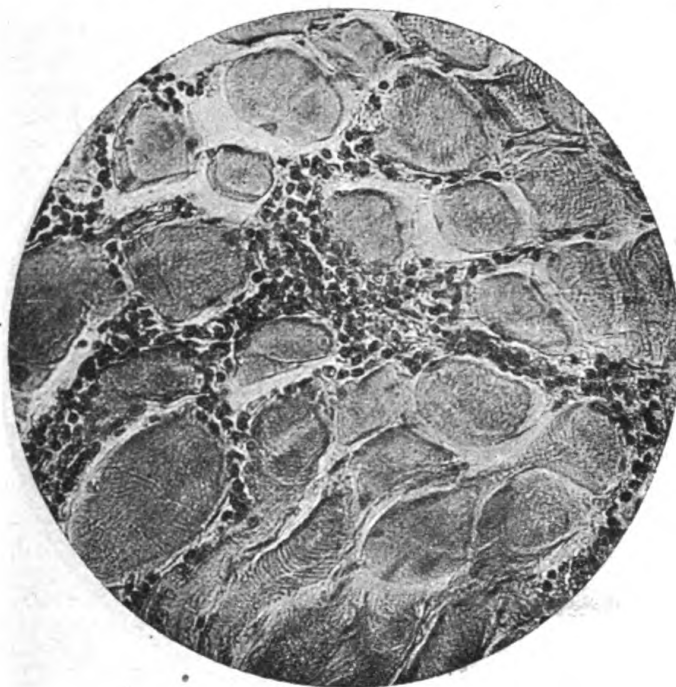


Fig. 1. Infiltrationsherd im Zwerchfell.

Lymphocyten sehr ähnlich sind. Der Kern ist meist rund oder ein wenig oval, manchmal hat er eine oder mehrere flache Dellen. Die Kerne färben sich stark und gleichmässig, in manchen Kernen sieht man kleine dunkler gefärbte Körnchen. Das Protoplasma umgibt den Kern als schmaler Streif, oft sieht man es nur an einer Seite des Kernes oder es ist überhaupt nicht sichtbar. Außerdem kommen in den Infiltrationen auch Zellen mit größerem Protoplasma in geringer Zahl vor.

Diese Infiltrationsherde stehen — mit Ausnahme der stellenweise sichtbaren Verschmälerung der Muskelfasern — was wohl eine Folge des Druckes ist — nicht in Beziehung zu den übrigen Veränderungen der Muskelfasern, diese findet man ebenso an entfernten Stellen von den Herden, wie in der Nachbarschaft eines Herdes.

Das Vorkommen der Herde in den Muskeln ist nicht gleichmäßig,

in manchem Muskel waren viele Herde, in anderen nur sehr wenige kleine. Die meisten Infiltrationen fand ich im Zwerchfell, weniger zahlreich waren sie in den übrigen untersuchten Muskeln und im Herzen, sie fehlten an den Schnitten der Rückenmuskeln und des *M. thyreo-hyoideus*.

Schließlich erwähne ich noch, daß ich in den Infiltrationen Bakterien nicht nachweisen konnte.

Bezüglich der Lokalisation der myasthenischen Ermüdung halte ich den Nachweis von Degeneration und von Regeneration an den Muskelfasern für wichtig, obwohl in vielen Muskeln die meisten Fasern ganz normal erscheinen.

Degeneration fehlte in folgenden Muskeln: *M. biceps brachii*, *M.*



Fig. 2. Muskelfaser mit verdickten Abschnitten, an denen die Querstreifung fehlt. *M. thyreo-hyoideus*.

flexor carpi uln., Muskeln des Hypothenar. Die Dicke, die Querstreifung, die Färbbarkeit der Fasern war normal, höchstens die Kerne waren vermehrt. Andere Muskeln (*M. crico-arytaenoideus post.*, *M. thyreoi-hyoideus*, *M. rectus lat.*) enthalten verschiedene degenerierte Fasern. Manche Fasern sind sehr schmal, an anderen fehlt die Querstreifung und man sieht an ihnen eine Längsstreifung oder sie enthalten Körnchen und Schollen. Oft wechselt die Dicke der Faser auffallend, die Faser verdickt sich plötzlich auf das doppelte, wird alsbald wieder schmaler und dies wiederholt sich manchmal (Fig. 2). An den dicken Stellen fehlt die Querstreifung, an der Grenze dieser Stellen sieht man zahlreiche Kerne. Diese Fasern färben sich oft ungleichmäßig. Die Fasern des *M. rectus lateralis* und *M. crico-arytaenoideus post.* enthalten an vielen

Stellen gelbbraune Körnchen, die meistens am Rand der Faser neben den Kernen in dichten Haufen liegen und gegen die Substanz der Faser scharf begrenzt sind. Dieses Pigment kommt in größerer Menge in jenen Fasern vor, die sich ungleich färben, abnorm dünn oder von ungleichmäßiger Dicke sind, oder die aus einer scholligen oder kaum färbbaren körnigen Substanz bestehen. In letzteren Fasern füllt das Pigment stellenweise die ganze Faser. Das Pigment gab die Eisenreaktion.

Verbreiteter als die Zeichen der Degeneration war die Bildung junger Muskelfaserkerne, was nach experimentellen Beobachtungen und nach Untersuchungen am kranken Muskel entschieden ein Zeichen von Regeneration der Fasern ist.¹⁾

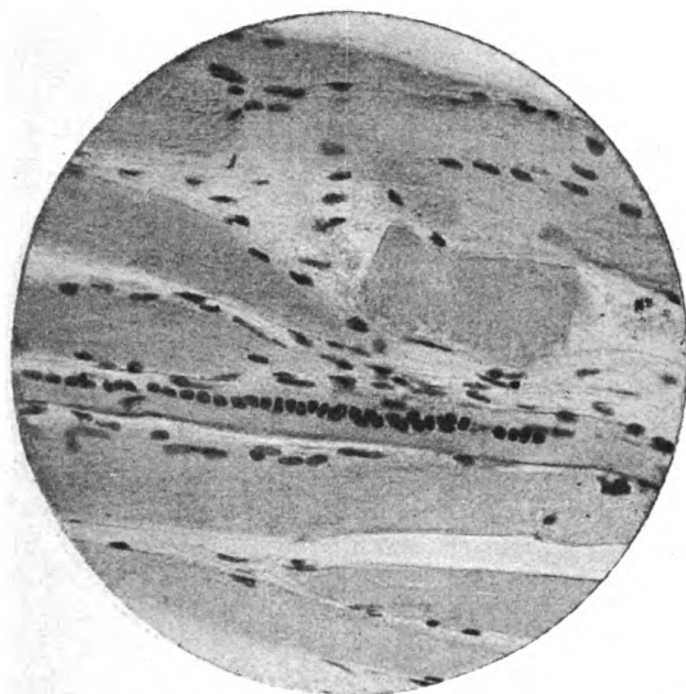


Fig. 3. Lange Reihe junger Kerne. M. crico-arytaenoideus post.

Im Gegensatz zu den normalen Kernen der Muskelfasern, die schmal, spindelförmig oder oval sind und deren langer Durchmesser der Faser parallel ist, sind die jungen Kerne rund oder nur wenig oval und der Längendurchmesser der letzteren steht meist quer auf die Faser. Sehr charakteristisch ist auch die Gruppierung der jungen Kerne: man findet sie nebeneinander in einer langen Reihe am Rand der Faser (8—25 Kerne) oder am Ende der Faser in einer dichten, oft konischen Gruppe (Fig. 3 u. 4). In der Umgebung dieser Kerne färbt sich die Faser meist nur schwach, auch die Querstreifung fehlt oft oder die Faser ist schollig und körnig, manchmal pigmenthaltig.

Im M. crico-arytaenoideus post. fand ich die meisten jungen Kern-

1) H. Lorenz, Die Muskelerkrankungen. 1914.

gruppen (5—20 auf einem Schnitte), in den übrigen Muskeln waren nur 2—5 solche Bildungen auf einem Schnitte und in den Rückenmuskeln fehlten sie. Im *M. rectus lat.* und im *M. crico-arytaenoideus post.* waren auffallend viel, große, ovale, schwach gefärbte Kerne, die in der Mitte der Faser lagen.

Zur Kontrolle untersuchte ich gesunde Augenmuskeln und gesunde *Mm. crico-arytaenoidei post.* An den Fasern des *M. rectus sup.* und des *M. rectus lat.* fehlt oft die Querstreifung und die Fasern sind längsgestreift. In den Fasern kommen große, ovale, schwachgefärbte, zentral gelegene Kerne vor, stellenweise auch junge Kerngruppen und Pigment. Diese Veränderungen waren jedoch geringer als im myasthenischen Muskel.

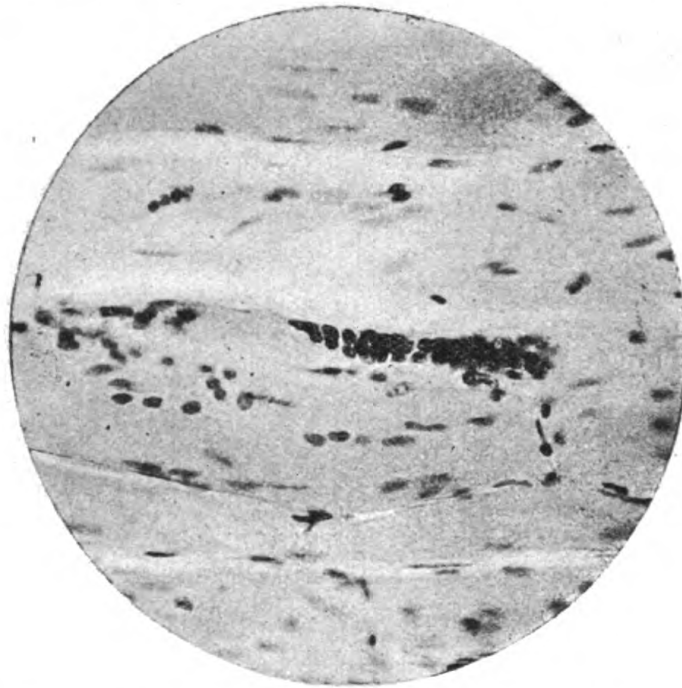


Fig. 4. Degenerierte Muskelfaser mit vielen jungen Kernen. *M. crico-arytaenoideus post.*

Im *M. crico-arytaenoideus post.* (4 Fälle) waren einige Fasern längsgestreift und die Fasern enthielten junge Kerngruppen, ungefähr so viel, wie der Muskel unseres Kranken. Auch Pigment kam in den Fasern vor, doch entschieden weniger wie bei Myasthenie.

Demnach ist der Bau der äußeren Augenmuskeln und des *M. crico-arytaenoideus post.* von dem anderer quergestreifter Muskeln verschieden. Doch wenn man dies auch berücksichtigt, erscheinen diese Muskeln unseres Kranken nicht normal.

Im Nervensystem konnte ich nichts abnormes nachweisen. Es wurden aus der Gegend der Vierhügel, aus dem verlängerten Mark, aus der motorischen Rinde, aus dem Rückenmark, aus dem *N. ulnaris* und

dem N. medianus Schnitte nach Weigert-Pal und mit Hämatoxylin-van Gieson gefärbt.

Auch Teile der Lunge, der Leber, der Niere, der Schilddrüse, des Pankreas, der Nebenniere, des Hodens und der Hypophyse wurden untersucht, doch konnte ich nirgends kleinzellige Infiltrationen finden. Der Bau der Drüsen mit innerer Sekretion war vollständig normal, nur in der Hypophyse war ein kleines Adenom. Aus jeder Gl. parathyreoidea wurde eine vollständige Schnittserie gefertigt, doch auch hier zeigte sich nichts abnormes und auch das Verhältnis der oxyphilen Zellen und der Hauptzellen war normal.

An den Schnitten des mediastinalen Tumors zeigte sich, daß

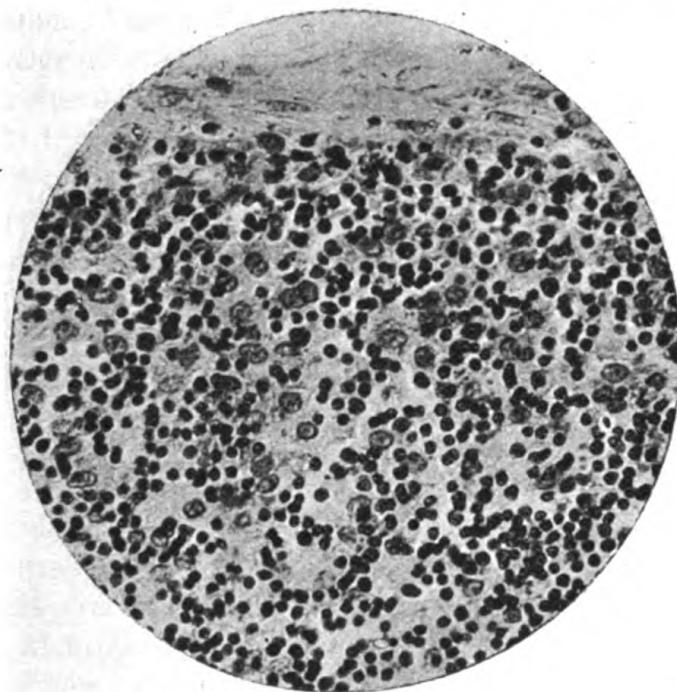


Fig. 5. Mediastinaler Tumor. Gewebe innerhalb der Bindegewebskapsel.

dessen Kapsel aus derbem, teilweise hyalinem Bindegewebe besteht und daß in der Kapsel zahlreiche Spalten sind, in denen sich rote Blutkörperchen, kleine Rundzellen und derbe, braune Schollen befinden. Außerdem kommt in den Spalten der Kapsel ein, dem das Innere des Tumors ausfüllendes Gewebe ganz ähnliches Gewebe vor, und dasselbe Gewebe fand ich auch an einigen Stellen auf der äußeren Fläche der Kapsel, wo außer Russel'schen Körperchen auch Hassal'sche Körperchen gefunden wurden.

An den Schnitten sieht man im Gewebe innerhalb der Kapsel schon mit freiem Auge Blutungen und zellreiche Partien; außerdem befinden sich hier ziemlich gerade, bindegewebige Balken, die zum Teil in die Kapsel des Tumors übergehen.

Die zellreichen Partien bestehen aus zweierlei Zellen: 1. kleine,

einkernige, runde Zellen, deren Protoplasma um den Kern einen schmalen Saum bildet und manchmal nur an einer Seite des Kernes sichtbar ist oder zu fehlen scheint; der Zellkern ist rund oder kurz-oval und färbt sich meistens gleichmäßig, enthält jedoch manchmal auch dunklere Körnchen; diese Zellen sind also den Lymphocyten sehr ähnlich; 2. größere, protoplasmareichere, einkernige Zellen, deren Durchmesser 2—4 mal so groß ist wie jener der vorigen Zellen; diese Zellen sind manchmal rundlich, oft aber unregelmäßig geformt, ihr Protoplasma färbt sich mit Eosin, ihr ovaler oder runder, sich schwach färbender Kern enthält dunkle Körnchen und ist doppelt so groß, wie der Kern der Lymphocyten: diese Zellen entsprechen also den Reticulumzellen der Thymus (Fig. 5).

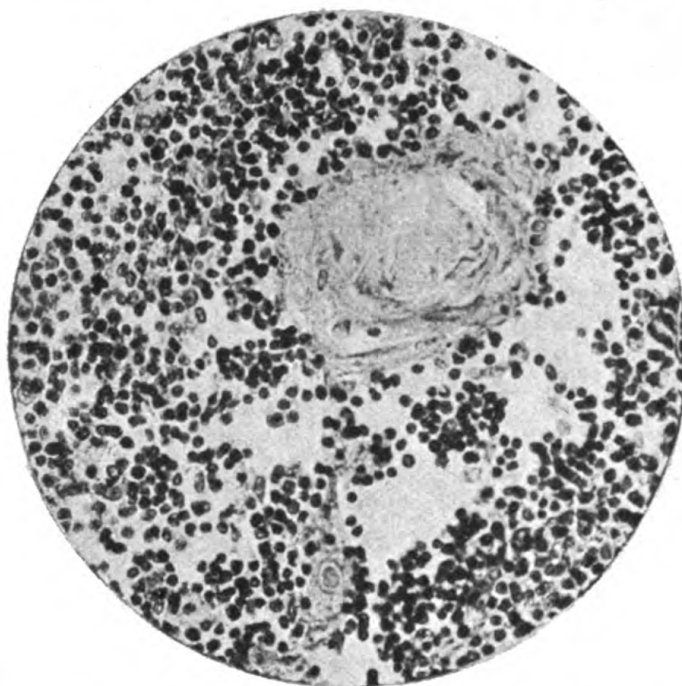


Fig. 6. Mediastinaler Tumor. Gewebe außerhalb der Kapsel, Hassal'sches Körperchen.

Diese zweierlei Zellen liegen völlig vermischt untereinander. Außerdem enthält dieses weiche Gewebe viele kleine und auch größere Blutungen. In diesen sieht man stellenweise ein Fibrinnetz und außerdem große, braune, die Eisenreaktion gebende Schollen. Diese sind in den zellreichen Teilen seltener, sie liegen meist in den bindegewebigen Balken oder neben denselben. — Eosinophile Zellen fand ich nicht.

Die zellreichen Herde in der Bindegewebskapsel des Tumors und an deren äußeren Fläche bestehen aus denselben Zellen wie das Innere des Tumors, nur daß hier weniger Reticulumzellen sind und daß hier einige Hassal'sche Körperchen gefunden wurden (Fig. 6).

An den Schnitten aus dem Fettgewebe des Mediastinums sieht man schon mit freiem Auge die aus Thymusgewebe bestehenden Herde. Sie

bestehen zum größten Teil aus Lymphocyten, doch enthalten sie auch Reticulumzellen und Hassal'sche Körperchen, ihr Gewebe stimmt daher mit jenem überein, das an der Kapsel des Tumors und in derselben lag.

In unserem Falle waren also die typischen Symptome der Myasthenie vorhanden und auch die Sektion wies charakteristische Veränderungen nach. Zuerst will ich über die Untersuchung des Aktionsstromes der Muskeln berichten und dann das Ergebnis dieser Beobachtungen und des Sektionsbefundes zusammenfassen.

Den Aktionsstrom der Muskeln untersuchte ich mit dem großen Saitengalvanometer von Edelmann. Eine Platinsaite ungefähr von 8000 Ohm Widerstand ist zum Nachweis dieser schwachen Ströme genügend empfindlich, sie folgt den Stromschwankungen schnell und aperiodisch. Die Empfindlichkeit der Saite war meist dieselbe wie bei der Aufnahme des Elektrokardiogrammes, einige Male benützte ich jedoch eine fünfmal empfindlichere Saite. Das Bromsilberpapier erwies sich zum Registrieren der Kurven als genügend empfindlich. Zur Zeitschreibung diente eine Jaquet'sche $\frac{1}{5}$ "-Uhr oder eine Bezold'sche Stimmgabel von 100 Schwingungen in der Sekunde. Zur Ableitung des Aktionsstromes benützte ich die von Piper¹⁾ beschriebenen Elektroden. Die Verdickungskurve des Muskels wurde mit Marey'schem Tambour und Kymographion registriert.

Durch die Untersuchung des Aktionsstromes erhalten wir Aufschluß über die Funktion der Muskeln, denn der Aktionsstrom ist mit der Kontraktion in engem Zusammenhang, doch auch über die Funktion des Nervensystems bekommen wir durch diese Untersuchungen wichtige Daten, denn man kann aus der Reaktion des Muskels auf die zu demselben gelangenden Nervenregungen schließen. Die Registrierung des Aktionsstromes ist also zur Untersuchung der Muskel- und der Nervenfunktion geeignet und darum war es wahrscheinlich, daß man mit dieser Untersuchungsmethode Näheres über die myasthenische Ermüdung erfahren kann, besonders darüber, ob diese Ermüdung im Nervensystem oder in den Muskeln entsteht.

Bevor ich über die Beobachtungen an unserem Kranken berichte, muß ich mich auf die bei der Ermüdung des gesunden Menschen eintretenden Veränderungen des Aktionsstromes berufen. Nach den Untersuchungen von Piper²⁾ besteht die Kurve des Aktionsstromes des kontrahierten gesunden Muskels aus diphasischen Schwankungen,

1) H. Piper, *Elektrophysiologie menschlicher Muskeln*. 1913.

2) l. c.

wenn man den Aktionsstrom so ableitet, daß beide Elektroden entweder proximal oder distal vom nervösen Äquator des Muskels liegen, die eine nahe zu diesem, die andere entfernt am Ende des Muskels. Der Aktionsstrom verursacht ungefähr 50 diphaseische Schwankungen in einer Sekunde und die Dauer einer Schwankung ist $\frac{1}{50}$ " . Bei willkürlicher Kontraktion folgen daher die $\frac{1}{50}$ " langen diphaseischen Schwankungen unmittelbar nacheinander. Daraus folgt, daß immer irgendein Teil des Muskels elektronegativ zu den übrigen Teilen desselben ist, daß also am nervösen Äquator ein neues negatives Potential entsteht, sobald das vorherige negative Potential am Ende des Muskels angelangt ist. Die Zahl der diphaseischen Schwankungen ist von der Stärke der Kontraktion unabhängig, sie bleibt bei starker oder schwacher Kontraktion dieselbe. Die Höhe der Schwankungen hängt jedoch mit dem Grade der Kontraktion zusammen, bei schwacher Kontraktion sind die Schwankungen niedriger, als bei starker.

Piper folgert aus seinen Untersuchungen, daß bei willkürlicher Innervation ungefähr 50 Impulse aus dem Nervensystem zum Muskel gelangen. Auf diese rhythmischen Impulse reagiert der Muskel mit allen Fasern auf einmal. Am nervösen Äquator des Muskels werden alle Fasern auf einmal elektronegativ und dieses negative Potential verbreitet sich in allen Fasern gleichzeitig gegen die Enden des Muskels. Der Muskel wird also zuerst an der Stelle der einen ableitenden Elektrode elektronegativ und erst nach einiger Zeit gelangt das negative Potential unter die andere Elektrode. Nur auf diese Weise können diphaseische Schwankungen entstehen, denn würde sich das negative Potential nicht in allen Muskelfasern gleichzeitig verbreiten, so wäre unter beiden Elektroden ein Teil der Fasern elektronegativ und es würden zwischen den Elektroden keine Potentialdifferenzen entstehen, die zu diphaseischen Schwankungen führen können.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen, daß nämlich die Impulse vom Nerven zu bestimmten Zeitpunkten zu allen Fasern des Muskels auf einmal gelangen, entspricht dem Bau der motorischen Bahn. Nach Flechsig¹⁾ ist die Zahl aller Pyramidenfasern im Halsmark größer als 100 000, nach Stilling²⁾ enthalten die vorderen Wurzeln zusammen mehr als 300 000 Fasern. Obwohl die vorderen Wurzeln auch andere als periphere motorische Fasern enthalten, so ist aus diesen Zahlen doch

1) K. v. Bardeleben, Handbuch der Anatomie d. Menschen. Th. Ziehen, Nervensystem. I. T. 1899. p. 269.

2) l. c. p. 94.

gewiß, daß bedeutend mehr periphere, als zentrale motorische Neurone vorhanden sind. Vor Jahren zählte ich in einigen Muskeln und in ihren Nerven die Fasern, um das Zahlenverhältnis derselben zu bestimmen. Am geeignetsten schienen hierzu die äußeren Augenmuskeln, denn in diesen verhältnismäßig kurzen Muskeln gehen die Fasern wahrscheinlich durch die ganze Länge des Muskels. Aus zwei *M. obliquus sup.* und aus einem *M. rectus lateralis* und aus ihren Nerven verfertigte ich Schnitte, an deren vergrößerten Photographien ich dann die Fasern zählte. Der eine *M. obliquus sup.* enthielt 12303, sein Nerv 2059 Fasern, der zweite *M. obliquus sup.* 11429 und sein Nerv 1808 Fasern. Im *M. rectus lateralis* zählte ich 37540, in seinem Nerven 4920 Fasern. Im ersten Falle kommen 5,97, im zweiten 6,32, im dritten 7,63 Muskelfasern auf eine Nervenfasern. Die Zahl der Einheiten der motorischen Bahn wird also von der Rinde bis zum Muskel immer größer: einem zentralen Neuron entsprechen ungefähr 3 periphere Neurone und beiläufig 18—21 Muskelfasern. Diese Muskelfasern müssen bei willkürlicher Innervation die Impulse notwendigerweise ganz gleichzeitig erhalten, denn sie sind mit ein und derselben Pyramidenzelle in Verbindung. Die anatomischen Verhältnisse sind also mit jenem Ergebnis der physiologischen Untersuchungen im Einklang, daß alle Fasern des Muskels gleichzeitig ihren Impuls vom Nerven bekommen.

Zur Veranschaulichung des physiologischen Verhaltens teile ich eine Kurve des Aktionsstromes gesunder Unterarmextensoren mit: es folgen in der Sekunde 50 diphasische Schwankungen unmittelbar nacheinander (Fig. 7). Bei Aufnahme dieser Kurve war die

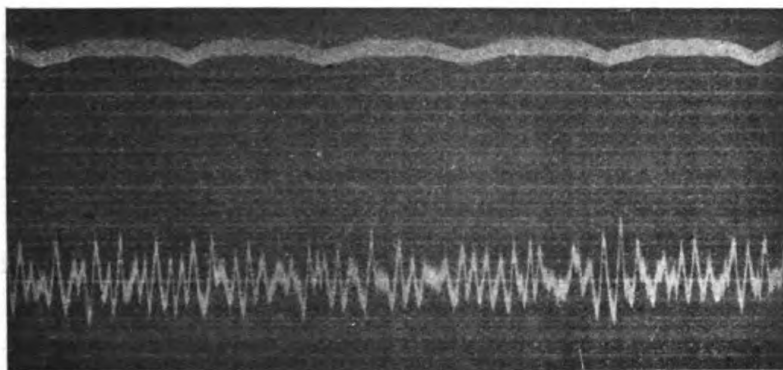


Fig. 7. Aktionsstrom der Kontraktion nicht ermüdeter, gesunder Unterarmextensoren. Willkürliche Innervation. Die untersuchte Person drückte ein Dynamometer in ihrer Hand, dessen Zeiger bis 55 auswich. Zeit $\frac{1}{5}$ ". Ungefähr 50 diphasische Schwankungen in der Sekunde.

untersuchte Person nicht ermüdet, sie drückte mit der Hand ein Collin'sches Dynamometer, dessen Zeiger bis 55 auswich.

Nach Piper ist für die Ermüdung des gesunden Menschen das wichtigste Zeichen, daß am Elektromyogramm die Zahl der

diphasischen Schwankungen kleiner wird (25—30 in der Sekunde), so daß die normal großen und langen Schwankungen einander nicht unmittelbar folgen, sondern stellenweise zwischen ihnen Pausen entstehen, in denen die Saite des Galvanometers nicht abgelenkt ist. Außerdem sind bei der Ermüdung einige diphasische Schwankungen niedriger und länger und man sieht an diesen kleine superponierte Zacken. Diese charakteristische Veränderung sieht man auf Fig. 8, deren Kurve von den Streckmuskeln derselben Person aufgenommen wurde, nur wurden die Muskeln vorher möglichst ermüdet (bei stärkstem Druck zeigte das Dynamometer 26). Piper erklärt diese Veränderung des Aktionsstromes dadurch, daß bei Ermüdung vom Nervensystem weniger Impulse zum Muskel kommen (die Zahl der diphasischen Schwankungen vermindert sich) und daß die Im-

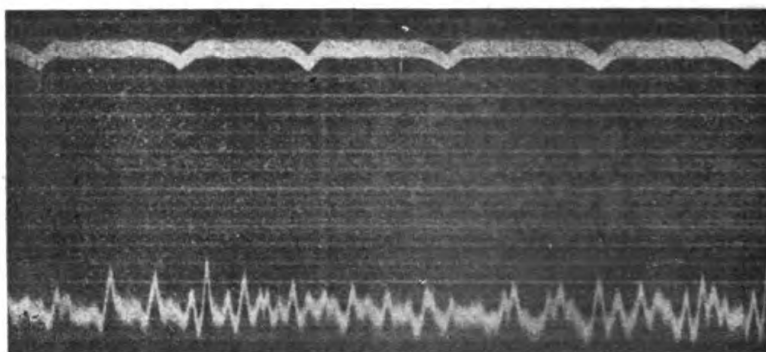
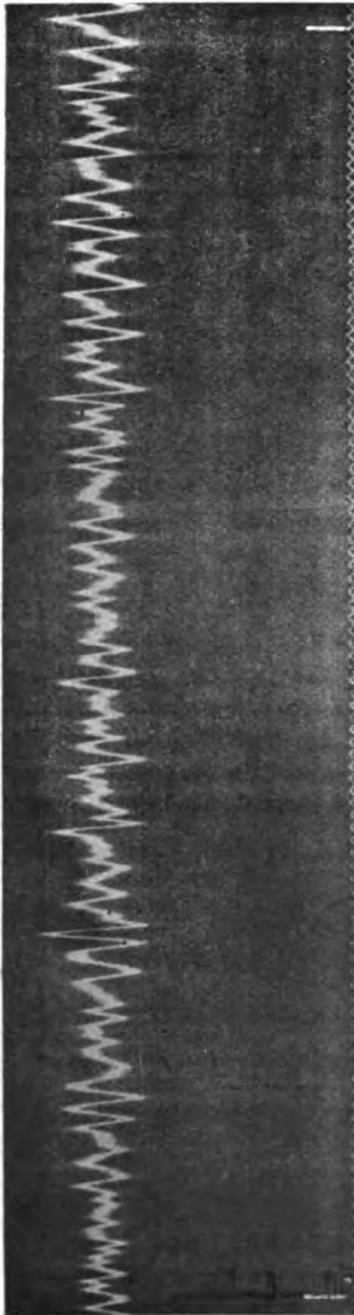


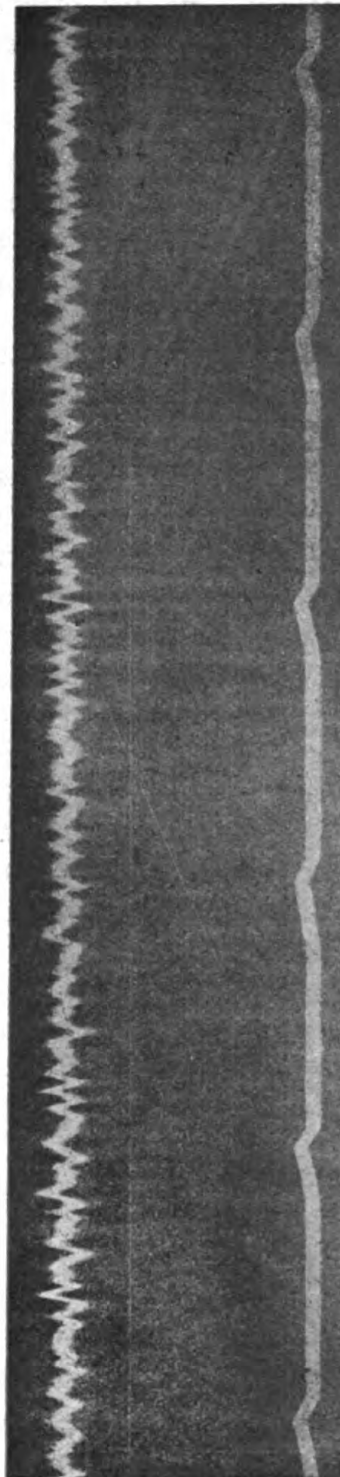
Fig. 8. Dasselbe, nur waren die Extensoren ermüdet. Der Zeiger des Dynamometers stand auf 26. Zeit $\frac{1}{5}$ ". Beiläufig 30 diphasische Schwankungen in der Sekunde.

pulse nicht ganz so gleichzeitig zu allen Fasern des Muskels gelangen, wie wenn der untersuchte Muskel nicht ermüdet ist (längere, niedrigere diphasische Schwankungen mit superponierten Zacken). Die Ermüdung des gesunden Menschen geht also mit einer Veränderung der Innervation einher.

Bei unserem Kranken untersuchte ich vor allem die willkürliche Innervation, ich registrierte den Aktionsstrom der Extensoren und Flexoren des Unterarms. Da die Kurven in beiden Fällen ganz ähnlich waren, teile ich nur jene der Flexoren mit. Auf Fig. 9 sieht man die Kurve der ausgeruhten Flexoren, als der Kranke mit voller Kraft das Dynamometer in der Hand drückte (der Zeiger desselben stand auf 20). Die Zahl der diphasischen Schwankungen ist ungefähr 50 in der Sekunde, die Schwankungen folgen einander unmittelbar, Pausen sind nicht vorhanden. Die Kurve sieht ganz



Figur 9.



Figur 10.

Fig. 9. Myasthenie. Aktionsstrom der nicht ermüdeten Unterarmflexoren. Willkürliche Innervation. Das Dynamometer in der Hand des Kranken zeigte 20. Zeit $\frac{1}{100}$ "'. In der Sekunde 50 diphase Schwankungen.

Fig. 10. Dasselbe, nur waren die Muskeln sehr ermüdet. Der Zeiger des Dynamometers stand auf 10. Zeit $\frac{1}{5}$ "'. 50 diphase Schwankungen in der Sekunde; die Schwankungen sind bedeutend niedriger.

so aus, wie jene der nicht ermüdeten gesunden Muskeln; obwohl der Kranke nur wenig Kraft entfalten konnte, fehlen an der Kurve die für die Ermüdung des Gesunden charakteristischen Eigentümlichkeiten.

Wenn unser Kranker das Dynamometer 5—6 mal nacheinander fest zusammendrückte, erlahmte seine Kraft soweit, daß der Zeiger des Dynamometers nur mehr bis 10 auswich. An der Kurve des Aktionsstromes (Fig. 10) blieb jedoch die Zahl der diphasischen Schwankungen unverändert 50 in der Sekunde, die Schwankungen folgen einander auch jetzt ohne Pausen, nur ihre Höhe hat beträchtlich abgenommen. Bei sehr großer Schwäche der myasthenischen Muskeln (die Druckkraft der Hand war viel geringer, als jene des ermüdeten Gesunden) entstanden also überhaupt nicht jene Veränderungen im Aktionsstrom, die für die Ermüdung des gesunden Menschen bezeichnend sind. Bei der Ermüdung unseres Kranken nahm nur die Höhe der diphasischen Schwankungen ab, der Aktionsstrom veränderte sich also nur so, wie wenn ein gesunder Mensch seine Muskeln schwächer innerviert, auch hierbei werden bei unverändertem Rhythmus die Schwankungen niedriger.

Aus dieser Beobachtung muß man folgern, daß die Ermüdung bei Myasthenie auf eine andere Art entsteht, als die Ermüdung des Gesunden. Das Kleinerwerden der diphasischen Schwankungen bei der myasthenischen Ermüdung könnte auf zweierlei Weise entstehen: einerseits wäre es möglich, daß die Schwankungen darum kleiner werden, weil das Nervensystem zwar normal frequente, rhythmische, jedoch schwächere Impulse zum Muskel sendet und sich infolgedessen der Muskel schwächer kontrahiert und auch sein Aktionsstrom schwächer wird; andererseits ist es möglich, daß bei der myasthenischen Ermüdung sich die Innervation nicht verändert, daß auch die Stärke der Nervenregungen dieselbe bleibt und daß die Ursache des Niedrigerwerdens der diphasischen Schwankungen im Muskel selbst liegt, daß nämlich der Muskel auf die vollkommen normalen Impulse immer schlechter reagiert und infolgedessen die Größe der Kontraktion und des Aktionsstromes abnimmt. Letztere Erklärung ist einfacher und darum wahrscheinlicher, denn bei der ersteren Annahme müßte man eine, von der physiologischen ganz verschiedene Ermüdung des Nervensystems supponieren.

Über die motorische Innervation kann man am Menschen auch noch auf eine andere Art Aufschluß bekommen, durch die Messung der Geschwindigkeit der Erregungsleitung im Nerven. Wenn man den Nerven einmal möglichst weit vom Muskel, dann ganz nahe zu

diesem reizt und den Aktionsstrom der Zuckungen sowohl, wie die Momente der Reizungen registriert, so ist die Differenz der von der Reizung bis zur diphasischen Schwankung verstreichenden Zeiten, jener Zeitraum in dem die Nervenerregung von der Stelle der entfernten Reizung bis zur Stelle der nahen Reizung gelangte. Zu dieser Untersuchung war die Geschwindigkeit meines Registrierapparates nicht genügend groß, es hätte sich um das Ausmessen von sehr kleinen Distanzen gehandelt und hierzu war der Schatten der Galvanometersaite nicht genügend scharf.

Daher benutzte ich zur Bestimmung der Geschwindigkeit der Erregungsleitung im Nerven die Messung der Reflexzeit des Patellarreflexes. Der Weg, den die Erregung in diesem Falle durchläuft, ist viel länger, als wie wenn man zwei möglichst entfernte Stellen eines motorischen Nerven reizt. Zwar können durch die Messung der Reflexzeit die verschiedenen Abschnitte dieser Zeit (Erregungsleitung im Nerven, Übertragung der Erregung im Rückenmark, Latenzzeit des sensiblen und motorischen Endapparates) nicht bestimmt werden, doch war dies in unserem Falle überflüssig, denn die Reflexzeit war normal (0,02"). Hieraus kann man folgern, daß auch die Geschwindigkeit der Erregungsleitung im Nerven normal ist, denn es wäre höchst unwahrscheinlich, daß sich dieser Abschnitt der Reflexzeit verändert hätte und daß diese Veränderung durch eine entgegengesetzte Veränderung eines anderen Abschnittes der Reflexzeit eben kompensiert würde.

Die Patellarreflexzeit bestimmte ich nach Hoffmann¹⁾ folgendermaßen. Auf die Patellarsehne wurde ein Holzstab gebunden, dessen anderes Ende vor die Registriervorrichtung reichte. Beim Schlag auf den über der Patellarsehne befindlichen Stab entstand auch am anderen Ende des Stabes ein Ausschlag, dessen Schatten den Moment der Reizung auf dem Bromsilberpapier markierte. Zugleich wurde der Aktionsstrom der Reflexzuckung vom *M. quadriceps* abgeleitet. Der Zeitraum vom Anschlag der Sehne bis zum Beginn der diphasischen Schwankung der Zuckung entspricht der Reflexzeit (Fig. 11).

Bei unserem Kranken konnte ich also in der Funktion des Nervensystems nichts Abnormes nachweisen: die Geschwindigkeit der Erregungsleitung im Nerven, die Patellarreflexzeit, die Art der willkürlichen Innervation war vollständig normal. Die Ermüdung jedoch war nicht von jenen Veränderungen des Aktionsstromes be-

1) cit. bei Piper. *Elektrophysiologie menschlicher Muskeln.* p. 57.

gleitet, die beim Ermüden des Gesunden eintreten und die ihren Ursprung im Nervensystem haben. Im Gegenteil bei der Ermüdung unseres Kranken änderte sich der Aktionsstrom der Muskeln auf eine solche Art, daß es wahrscheinlich ist, daß die Ermüdung bei Myasthenie in den Muskeln selbst entsteht.

Schon die myasthenische Reaktion spricht dafür, daß die pathologische Ermüdung in den peripheren Nerven oder in den Muskeln entsteht, es bleibt aber dabei noch unentschieden ob bei willkürlicher Innervation nicht auch das zentrale Nervensystem abnorm schnell ermüdet. Das dies nicht der Fall ist, dafür sprechen obige Beobachtungen.

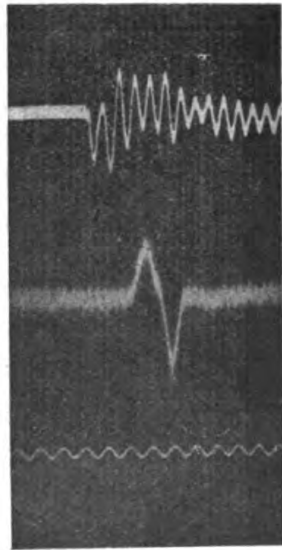


Fig. 11. Patellarreflexzeit unseres Kranken: 0,02". Der erste Ausschlag der obersten Kurve markiert den Moment des Anschlages der Patellarsehne. Die mittlere Kurve ist die diphasische Schwankung der Zuckung des M. quadriceps. Zeit $\frac{1}{100}$ ".

Andererseits benutzte ich die Registrierung des Aktionsstromes zur Untersuchung des myasthenischen Muskels. Vor allem untersuchte ich die einfachste Funktion des Muskels, die Zuckung. Ich reizte den Nerven mit einzelnen Öffnungs-Induktionsschlägen und registrierte außer dem Aktionsstrom oft auch die Verdickungskurve des Muskels. Zur Untersuchung wählte ich solche Muskeln, welche die myasthenische Reaktion ganz typisch gaben.

Der Aktionsstrom der Zuckung des M. flexor carpi uln. hatte eine ganz typische Kurve, es entstand eine diphasische Schwankung. Wenn ich den Muskel mit faradischem Strom oder mit einzelnen Induktionsschlägen ermüdete, so wurde die Zuckung kleiner und die Höhe der diphasischen Schwankung nahm auch ab. Bei der myasthenischen Reaktion tritt also auch eine Veränderung des Aktionsstromes ein, der Strom wird schwächer (z. B. wenn der Nerv 10 Minuten lang mit zwei Schließungs- und zwei Öffnungs-Induktionsschlägen in der Sekunde gereizt wurde, verminderte sich die Höhe der diphasischen Schwankung auf die Hälfte). Bei faradischer Reizung (64 und 100 Unterbrechungen in der Sekunde) des N. ulnaris wurden mit dem Kleinerwerden der Kontraktion des M. flexor carpi uln. auch die diphasischen Schwankungen niedriger. Ganz ähnliche Kurven erhielt ich vom Hypothenar (Fig. 12).

Manchmal jedoch beobachtete ich bei faradischer Reizung der

Muskeln des Hypothenar vor dem Eintreten der Ermüdung sehr auffällige Erscheinungen. Auch diese Muskeln ermüdeten schnell, doch kam es oft vor, daß sie vorher eine Zeitlang stärker reagierten als am Beginn der Reizung, daß größere Kontraktionen als anfangs entstanden bei unveränderter Stärke des Stromes. Bevor ich die Kurven dieser abnorm großen Zuckungen beschreibe, will ich mich mit den an den kleinen Handmuskeln beobachteten klinischen Symptomen befassen.

An den kleinen Handmuskeln und in den Lippenmuskeln unseres Kranken entstand nämlich zeitweilig eine sehr auffallende Veränderung, eine eigentümliche Starrheit, die der Kranke auch selbst beobachtete. Der Kranke begann, meist morgens, in den Händen eine Starre zu empfinden und dabei wurde die Bewegung der Finger unvollständig, indem er den 4ten und 5ten Finger beiderseits in dem Metacarpophalangealgelenk nicht vollkommen strecken konnte. Dies war um so mehr auffallend, als der Kranke gerade morgens am stärksten war. Bei genauer Untersuchung ergab sich, daß die Ursache dieser Beschränkung in der Bewegung nicht eine Lähmung, nicht eine Schwäche der *Mm. extensor. digit.* sei, sondern daß die Streckung der Finger darum nicht vollständig gelang, weil die Beuger der Basalphalangen, die kleinen Handmuskeln in einem Zustande von vermehrtem Tonus oder fortwährender geringer Kontraktion waren. Wenn ich nämlich die in geringer Flexion befindlichen Finger des Kranken ausstreckte, so fühlte ich entschieden einen Widerstand und sobald ich die Finger losließ, kehrten sie wieder in ihre frühere Stellung, in geringe Flexion zurück. Oft dauerte dieser Zustand der Hände einige Stunden.

Eine ganz ähnliche Starrheit entstand auch oft in den Lippen des Kranken, meist zu gleicher Zeit, wie in den Händen. Der Kranke empfand in den Lippen eine Spannung und die Bewegung der Lippen wurde beschränkt, besonders beim Sprechen war dies auffällig.

Wegen der Symptome an den Händen, obwohl diese dem Krampf bei Tetanie nicht entsprachen, untersuchte ich den Kranken

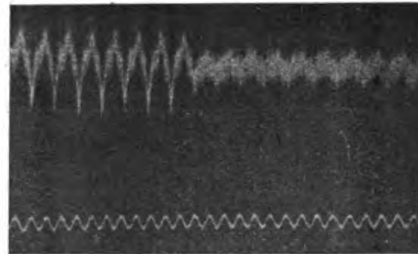


Fig. 12. Myasthenie. Aktionsstrom des Hypothenar; faradische Reizung (64 Unterbrechungen in der Sekunde). Die diphasischen Schwankungen werden während der Kontraktion niedriger. Zeit $\frac{1}{100}$ ''.

oftmals auf die Zeichen der Tetanie. Doch sowohl das Trousseau'sche, wie das Erb'sche und das Hoffmann'sche Symptom fehlte, und auch das Chvostek'sche Symptom war nicht entsprechend nachweisbar. Bei Beklopfung des Facialis entstanden nur einzelne kleine Zuckungen in den bezüglichen Muskeln, doch erfolgten nie lebhaftere oder ausgedehnte Zuckungen. Infolgedessen und auch darum, weil meist nicht nur an den Händen, sondern gleichzeitig auch an den Lippen die eigentümliche Starre eintrat, halte ich diese Symptome nicht für Tetanie, die nur selten, in schweren Fällen mit Krämpfen in den Gesichtsmuskeln einhergeht.

Andererseits wurde bei Myasthenie wiederholt abnorm große Erregbarkeit der Muskeln beobachtet. Rautenburg¹⁾ sah bei faradischer Reizung außer träger Kontraktion (Myobradie) auch vom Reiz unabhängige Zusammenziehungen (Myautonomie). Wenn er den Muskel mit dem induzierten Strom (4—5 Induktionsschläge in der Sekunde) reizte, geriet der Muskel in einen eigentümlichen Erregungszustand, indem er sich rhythmisch kontrahierte. Eine solche Zuckung hatte eine Dauer von 0,6". Während diesen Zuckungen fehlte die myasthenische Reaktion und der Muskel reagierte überhaupt nicht auf Reize. Keller²⁾ sah in mehreren Fällen infolge von Reizung mit dem faradischen Strom eine Übererregbarkeit entstehen, der Muskel blieb nämlich auch nach Unterbrechung des Stromes kontrahiert.

Zur genaueren Untersuchung der zeitweiligen Übererregbarkeit der kleinen Handmuskeln unseres Kranken nahm ich Zuckungskurven auf. Ich reizte den N. ulnaris in der Fossa ulnaris mit einzelnen Öffnungsinduktionsschlägen. Die Verdickungskurve wurde mittels eines auf den Hypothenar befestigten Tambours registriert. Fig. 13 stellt die Zuckungskurve am Beginn der Untersuchung dar. Nach $\frac{1}{2}$ Minute dauernder Faradisation des N. ulnaris entstand Übererregbarkeit und wenn ich jetzt wieder mit einzelnen Induktionsschlägen von derselben Stärke reizte, so entstanden auf einen einzigen Induktionsschlag mehrere Zuckungen, deren Dauer das doppelte der früheren Zuckung beträgt, doch auch die Höhe der Kurve hat zugenommen, besonders jene der ersten Zuckung, die ungefähr dreimal so hoch ist (Fig. 14). Wenn ich nun den

1) E. Rautenburg, Zur pathologischen Physiologie menschlicher Skelettmuskeln und über gewisse Beziehungen zur Funktion des Herzmuskels. Arch. f. klin. Med. 93.

2) Keller. K., A myastheniáról és jellemző villamos reakciójáról. Orvosi Hetilap 1913.

N. ulnaris noch weiter faradisierte, veränderte sich die Reaktion des Muskels alsbald wieder: ein gleich starker Induktionsschlag verursachte nur eine ganz kleine Zuckung, deren Kurve nur halb so hoch ist, wie jene der Zuckung am Beginn der Untersuchung (Fig. 15).

Infolge von kurzdauernder Faradisation wurde also nicht nur die Zuckung größer, sondern es entstanden sogar mehrere Zuckungen auf einen Induktionsschlag, beim Fortsetzen der Faradisation wurden dann die Zuckungen immer kleiner, es entwickelte sich die myasthe-

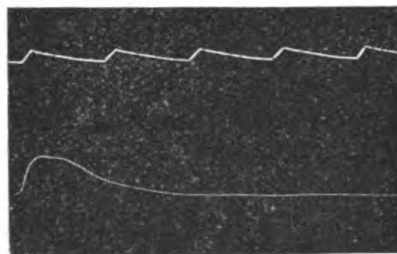


Fig. 13. Myasthenie. Zuckungskurve der Hypothenarmuskeln bei Reizung des N. ulnaris mit einem Öffnungsinduktionsschlag. Zeit $\frac{1}{5}$ ''.

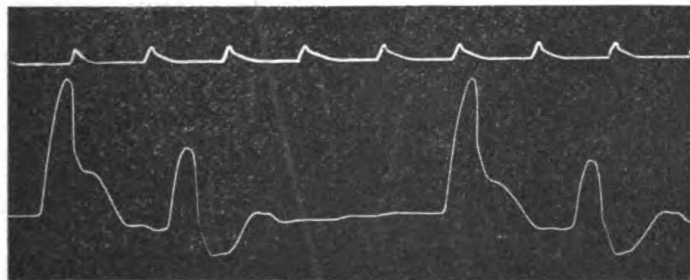


Fig. 14. Dasselbe, nach $\frac{1}{2}$ Minute dauernder Faradisierung des Nerven. Zuckungen infolge von 2 Öffnungsinduktionsschlägen. Auf jeden Reiz erfolgen mehrere Zuckungen. Zeit $\frac{1}{5}$ ''.

nische Reaktion. Dieses Verhalten der Muskeln des Hypothenar konnte ich jedoch nur dann beobachten, wenn in den Händen des Kranken die oben beschriebene Starrheit vorhanden war. Wenn diese fehlte, wurden die Zuckungen nicht größer, sondern sie wurden von Anfang an immer kleiner. In diesem Falle verhielten sich also auch diese Muskeln ganz so, wie die übrigen Muskeln des Kranken.

Außerdem untersuchte ich den Aktionsstrom der abnorm lebhaften Zuckungen. Ich reizte den N. ulnaris mit Öffnungsinduktionsschlägen (die eine Elektrode war in

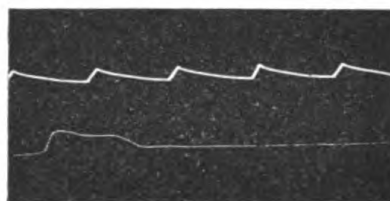


Fig. 15. Dasselbe, nach $1\frac{1}{2}$ Minuten dauernder faradischer Reizung des Nerven. Die Zuckung ist kleiner als am Beginn der Untersuchung. Zeit $\frac{1}{5}$ ''.

der Fossa ulnaris, die andere am Sternum) und die Elektroden zur Ableitung des Aktionsstromes befanden sich über dem Os pisiforme und über dem Capitulum des V. Metakarpalknochens.

Am Beginn der Untersuchung, bevor ich den N. ulnaris faradierte, war die Kurve des Aktionsstromes normal (Fig. 16). Nach einem vom Induktionsschlag verursachten kleinen Ausschlag nach abwärts folgt die diphasische Schwankung des Aktionsstromes. Doch auch nach Ablauf dieser Schwankung kehrte die Saite des

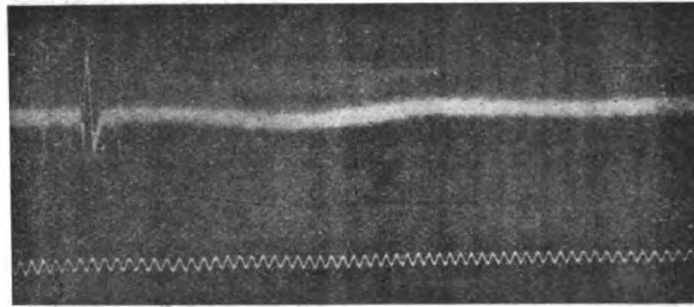


Fig. 16. Myasthenie. Aktionsstrom der Zuckung der Hypothenarmuskeln; Reizung des N. ulnaris mit einem Öffnungsinduktionsschlag. Die erste kleine, abwärts gerichtete Zacke rührt vom Induktionsschlag her. Dann folgt die diphasische Schwankung des Aktionsstromes. Nach dieser sieht man noch eine sehr niedrige Schwankung. Zeit $\frac{1}{100}$ ''.

Galvanometers nicht ganz in ihre Ruhestellung zurück und man sieht an der Kurve eine flache, langgestreckte Schwankung. Auch bei gesunden Muskeln sieht man oft eine solche, flache Schwankung, die der diphasischen Schwankung folgt. Da die diphasische Schwankung des Aktionsstromes der Kontraktion vorausgeht, entsteht diese flache Schwankung während der Kontraktion, es bestehen also auch zu dieser Zeit Potentialdifferenzen im Muskel.

Sehr auffallend veränderte sich die Kurve des Aktionsstromes, wenn infolge faradischer Reizung des N. ulnaris erhöhte Erregbarkeit eintrat und die Zuckungen größer wurden. Nach der kleinen Zacke des Induktionsschlages (alle Schwankungen haben infolge entgegengesetzter Ableitung eine entgegengesetzte Richtung) sieht man eine niedere diphasische Schwankung und nach dieser folgen noch vier, anfangs hohe, dann flachere, bogenförmige Schwankungen (Fig. 17), die ungefähr $\frac{4}{5}$ '' dauern.

Bei abnorm gesteigerter Erregbarkeit der Muskeln des Hypothenar veränderte sich also nicht nur die Zuckungskurve, sondern auch jene des Aktionsstromes ganz bedeutend: die diphasische Schwankung wurde niedriger und nach dieser entstanden mehrere

große, wellenförmige Schwankungen. Das Niedrigerwerden der diphasischen Schwankung ist wohl ein Zeichen der Ermüdung, denn bei der Ermüdung anderer Muskeln des Kranken nahm auch die Höhe dieser Schwankung ab. Die der diphasischen Schwankung folgenden großen Schwankungen konnten nur dadurch entstehen, daß auch nach Ablauf des Aktionsstromes, also zur Zeit der Kontraktion im Muskel noch stärkere Potentialdifferenzen entstanden, die mehrmals nacheinander durch den Muskel zogen in derselben Richtung, wie der Aktionsstrom, worauf man aus der Richtung der Schwankungen schließen kann. Dieser Teil der Kurve entspricht den auf einen Reiz erfolgenden mehrfachen, abnorm lebhaften Zuckungen (Fig. 14). Diese Zuckungen sind also auch durch ihre

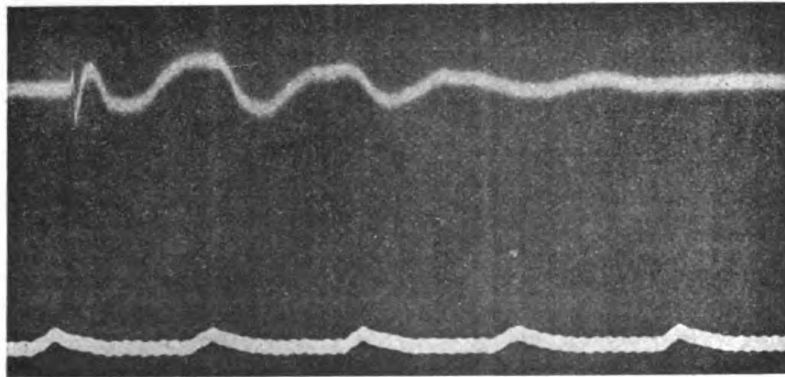


Fig. 17. Dasselbe, doch nach $\frac{1}{2}$ Minute dauernder faradischer Reizung des Nerven, als sich die Erregbarkeit erhöhte. Die vom Induktionsschlag herrührende Zacke ist nach aufwärts gerichtet. Dann folgt eine niedrigere diphasische Schwankung, und nach dieser noch vier, lange Doppelschwankungen. Zeit $\frac{1}{5}$ “.

elektrischen Erscheinungen verschieden: nur vor der ersten Zuckung findet sich ein Aktionsstrom, doch auch bei dieser Zuckung entstand nach diesem ein abnormes Potential im Muskel, die folgenden Zuckungen haben keinen Aktionsstrom, ihnen entspricht nur eine abnorme Potentialveränderung.

Diese Erscheinungen kann man nur durch die Annahme einer veränderten Funktion des Muskels erklären, denn eine Veränderung der Erregbarkeit des Nerven kann diese qualitative Veränderung der Zuckung — mehrere, große Zuckungen auf einen Reiz mit abnormen elektrischen Erscheinungen — nicht verursachen. Eine erhöhte Erregbarkeit des Nerven würde nur zu einer quantitativen Veränderung, zu größerer Zuckung, zu höherer diphasischer Schwankung führen.

7*

Erwähnen will ich noch, daß ich beim entarteten Muskel ähnliche Schwankungen nach der diphasischen Schwankung beobachtete. In einem Falle von Lähmung des Plexus brachialis entstanden im M. flexor carpi ulnaris bei direkter Reizung nicht nur auf den galvanischen Strom, sondern auch auf einzelne starke Induktionsschläge ausgesprochen träge Zuckungen. Diese Zuckungen wurden von abnormen elektrischen Veränderungen begleitet. Auf Fig. 18 folgt der abwärts gerichteten Zacke des Induktionsschlages unmittelbar die diphasische Schwankung, nach

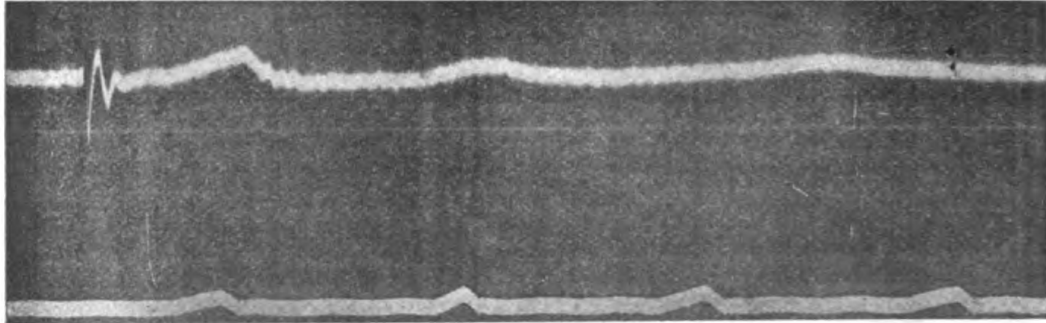


Fig. 18. Lähmung des Plexus brachialis. Im M. flexor carpi uln. träge Zuckung bei direkter Reizung. Aktionsstrom dieser Zuckung: nach der diphasischen Schwankung entstehen noch mehrere, lange Schwankungen. Zeit $\frac{1}{5}$ ''.

dieser entstehen aber noch drei, $\frac{3}{5}$ '' dauernde, lange Schwankungen. Letztere Schwankungen hängen wohl mit der Trägheit der Zuckung zusammen und man muß dieselben, ebenso wie die Trägheit der Zuckung der veränderten Funktion des degenerierten Muskels zuschreiben. Das Elektromyogramm des entarteten Muskels spricht also dafür, daß die langen, mehrfachen Schwankungen bei Myasthenie (Fig. 17) von einer abnormen Funktion des Muskels herrühren.

Wenn die Hypothenarmuskeln unseres Kranken im Zustande erhöhter Erregbarkeit waren, veränderte sich auch der Muskelstrom der durch Faradisieren erzeugten Kontraktion. Die Höhe der diphasischen Schwankungen vergrößerte sich während der Kontraktion auf das zwei- bis dreifache (Fig. 19).

Aus den auf einen Reiz entstandenen mehreren Zuckungen der übererregbaren Hypothenarmuskeln und aus deren Elektromyogramm muß man folgern, daß sich die Funktion des Muskels, und nicht jene des Nerven verändert hat. Dabei wurde jedoch auch die diphasische Schwankung niedriger, man muß daher auch diese Veränderung auf den Muskel zurückführen. Infolgedessen ist es wahrscheinlich, daß das Kleinerwerden der diphasischen Schwankung bei Ermüdung des Hypothenar auch dann, wenn seine Muskeln nicht übererregbar waren, sowie bei der Ermüdung anderer Muskeln

unseres Kranken ebenfalls die Folge eines pathologischen Zustandes des Muskels und nicht des Nerven ist. Wenn man aber die Ursache dieser Veränderung des Aktionsstromes auf das abnorme Verhalten des Muskels zurückführen muß, so muß man auch das Kleinerwerden der Kontraktion, die pathologische Ermüdung bei Myasthenie der abnormen Funktion des Muskels zuschreiben.

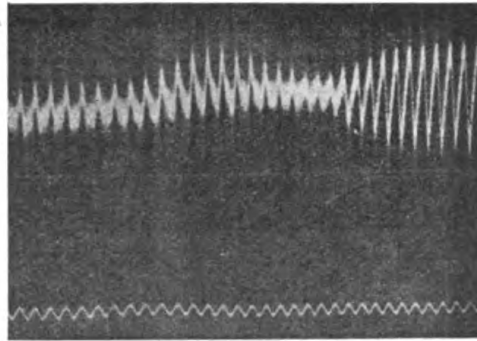


Fig. 19 Myasthenie. Hypothenar mit erhöhter Erregbarkeit. Faradische Reizung. Die diphasischen Schwankungen des Aktionsstromes werden zeitweilig höher. Zeit $\frac{1}{100}$ ''.

Das Ergebnis der klinischen Beobachtung und der anatomischen Untersuchung unseres Falles fasse ich in folgendem zusammen.

Im Nervensystem konnte durch die histologische Untersuchung nichts abnormes nachgewiesen werden, in den quergestreiften Muskeln jedoch fand ich an vielen Stellen die Zeichen von Degeneration und von Regeneration, die aber in den verschiedenen Muskeln von sehr ungleicher Stärke waren. Die Untersuchung gesunder Muskeln ergab, daß der histologische Bau verschiedener Muskeln nicht ganz gleich ist, die äußeren Augenmuskeln und die Kehlkopfmuskeln verhalten sich anders als die übrigen quergestreiften Muskeln. Dies erklärt die Ungleichheit des Befundes in den verschiedenen Muskeln unseres Kranken. Doch auch wenn man dies bei Beurteilung des Muskelbefundes berücksichtigt, ergibt sich dennoch in den Muskeln unseres Kranken abnorme Degeneration und Regeneration der Muskelfasern. Bei Myasthenie wurden Veränderungen der Muskelfasern wiederholt beschrieben (Csiky¹⁾ fand auffallenden Dickenunterschied der Fasern und Kernvermehrung, Marburg²⁾ fettige Degeneration, degenerative Myositis, Goldflam und Link Atrophie, Harzer³⁾ Vermehrung der Kerne, Vakuolen in den Fasern), während die Untersuchung

1) J. Csiky, Über einen Fall von Myasthenia gravis pseudoparalytica mit positivem Muskelbefund. D. Z. f. N., 1909.

2) Marburg, Zeitschrift für Heilkunde. 1907.

3) A. Harzer, Faradisch-elektrische und histologische Untersuchungsergebnisse an einem Falle von Myasthenie. D. Z. f. N. 47—48.

des Nervensystems niemals zu einem Resultat führte, dem man eine Bedeutung beimessen könnte.

Obwohl auch in unserem Falle die quergestreiften Muskelfasern nicht sehr bedeutend verändert waren und in einigen Muskeln nur sehr wenig abnormes gefunden wurde, ist dieser Muskelbefund für die Lokalisation der myasthenischen Ermüdung doch von Bedeutung, da man überhaupt nicht erwarten kann, daß die myasthenische Ermüdbarkeit mit stärkeren anatomischen Veränderungen einhergehe, denn die klinischen Erscheinungen verschlimmern sich oft plötzlich und bessern sich dann wieder schnell. Dieser schnelle Wechsel der Symptome kann nicht durch gröbere anatomische Veränderungen bedingt sein, in diesem Falle könnte man die schnelle Besserung und die plötzliche Verschlimmerung nicht erklären. Das klinische Bild spricht dafür, daß die myasthenische Ermüdung auf einer Funktionsstörung von schnell wechselnder Intensität beruht, die nur mit geringen anatomischen Veränderungen einhergehen kann. Infolgedessen ist auch die geringe Veränderung, die man am myasthenischen Muskel gefunden hat, von Wichtigkeit: die histologischen Befunde machen es wahrscheinlich, daß bei Myasthenie der Muskel erkrankt ist, daß also wohl der Muskel selbst ermüdet. Was schließlich das histologische Bild des Muskelbefundes betrifft, so kann man sagen, daß dies in unserem Falle nur einer Degeneration und Regeneration der Fasern entspricht. Entzündliche Veränderungen konnte ich nicht nachweisen, was für die Ätiologie der Krankheit von Bedeutung ist.

Meines Erachtens darf man aber aus diesem Muskelbefunde keineswegs schließen, daß die Myasthenie eine Krankheit der quergestreiften Muskeln sei. Zahlreiche klinische Beobachtungen sprechen gegen eine solche Annahme und außerdem wurden bei Myasthenie auch andere charakteristische anatomische Veränderungen gefunden (abnorm große Thymus, kleinzellige Infiltrationsherde), die nicht infolge einer Muskelerkrankung entstanden sein können. Diese anatomischen Befunde, sowie die klinische Beobachtung spricht dafür, daß die Myasthenie mit einer Funktionsstörung der Drüsen mit innerer Sekretion zusammenhängt und darum muß man die Veränderungen an den Muskelfasern für sekundär halten.

Die charakteristischen anatomischen Befunde bei Myasthenie, die kleinzelligen herdförmigen Infiltrationen und die abnorm große Thymus, könnten auch in unserem Falle nachgewiesen werden.

Die herdförmigen, kleinzelligen Infiltrationen können, wie ich schon anfangs erwähnte, eine lokale Wirkung auf die Funktion

der Muskeln nicht haben, da die Verbreitung der Herde sehr unregelmäßig ist und oft in schwer gelähmten Muskeln die Infiltrationen völlig fehlen. Die herdförmigen Infiltrationen haben nach meiner Ansicht eine ganz andere Bedeutung. Man muß hierbei besonders darauf Rücksicht nehmen, daß diese Infiltrationen nicht nur in den quergestreiften Muskeln, sondern — was wohl nicht mit gleicher Sorgfalt untersucht wurde — fast im ganzen Organismus, in den inneren Organen und auch im Nervensystem gefunden wurden. Als Ursache dieser allgemeinen, den ganzen Organismus betreffenden Veränderung käme irgendeine Infektion, der Tumor und die abnorme Entwicklung in Betracht. Gegen die entzündliche Natur der Infiltrationen spricht, daß diese fast nur aus kleinen Rundzellen bestehen, weiter, daß das histologische Bild der Herde überall das gleiche ist, während man, wenn es sich um Entzündung handeln würde, mit dem Fortschreiten der Entzündung eine Veränderung des histologischen Bildes finden müßte. Andererseits verhalten sich die Infiltrationen nicht wie ein Tumor, keiner der Herde erreicht eine beträchtliche Größe, sie bleiben immer klein und zerstören das umgebende Gewebe nicht. Von Metastasen des mediastinalen Tumors kann schon darum nicht die Rede sein, weil in manchen Fällen eine mediastinale Geschwulst überhaupt nicht vorhanden war.

Die Infiltrationen können also weder als Zeichen einer Entzündung, noch als Tumoren aufgefaßt werden, und dies unterstützt unsere Auffassung, daß diese Infiltrationen eine charakteristische Eigenschaft des Organismus bei Myasthenie, ein Zeichen fehlerhafter Entwicklung seien. Für diese Ansicht sprechen auch noch nicht publizierte Beobachtungen von Schütz, der bei 5 Fällen von Basedow'scher Krankheit in den Augenmuskeln ganz ähnliche Infiltrationsherde fand. Bei diesen Kranken bestanden die typischen Symptome der Basedow'schen Krankheit, zur Myasthenie gehörige Zeichen wurden jedoch an ihnen nicht beobachtet. Dieser Befund von Schütz macht es wahrscheinlich, daß die herdförmigen kleinzelligen Infiltrationen eine konstitutionelle Eigenschaft des Organismus bei gewissen Krankheiten sind, daß sie also nicht nur für die Myasthenie charakteristisch sind. Dieser Muskelbefund bei Basedow'scher Krankheit kommt eigentlich nicht unerwartet, wenn man das verhältnismäßig häufige Vorkommen dieser Krankheit mit der Myasthenie, die augenscheinliche Verwandtschaft beider Krankheiten in Betracht nimmt. Außerdem ist bei beiden Krankheiten die Thymus oft abnorm groß und dies läßt daran denken.

ob die kleinzelligen herdförmigen Infiltrationen nicht ein charakteristischer anatomischer Befund des Status thymico-lymphaticus oder des Status lymphaticus sind.

Schließlich ergab die histologische Untersuchung, daß die mediastinale Geschwulst unseres Kranken von einer aus grobfaserigem Bindegewebe bestehenden Kapsel umgeben ist, daß innerhalb dieser Kapsel das weiche, mit Blutungen durchsetzte Gewebe eine Struktur, wie die Thymus aufweist und daß in den Spalten der Kapsel und auf ihrer äußeren Fläche, ferner in dem umgebenden Fettgewebe aus ähnlichem Gewebe bestehende Herde sich befinden, in denen auch Hassal'sche Körperchen vorkommen. Entschieden stammt das ganze Gebilde aus der Thymus und der histologische Aufbau desselben spricht vielmehr dafür, daß es das Resultat abnormer Entwicklung, beziehungsweise ungenügender Involution sei, als eine Geschwulst.

In zahlreichen Fällen von Myasthenie wurde die Thymus abnorm groß gefunden und wenn man hieraus auch nicht darauf schließen kann, daß die Myasthenie durch eine fehlerhafte Funktion der Thymus verursacht werde, so sprechen diese Befunde doch dafür, daß die Myasthenie mit einer abnormen Funktion der innersekretorischen Drüsen, wenn auch nicht gerade mit jener der Thymus zusammenhängt. In Übereinstimmung hiermit werden bei Basedow'scher Krankheit, die auch oft mit einer Vergrößerung der Thymus einhergeht, nicht selten Symptome der Myasthenie beobachtet. Aus dem Sektionsbefund unseres Kranken erwähne ich noch außer dem kleinen Adenom in der Hypophyse, daß die Gl. parathyroideae ungewöhnlich klein waren.

Zahlreiche Autoren sprachen sich für einen Zusammenhang der Myasthenie mit den innersekretorischen Drüsen aus. Diese Ansicht wird auch durch klinische Beobachtungen gestützt: nicht selten kommt Myasthenie und Tetanie zusammen vor, bei Basedow-Kranken wurden verhältnismäßig oft Symptome von Myasthenie beobachtet, und auch alle drei Krankheiten bestanden zugleich in einem Falle von Tobias.¹⁾ Stern²⁾ beschreibt einen Fall mit typischer Basedow'scher Krankheit und Myasthenie, ferner bestand bei diesem Kranken Chvostek'sches Zeichen, außerdem Pigmentation der Haut, als Symptom einer Nebennierenkrankung.

1) E. Tobias, Über myasthenische Paralyse und ihre Beziehungen zu den Drüsen mit innerer Sekretion. Neurol. Zentralbl. 1912, Nr. 9.

2) E. Stern, Beitrag zur Pathogenese der Myasthenie. Neurol. Zentralblatt 1914.

Schließlich erwähne ich noch einen lehrreichen Fall von Goldflam.¹⁾ Die an Myasthenie leidende Kranke war dreimal gravid und ihr Zustand besserte sich während den Graviditäten in solchem Maße, daß die Kranke sagte, sie müßte immer gravid sein um gesund zu bleiben. Die günstige Wirkung der Gravidität in diesem Falle spricht auch für den Zusammenhang der Myasthenie mit den Drüsen der inneren Sekretion: die Gravidität (die unter anderem auch mit der accidentellen Involution der Thymus einhergeht) verändert die Funktion dieser Drüsen und dies konnte zur Besserung der Krankheit führen.

Bei der klinischen Beobachtung unseres Falles ergab die Untersuchung des Aktionsstromes der Muskeln den besten Aufschluß über die Funktion des Nervensystems und der Muskeln. In der Funktion des Nervensystems konnte ich keine Veränderung nachweisen: die Erregungsleitung, die Reflexzeit, die Art der Innervation — der Rythmus der Erregungen — erwies sich als normal. Außerdem beweisen meine Beobachtungen, daß die Ermüdung bei Myasthenie nicht mit jenen Veränderungen des Aktionsstromes einhergeht, die für die Ermüdung beim gesunden Menschen charakteristisch sind.

Bei Ermüdung der Muskeln unseres Kranken wurden nämlich die Impulse vom Nerven und dementsprechend die diphasischen Schwankungen des Aktionsstromes nicht seltener und auch superponierte Schwankungen entstanden nicht, — bei der Ermüdung unseres Kranken wurde nur die Höhe der diphasischen Schwankungen kleiner. Die Ermüdung bei Myasthenie ist also von der Ermüdung des gesunden Menschen prinzipiell verschieden, bei Ermüdung der myasthenischen Muskeln verändert sich deren Aktionsstrom nur so, wie wenn ein gesunder Mensch seine Muskeln schwächer innerviert, die für die Ermüdung des gesunden Menschen charakteristische Veränderung der Innervation erfolgt jedoch nicht. Für diese völlig differente Natur der myasthenischen Ermüdung spricht auch eine charakteristische Beobachtung unseres Kranken: er fühlte niemals Müdigkeit, auch dann nicht, wenn er am allerschwächsten war.

Die Beobachtungen an den Muskeln des Hypothenar unseres Kranken machen es wahrscheinlich, daß das Niedrigerwerden der diphasischen Schwankungen des Aktionsstromes bei Ermüdung des

1) S. Goldflam, Weiteres über die asthenische Lähmung, nebst einem Obduktionsbefund (Dr. E. Flatau). Neurol. Zentralbl. 1902.

myasthenischen Muskels, eine Folge der abnormen Funktion des Muskels und nicht des Nervensystems ist. Wenn die Muskeln des Hypothenar übererregbar waren, so änderte sich nämlich die Zuckung und der Aktionsstrom auf eine solche Art (mehrere Zuckungen auf einen Reiz, mehrere Schwankungen nach der diphasischen Schwankung), daß man daraus auf einen pathologischen Zustand des Muskels schließen muß. Doch zur selben Zeit wurde, obwohl die Zuckung abnorm groß war, die diphasische Schwankung des Aktionsstromes niedriger, was man daher mit großer Wahrscheinlichkeit auch auf die abnorme Funktion des Muskels zurückführen muß. Auf Grund dieser Beobachtung ist es wahrscheinlich, daß die Ursache des Kleinerwerdens der diphasischen Schwankungen beim Ermüden der kleinen Handmuskeln, wenn ihre Erregbarkeit nicht größer war und beim Ermüden anderer Muskeln unseres Kranken auch im Muskel selbst liege, daß also der Muskel selbst ermüde. Die myasthenische Ermüdung ist also keineswegs der Ermüdung des gesunden Menschen analog, sie geht nicht mit der für diese charakteristischen Veränderung der Innervation einher, die myasthenische Ermüdung entsteht wahrscheinlich überhaupt nicht im Nervensystem, sondern in den Muskeln.

Dieses Resultat der klinischen Untersuchung wird durch die histologischen Befunde gestützt: in den Muskelfasern wurden bei Myasthenie wiederholt Veränderungen nachgewiesen, die mit der pathologischen Ermüdbarkeit im Zusammenhang sein können, das Nervensystem erwies sich jedoch histologisch immer normal.

Aus dem Allgemeinen Krankenhause Hamburg-Barmbeck
(Direktor: Prof. Dr. Th. Rumpel).

Untersuchungen über Melanurie.

Von

Dr. J. Feigl

und

Dr. E. Querner

Vorsteher des chem. Laboratoriums.

Sekundärarzt der med. Abteilung.

Zustände, unter denen der Organismus Harne produziert, die bräunliche bis schwarze Farbstoffe, resp. deren Vorstufen enthalten, sind unter verschiedenen Voraussetzungen bisher beobachtet und studiert worden. Einmal handelt es sich um jene in Beziehung zu Neubildungen stehende Farbstoffausscheidung, die offensichtlich aus dem Bestande des Organismus selbst hervorgeht unter Zuständen, die die Pathologie als Melanose schlechthin, die pathologische Chemie als Melanurie interessieren. Diesem Bilde steht gegenüber die Alkaptonurie, bei der es gleichfalls zum Auftreten dunkler Farbstoffe in Urin kommt, die aus gewissen Zell-Bausteinen des Körpers resp. aus diesen chemisch gleichartigen Stoffen in der Nahrung direkt hervorgehen. Beide Vorgänge werden durch alimentäre Eingriffe dem Wesen nach nicht, wohl aber in der Intensität der Erscheinung unter geeigneten Voraussetzungen beeinflusst, wie bereits hier kurz angedeutet sein mag. Die pathologische und forensische Chemie beschäftigt sich außerdem häufig mit schwarzen bzw. nachdunkelnden Harnen, welche die Zufuhr von Substanzen zur Voraussetzung haben, die zu einer Umwandlung in dunkle Farbstoffe befähigt sind. Es handelt sich vorwiegend um die sogenannten Phenolharne bei Karbol-, Lysol-, Creosot- und andere Vergiftungen, sowie um solche nach Verabreichung entsprechender Heilmittel (Guajakolderivate usw.). Ferner beobachtet man direkt vorhandene oder leicht ohne reaktive Zusätze oder mit Hilfe solcher eintretende Dunkelfärbungen in teilweise zersetzten Harnen unter Umwandlung des Indikans, des ausgeschiedenen Phenols usw. Bei

letzteren stößt man auf Voraussetzungen, die zumeist qualitativ gleichartig sind mit den oben genannten Karbol- usw. -Harnen.

Unter ganz anderen Verhältnissen beobachtet man tiefgefärbte, nachdunkelnde Harne, wenn reichliche Mengen von Gallenfarbstoffen vorliegen. Auch diese müssen wegen häufiger Anlässe zu Verwechslungen oder fälschlichen Mutmaßungen mit berücksichtigt werden. Es kann außerdem noch unter gewissen anderen Verhältnissen zur Bildung dunkelgefärbter Harne kommen, die hier im einzelnen zunächst nicht behandelt werden können. So z. B. beim Auftreten von Blutfarbstoff und dessen nächsten Zerfallsprodukten. Die Aufgaben sowohl der klinischen Diagnostik wie der pathologischen Chemie sind in der Frage der dunklen Farbstoffe durch diese in den Hauptpunkten gegebene Disposition gekennzeichnet.

Wir werden uns mit der Behandlung dieser Fragen in Rücksicht auf die echte Melanurie beschäftigen und dementsprechend dem Verhalten ähnlicher Erscheinungen Aufmerksamkeit entgegenbringen. Man ersieht aus der umfangreichen Literatur über das Gebiet der dunklen Harnfarbstoffe, daß zahlreiche Widersprüche bestehen, die teils theoretischer und biologischer, teils methodischer und chemisch-analytischer Natur sind. Wir haben uns die Aufgabe gestellt, mit dem gegenwärtigen uns zu Gebote stehenden Beweismaterial zur Klärung der umstrittenen Frage beizusteuern, wobei der leitende Gedanke durch die Fragestellung repräsentiert wird:

Gibt es unter normalen oder andersgearteten pathologischen Zuständen positive Ausfälle der für die Melanurie als charakteristisch geltenden Reaktionen im Harn?

Der Ausgangspunkt zu unseren Untersuchungen bildet der folgende Fall „echter Melanurie“. ¹⁾

„Am 1. IX. 15 wurde dem Allgem. Krankenhaus Hamburg-Barmbeck, erste mediz. Abteilung — Prof. Dr. Th. Rumpel, ein 52 jähriger Wachtmeister O. unter der Diagnose Cholelithiasis überwiesen. Er gab an, 1892 wegen Leibesbeschwerden in ärztlicher Behandlung gewesen, im übrigen sehr häufig (25 mal) wegen Mandelabszesses incidiert zu sein. 1913 begann eine Erkrankung des linken Auges, welches 1914 in der Augenklinik des Eppendorfer Krankenhauses entfernt wurde. Seit einigen Monaten leidet Pat. an Schmerzen in der rechten Brust- und Bauchseite, die sich in den letzten Tagen kolikartig verschlimmerten, so daß seitens des behandelnden Arztes der Verdacht auf Gallensteinleiden ausgesprochen und der Pat. dem Krankenhaus überwiesen ist. Die Untersuchung ergab folgendes: Mittelgroßer Mann mit gutem Ernährungszustand und gutem Fettpolster. Etwas blasse Hautfarbe, kein Ikterus. Gewicht 93 kg. Größe 1,70 cm, Hb 100 ‰. Temp. normal. Nervensystem ohne krankhaften Befund. Linkes Auge fehlt, Glasauge. Mund- und Halsorgane:

Leichte Hypertrophie der Tonsillen. Herz und Lunge ohne krankhaften Befund. Blutdruck nach Deneke 115. Abdomen: weich, freie Flüssigkeit nicht nachweisbar. Milz nicht vergrößert. Leber etwas vergrößert, überragt in der rechten Seite den Rippenbogen 1 Querfinger breit, ist ziemlich derb, in der Mamillarlinie unterhalb des Rippenbogens ziemlich druckempfindlich. An der Haut der Extremitäten mehrere kleine Lipome. Der Urin war frei von Eiweiß und Zucker, von normalem Aussehen, enthielt ziemlich reichlich Urobilin und Urobilinogen. Indikan stark positiv. Magenchemismus ergab nach Ewald'schem Probefrühstück: freie HCl 40, Gesamtacid. 70, Milchsäure neg. Sang. neg. Lab. positiv. Pepsin positiv. Leberfunktionsprüfung mit Lävulose ergab Herabsetzung der Toleranz.

Einreibungen mit Chloroformöl, Antipyrin, Morphinum gegen Schmerzen. Patient nimmt dauernd an Gewicht ab. Leukocytenzahl am 15. IX.: nüchtern 12 200.

Die Druckempfindlichkeit in der Lebergegend, samt den in Brust, Schulter und Arme ausstrahlenden Schmerzen wechselten an Intensität, nahmen im ganzen zu. Bei dauerndem Fehlen von Fieber und Ikterus unter dauernd bestehenbleibenden Schmerzen — auch eine am 10. IX. wiederholte Serumuntersuchung auf Bilirubin hatte negatives Resultat — wurde die Diagnose der Cholelithiasis sehr bald zweifelhaft. In der Erwägung, daß die Leberschwellung vielleicht durch Metastasierung eines malignen Tumors bedingt sein könne, für dessen Ausgangspunkt eventl. das entfernte Auge in Betracht kommen konnte, und in der Erwägung, daß als maligne Tumoren des Auges melanotische Sarkome relativ häufig in Frage kommen, wurde der Urin auf Melanin nach den üblichen Methoden untersucht und dessen Anwesenheit auch einwandfrei festgestellt. Albumosen im Urin werden nach Devoto-Bang positiv gefunden. Eine daraufhin gestellte Nachfrage beim Leiter der Augenklinik des Allgem. Krankenhauses Hamburg-Eppendorf — Prof. Wilbrand — ergab, daß es sich seinerzeit tatsächlich um ein Melanosarkom des entfernten Auges gehandelt habe.

In der nun folgenden dreiwöchigen Frist bis zum Tode wurde der Gehalt des Urins an Melaninprodukten verfolgt, und, abgesehen von den durch Menge und Dichte hervorgerufenen Differenzen, vergleichsweise eine Zunahme der Intensität der Eisenchloridreaktion gefunden. Auch die zwischendurch regelmäßig benutzte Thormählen'sche Reaktion veranschaulichte den Anstieg. 4 Wochen nach der Aufnahme trat allmählich zunehmender, schließlich erhebliche Grade erreichender Ikterus auf. Gelegentlich wurden subfebrile Temperatursteigerungen bis $37,8^{\circ}$ beobachtet. Die Schmerzen wurden erheblicher, sie lokalisierten sich in der rechten Oberbauchgegend und Brustseite, in das rechte Schultergelenk ausstrahlend. Herzschwäche, Ödeme der Beine bei fallenden Urinmengen. Eine Behandlung mit intravenösen Arsacetinlösungen mußte wegen zunehmender Verschlechterung abgebrochen werden. Die Leber nahm im Laufe der Krankheit erheblich an Größe zu. Am 5. X. wurde im Blutserum Bilirubin deutlich nachgewiesen. Bei dieser Untersuchung ergab sich im Serum eine deutliche, nur relativ kurze Zeit beständige Thormählen'sche Reaktion im einmal nach Syllaba — Ausfällung mit Neutralsalz — behandelten, ferner im mit Trichloressigsäure enteiweißten Serum (s. u.).

Die Eisenchloridreaktion ergab im genuinen Serum eine deutliche graubraune Färbung, die in keiner Beziehung die Erscheinungen der Gallenfarbstoffreaktion in sich barg, mithin als Melanogenreaktion angesehen werden mußte. Eine bei dieser Gelegenheit angestellte Wa-Reaktion fiel positiv aus. Im Urin war Gallenfarbstoff mit sämtlichen gebräuchlichen Methoden direkt nicht nachweisbar, jedoch gelang der Nachweis durch die vorgängige Ausfällung mit Baryum- bzw. Calciumsalzen, die die übrigen Chromogene nur unwesentlich mit niederreißen. Dabei ließ sich Bilirubin aus den Niederschlägen zweifelsfrei veranschaulichen. Die Urobilin- und Urobilinogenausscheidung nahm dauernd zu und erreichte schließlich hohe Grade. Auch wurde die Diazoreaktion nach Ehrlich sehr stark positiv. Im übrigen war der Urin sauer, die Menge betrug in den letzten 2 Wochen nur 200 ccm täglich, die Dichte schwankte zwischen 1017 und 1093. Zuckerreaktionen mit Einschluß der Pentosen usw. negativ. Eiweiß in geringen Spuren nachweisbar. Im Urinzentrifugat fanden sich vereinzelte Leukocyten, Epithelien, Erythrocyten und hyaline Zylinder, welch' letztere ebenso wie die gelegentlich beigemengten Spermatozoen gallig gefärbt waren. Die Blutuntersuchung ergab einen Hb-Gehalt nach Sahli von 106 $\frac{0}{0}$, 13 000—18 000 Leukocyten, 4 Mill. Erythrocyten. Am 9. X. betrug die Zusammensetzung der Leukocyten 81 $\frac{0}{0}$ Polynucleäre, 8 $\frac{0}{0}$ große und 11 $\frac{0}{0}$ kleine Lymphocyten. Wiederholte Untersuchungen in frischen Präparaten ließen keinen Pigmentgehalt der Blutelemente erkennen. Frische Blutausrichungen ergaben bei der Behandlung mit Eisenchlorid sowie mit Ferrocyankalium-Salzsäure keine Reaktion. Am 14. X. trat Exitus ein.

Die Obduktion (Dr. Fahr) ergab Melanosarkom in Leber, Milz und Lungen. Coronarsklerose. Arteriosklerose, Lymphoidmark. Lipomatose des Herzens. Pleuritische Verwachsungen beiderseits. Thrombose der Vena portae und ihrer Seitenäste. Infarcierung des Darmes: Nierencyste rechts. Defekt des linken Auges.

Nähere Beschreibung des Sektionsbefundes: 171 cm lange, 94 kg schwere Leiche eines Mannes von kräftigem Körperbau in mittlerem Ernährungszustand. Haut und sichtbare Schleimhäute gelblich verfärbt. Das Zwerchfell steht rechts am unteren Rand der IV., links am unteren Rand der V. Rippe. Nach Abnahme des Brustbeines sinken die Lungen nur wenig ein. Die linke Lunge ist stellenweise, die rechte in ganzer Ausdehnung mit der Brustwand verwachsen. Im Herzen flüssiges Blut und lockeres Gerinnsel. Herzklappen, abgesehen von flachen Verdickungen an der Mitralis glatt und zart. Muskulatur schlaff, von hellbräunlicher Schnittfläche. Fettmuskelgrenze unscharf. An der Innenfläche der Coronarien vereinzelte gelbliche Intimaverdickungen. Desgl. an der Innenfläche der Aorta. In beiden Lungen dicht unter der Pleura finden sich vereinzelte, linsengroße, weiche, schwärzliche Knötchen, die sich ziemlich scharf aus der Umgebung herausheben. Im übrigen sind die Lungen weich und lufthaltig, sehr blutreich. Schleimhaut der Trachea und der Bronchien geschwollen und gerötet. Die Milz ist beträchtlich vergrößert. ihre Maße betragen 18:11:15 cm. Substanz von mittlerer Konsistenz. Schnittfläche in der Hauptsache schwärzlich; zwischen den schwärzlich verfärbten Partien bemerkt man noch Andeutungen der ursprünglichen

Trabekelzeichnung. Nieren von entsprechender Größe, Kapsel leicht lösbar, Oberfläche glatt, Substanz von ziemlich weicher Konsistenz, schmutzig bräunlicher Schnittfläche, Zeichnung verwaschen. In der rechten Niere, nahe dem Hilus, eine walnußgroße, mehrkammrige, glattwandige, mit wässriger Flüssigkeit gefüllte Cyste. Die Leber ist enorm vergrößert. Gewicht 7500 g. Maße 36 : 26 : 15 cm. Zum großen Teil ist das Leberparenchym in eine schwärzlich gefärbte Geschwulstmasse umgewandelt, die vielfach noch eine Zusammensetzung aus einzelnen Knötchen erkennen läßt, in anderen Partien mehr gleichmäßig gefärbt erscheint; an wieder anderen Stellen ist das Grundgewebe noch deutlich. Man bemerkt hier im Grundgewebe zahlreiche, vereinzelt auch kleine und größere, graue, markige Knoten. Bauchaorta wie Brustaorta. Pankreas und Nebennieren o. B. Ebenso Blase wie Geschlechtsorgane. Der Darm ist mit blutigen Massen gefüllt. Die Darmschleimhaut ist blutig-schwärzlich verfärbt, die Wandung brüchig. Im Stamm der Pfortader stecken bräunliche thrombotische Massen, die sich auch in die Verzweigungen der Pfortader hinein erstrecken. In den langen Röhrenknochen ist das Mark bräunlich verfärbt, von himbeerartiger Beschaffenheit. Das linke Auge fehlt. Gehirn o. B.

Außerdem hatten wir in letzter Zeit Gelegenheit, noch bei einem anderen Fall von melanotischem Tumor chemische Untersuchungen anzustellen; wir lassen mit gütiger Erlaubnis des Herrn Prof. Reiche, auf dessen Abteilung der Kranke lag, einen Auszug aus der Krankengeschichte hier folgen:

G. B., 48 Jahre alt, Oberingenieur, aufgenommen am 1. 12. 16. Vorgeschichte: Vor mehreren Jahren wurde das rechte Auge operativ entfernt. Es traten mehrere Monate vor der Aufnahme Leibbeschwerden und Schwellung des Leibes auf. Es wurde eine Lebervergrößerung festgestellt; die Diagnose schwankte zuerst zwischen Lebercirrhose und Leberlues, doch wurde sehr bald die Möglichkeit des Vorliegens eines melanotischen Tumors in Anbetracht der Vorgeschichte erwogen. Wir bekamen damals (8. 11. 16) Urin von dem Patienten zur Untersuchung. Es fand sich bei der Eisenchloridprobe nur eine ganz geringfügige Verdunklung, die nicht als positiv im Sinne einer Melaninreaktion angesprochen werden konnte. Die Thormählen'sche Reaktion ergab im sauren Endstadium eine leichte Grünfärbung, die uns zunächst auch in ihrer Bewertung zweifelhaft erschien. Auf Tryptophan-Darreichung (5 g) trat eine deutliche Vertiefung der Farbreaktion nach Thormählen ein (am 13. 11. 16) (s. u.).

Aufnahme am 1. 12. 16. Befund: Schwerkranker, etwas benommener Mann von mittlerer Körpergröße in ausreichendem Ernährungszustand, blasse Gesichtsfarbe. Abdomen: stark aufgetrieben infolge hochgradigen Ascites. Im übrigen ergibt die Untersuchung: Defekt des rechten Auges; diastolisches Geräusch über der Aorta. Am 2. 12. Punktion des Ascites, Ablassen von 6 $\frac{1}{2}$ Liter gelblich-trüber Flüssigkeit. Die Untersuchung der Ascites-Flüssigkeit ergab 2 % Eiweiß nach Esbach, Rivalta positiv. Reststickstoff 167 mg in 100 ccm Ascites-Flüssigkeit. Zucker 0,11 %. Die Untersuchung des Urins ergab kein Eiweiß, keinen Zucker, Bilirubin in geringen Mengen, Urobilin und Urobilinogen in größeren

Mengen, die Diazo-reaktion war negativ. Die mikroskopische Untersuchung des Urinsedimentes ergab nichts besonderes. Die Untersuchung des Blutsersums ergab positive Wassermann-Reaktion, ferner ziemlich reichliches Vorhandensein von Bilirubin und einen Reststickstoffgehalt von 104 mg. Außerdem ließ sich Melanogen (s. u.) mit Hilfe der Thormählen'schen Reaktion im entweißten Serum deutlich nachweisen, während in der Ascitesflüssigkeit Melanogen auf keine Weise nachweisbar war. Nach Ablassen des Ascites war die Leber deutlich als erheblich vergrößert fühlbar. Am 3. 12. frühmorgens trat der Exitus ein.

Die Sektion (Dr. Fahr) ergab folgendes: Gesamtbefund: Ausgedehnte Melano-Sarkometastasen in der Leber. Defekt des rechten Bulbus. Starke Arteriosklerose. Coronarsklerose.

Nähere Beschreibung des Sektionsbefundes: 176 cm lange, 76,4 kg schwere Leiche eines Mannes von mittelkräftigem Körperbau. Die Beine sind teigig geschwollen. Der rechte Bulbus fehlt. Das Zwerchfell steht rechts am oberen, links am unteren Rand der 5. Rippe. Die Lungen sind frei im Brustraum beweglich. Herzmaße: 13 : 11 cm. An den Mitralklappen finden sich geringfügige, an den Aortenklappen erhebliche, z. T. verkalkte Verdickungen. Muskulatur leidlich kontrahiert. Zwei Aortenklappen sind miteinander verwachsen. Die Verwachsungen verkalkt. Herzgewicht 375 g. An der Innenfläche der Coronarien ausgedehnte flache, gelbliche Intimaverdickungen. In sehr viel größerem Maßstabe finden sich diese Verdickungen auch an der Aorta. Die Lungen sind weich und lufthaltig, sehr blutreich. Schleimhaut der Bronchien geschwollen und gerötet. Milz von entsprechender Größe, sehr blutreich. Zeichnung der Milz erkennbar. Nieren relativ groß, von mittlerer Konsistenz und hellbräunlicher Schnittfläche, Zeichnung erkennbar. Die Leber ist enorm vergrößert, aufs dichteste durchsetzt von kleineren und größeren Knoten, die vielfach zu größeren Bezirken zusammenfließen. Die meisten dieser Knoten sind tintenschwarz. Doch finden sich dazwischen auch Knoten von hellgrauer Farbe. Das zwischen den Knoten liegende Lebergewebe läßt nirgends mehr die ursprüngliche Zeichnung erkennen. Das Gewicht der Leber beträgt 4950 gr. Übrige Bauchorgane o. B. Ebenso die Hirnsektion.

Die Untersuchung des bei der Sektion gewonnenen Urins ergab wieder bei der Oxydationsreaktion (Eisenchlorid) nur eine geringfügige Verdunkelung, dagegen mit der Thormählen'schen Reaktion eine deutliche Grünfärbung, welche sich durch Klärung des Urins (siehe im einzelnen unten) in eine deutliche Blaufärbung verwandeln ließ.

Die klinische Beobachtung dieses Falles II, zeigt demnach, bezüglich der chemischen Urinuntersuchung ein wesentlich anderes Verhalten als unser erster Fall. Man muß aber daraus die Lehre ziehen, auch nur schwach vorhandenen Melanogenreaktionen (Thormählen), wenn sie als solche einwandfrei festgestellt sind (worüber im einzelnen unten zu sprechen sein wird), einen entscheidenden diagnostischen Wert beizumessen.

Wie besonders der vorstehend beschriebene Fall I zeigt, stützt sich unter Umständen die wichtige klinische Diagnose eines melanotischen Tumors der inneren Organe zurzeit einzig und allein auf positiven Ausfall der Melanin- bzw. Melanogenreaktion im Urin, mithin auf eine analytisch-chemische Methodik. Also hat die Klinik das größte Interesse an einer kritischen Bewertung von Umfang, Inhalt, Leistungsfähigkeit und Feinheit der in Betracht kommenden Reaktionen, d. h. also an dem einwandfreien Gelingen der fraglichen Proben auch unter den erschwerendsten Verhältnissen (Anhäufung störender Begleitstoffe usw. im Harn) und an einer Beantwortung der Frage, ob positiver Ausfall unbedingt die Anwesenheit eines melanotischen Tumors voraussetzt.

Der Diagnostik stehen chemische Reaktionen mit verschiedenen Voraussetzungen zur Verfügung, worüber hier zunächst das wesentliche gesagt sein soll. Es gibt nach den vorliegenden Beobachtungen Fälle mit erheblichen Mengen bereits endgültig oxydierten Melanins, sowie solche mit nahezu intakten Melanogenkörpern. Zwischen diesen Extremen sind natürlich Übergänge, nicht nur an verschiedenen selbständigen Fällen, sondern auch in den zeitlichen Erscheinungen des Einzelfalles, beobachtet worden. Der Nachweis wird entweder bezogen auf die oxydative Melaninbildung mit der Beobachtung lediglich des Auftretens, der Intensität und der Eigenschaften des schwarzen Farbstoffes oder auf die individuellen Reaktionen der nicht oxydierten Vorstufen der Melanogenkörper.

Der ersten Reaktion unterworfen sind alle Vorstufen der bisher auf oxydativem Wege als erhältlich beobachteten dunklen Farbstoffe, mithin umfaßt sie

eigentliche, echte Melanurie (Abkömmlinge des Tryptophans nach Eppinger),

die Alkaptonurie (Homogentisin, Abbau des Tyrosins), sowie weitere Phenolsubstanzen und

Umsetzungen von sekundär gebildeten Indolkörpern.

Wenn nach dem Vorstehenden also die erste Reaktion mit der Bildung oxydativer dunkler Farbstoffe eine mehrdeutige Auffassung zuläßt, die erst durch weitere Untersuchungen geklärt werden kann, kommt die zweite bereits von vornherein den Vorstufen des echten Melanins, d. h. den Melanogenkörpern, wesentlich näher. Sie ist mithin eine Erweiterung und Erhärtung des Melaninnachweises, indem sie die dunklen Farbstoffe der Alkaptonurie und der Phenolsubstanzen bereits aus der Betrachtung ausscheidet, wobei aber andererseits die wichtige Frage zu beantworten ist, ob fernere

Stoffe normaler oder pathologischer, frischer oder sekundär mehr oder minder veränderter Harnе zum positiven Ausfall dieser Probe veranlagt sind. Aus dieser im einzelnen später entwickelten Auffassung heraus haben wir die Diagnose mit Hilfe der bekannten Thormählen'schen Reaktion als wesentlich gefördert erachtet. Wir haben bei unseren Untersuchungen die Auffassung gewonnen, daß diese Reaktion als Kriterium weit mehr als bisher in den Vordergrund gerückt zu werden verdient, ja daß sie als entscheidend beurteilt werden kann.

Legt man den gegenwärtigen Stand der umfangreichen Literatur über den diagnostischen Wert der genannten Reaktionen zugrunde, so sieht man, daß zahlreiche Widersprüche auf nicht einheitlicher Verwendung der chemischen Methodik beruhen, daß ferner manche Fälle aus der Betrachtung ausgeschaltet werden können, und daß endlich einige zweifelhaft werden, weil die chemische Bearbeitung zur endgültigen Aufhellung nach dem heutigen Stande der Frage nicht genügend durchgeführt war.

In bezug auf die klinische Bewertung der chemischen Reaktionen seien nachfolgende Äußerungen und Urteile gegenübergestellt. Es sei hier bemerkt, daß die weit überwiegende Zahl früherer Arbeiten fast ausschließlich auf positiven Ausfall der oxydativen Melaninbildung sich stützen, und daß die von Thormählen aufgefundene, später als dem Melanogen zugehörig erwiesene Reaktion bisher kaum je als diagnostisch entscheidend bewertet worden ist. Einen Wendepunkt bilden die wichtigen Untersuchungsergebnisse Eppinger's, deren hoher Wert in der Übertragung auf die Frage der Diagnose nicht annähernd gewürdigt wurde. (2)

Als beweiskräftig und für die Diagnose unmittelbar ausschlaggebend im klinischen Sinne erwies sich der Nachweis durch Oxydationsreaktion nach dem Urteil von Schomburg und Camac. (3) Es trat nach ihren Beobachtungen bei einer 45jährigen Frau 2 Jahre nach Exstirpation eines Auges wegen Melanosarkoms eine zunächst unklar bleibende Lebergeschwulst auf, die durch die Melaninreaktion im Urin als sekundäres Melanosarkom diagnostiziert und durch die Obduktion bestätigt werden konnte. Ein ähnlicher Fall ist der von Guttman beschriebene, bei dem 30 Jahre nach einer nicht näher geklärten Augenerkrankung unter Auftreten positiver Melaninbefunde mit der Oxydationsreaktion schwere allgemeine Krankheitserscheinungen auftraten, und die Sektion in dem geschrumpften Auge ein kleines Melanosarkom entdeckte, das zu ausgedehnter Metastasenbildung in Herz, Leber, Lungen und Nieren geführt hatte. (4) Wie man sieht, zeigen beide Fälle in ihrem Entwicklungsgange gewisse Ähnlichkeit zu dem von uns beobachteten. Zur sicheren klinischen

Diagnose mit späterer Erhärtung durch die Obduktion diene die Reaktion auch im Falle von Pichler, bei dem indes der primäre Tumor auch durch die Obduktion nicht festgestellt werden konnte. (5) Eine gewisse Bedeutung räumen nun auch dem Melaninnachweis im Urin ein Chalié und Bonnet gelegentlich des Berichtes über ihre Beobachtungen und Untersuchungen an Patienten mit melanotischen Geschwülsten des Rektums. (6) Sie betonen, was den Auffassungen von Garrod und Moorhead konform geht, daß das Vorkommen des Melanins im Urin ein sicheres Zeichen für Metastasierung einer melanotischen Geschwulst sei. Sie geben der Meinung Ausdruck, daß die melanotische Natur durch den positiven Ausfall der oxydativen Melaninbildung im Urin gesichert erscheint. Als pathognomonisch für die Existenz melanotischer Neubildungen bezeichnet die durch den bekannten Nachweis gestützte Melanurie ferner Moorhead. (7) Er verlangt jedoch für das Auftreten der Melaninreaktion das Ergriffen-sein der „Internal viscera“, der inneren Organe, in erster Linie der Leber von der melanotischen Geschwulstbildung. Letztere Ansicht vertritt auch Garrod, der gleichfalls es ausspricht, daß echtes Melanin streng an die Existenz melanotischer Tumoren geknüpft sein müßte, daß andererseits ohne Beziehung zu diesen wahre Melanine nicht existieren könnten. (8) Noch ganz neuerdings wurde die scharfe Diagnose auf ein primäres Nebennierenmelanom mit Hilfe der Melaninreaktion nach einer Mitteilung von Molnar ermöglicht. (9) Periodisches Auftreten der Melaninausscheidung im Urin beobachtete Stiller, der auch den großen praktischen Wert der Reaktion, als Krebs symptom, darzulegen versuchte. (10) Für einen periodischen Gang der Produktion bzw. eine wellenförmige Ausscheidung von Melaninkörpern in seinem Falle fehlt ihm die Möglichkeit einer Erklärung. Nach Befunden von Bolze, der die gleichen Erscheinungen in einem Falle beobachtete, hing das Auftreten des Melanogens mit den Bewegungen des Fiebers zusammen. (11)

Litten räumt der vorliegenden Reaktion keinen so ganz eindeutigen diagnostischen Wert ein, da er glaubt, einen Fall von Peritonitis mit Melanurie beobachtet zu haben, die dabei ohne die spezifische Basis existiert haben würde. Auf die Kritik dieser Beobachtung unter anderen Gesichtspunkten müssen wir weiter unten noch näher eingehen. (12)

Eine größere klinische, mehr noch also pathognomonische Bedeutung der Melanurie bestreitet Paul Bonnet, der sie als seltenes, nicht einmal für melanotische Neoplasmen charakteristisches Symptom bezeichnet. (13) Er benutzte als Reagens Salpetersäure und Ferrichlorid und untersuchte die Urine in 15 Fällen melanotischer Tumoren, fand jedoch nur bei 3 d. i. 20 % echte Melanurie. Eben diese erwiesen sich als Träger einer generalisierten Melanose, andererseits aber fehlte das Symptom bei weiteren 5 Fällen mit ausgebreiteter Metastasierung. Im grundsätzlichen Gegensatz hierzu fand er echte Melanurie bei 5 Fällen von sekundärem, nicht melanotischem Leberkarzinom und in einem Falle von lymphatischer Leukämie mit großer Leber und Milz. Den gleichen Standpunkt hat Gnezda inne, der einen durch Obduktion sichergestellten Fall von Melanurie bei schwerer Darmtuberkulose mit allgemeiner Amyloid-Nephritis beschreibt. (14) Diesen beiden reiht sich der kürzlich von Zöppritz beschriebene an, bei dem es sich um ein stenosierendes Carcinom des

8*

S romanum mit Ileus, Peritonitis und mit Metastasenbildung in Netz und Mesocolon handelt. (15) Auch hier war Melanurie ohne Verknüpfung mit der Existenz melanotischer Neoplasmen beobachtet worden. Gerade dieser Fall würde für die diagnostische Bewertung der Melanurie im Rahmen der zitierten Statistik erhöhtes Interesse beanspruchen, wenschon zu bedauern ist, daß nähere Angaben über die befolgte chemische Methodik des Melaninnachweises völlig vermißt werden. Damit ist leider auch die Möglichkeit einer eingehenden kritischen Würdigung dieser Untersuchung uns versagt, so daß sie eben nur als solche ohne nähere Begründung zahlenmäßig in der Statistik aufgeführt werden kann.

Glatt ablehnend bezüglich des diagnostischen Wertes der Oxydationsreaktion, wobei er eine besondere Methodik — Anwendung von Schwefelsäure-Chromsäuregemisch — befolgte, äußerte sich auch Dreßler, der bei marantischen Personen ohne Beziehung zu melanotischen Umbildungen positiven Ausfall der Proben unter Dunkelfärbung konstatierte. (16) Während die bisher aufgeführten Autoren, wie schon erwähnt, nur die Oxydationsreaktionen berücksichtigen, geht Helmann, dessen Urteil nachfolgend aufgeführt werden soll, auch auf die Thormählen'sche Reaktion ein. Helmann steht, was die klinische Diagnose der Melanurie mit Hilfe chemischer Reaktionen angeht, auf folgendem Standpunkte: (17) Die Oxydationsreaktionen werden anerkannt, jedoch fällt ihre vergleichsweise Bewertung anders aus, als sie sich früheren Untersuchern dargestellt hatte (Zeller, (18) Eiselt, (19) Pollák). (20) Er entschließt sich zu der Anwendung von Eisenchlorid nach v. Jaksch. (21) Der Wert der chemischen Diagnostik schränkt sich für die Klinik dadurch ein, daß auch andere Zustände (z. B. schwerer Diabetes, Ochronose, marantische Zustände) Dunkelfärbung geben können, die dann eine weitere spezifische Bearbeitung des Melanins erfordern, andererseits kann echtes Melanogen trotz der Tumoren fehlen. Einen gewissen, nicht unbeträchtlichen Wert erkennt er jedoch dem Nachweis der Melanurie zu, indem er sagt: Wenn nach der Exstirpation äußerer melanotischer Geschwülste (der Haut, des Augapfels usw.) eine Melanurie auftritt, bevor noch physikalische Untersuchung eine Vergrößerung innerer Organe erkennen kann, muß man aus dem Nachweise des Melanogens bzw. des Melanins im Harne den Schluß auf eine Metastase oder ein Recidiv ziehen. Seine Ansicht über die Thormählen'sche Reaktion wird später an entsprechender Stelle erörtert werden. Überblickt man nunmehr die Gesamtheit der Stimmen zur Frage der klinisch-diagnostischen Verwendbarkeit der Melaninreaktion in ihrem Zusammenhange mit der Existenz melanotischer Tumoren, so sind es die Beobachtungen von Dreßler, Litten, Bonnet, Gnezda und Zöppritz, die Einzelbefunde und ihre Zusammenfassung bei Helmann, die sich im ablehnenden Sinne äußern, indem sie berichten, daß der positive Ausfall der fraglichen Proben auf Produkte irgend welcher anderweitigen pathologischen Prozesse zurückgeführt werden könnte.¹⁾

1) Es möge hier auch erwähnt werden ein eigenartiger Befund von Bierhoff, der bei einer Gonorrhoe eine zwei Tage lang dauernde — mikroskopisch nachgewiesene — Melaninausscheidung im Urin beobachtet zu haben berichtet. New York m. Journ. 1907, Mai 25, Ref.: Zentralbl. f. i. Med. 1907.

Die vorgenannten Autoren haben somit das Hauptgewicht ihrer kritischen Bemerkungen auf die Tatsache gelegt, daß, wohl-gemerkt im Rahmen ihrer jeweils gewählten Technik, auf die wir weiterhin genauer eingehen müssen, da offenbar aus diesem Punkt heraus zahlreiche Widersprüche erklärt werden können, eine Melaninbildung schlechthin auch bei anderen pathologischen Zuständen in Erscheinung getreten ist.

Demgegenüber steht eine ganze Anzahl von an Gewicht nicht geringeren Stimmen, die den Wert der chemischen Reaktion anerkannten auf Grund von Beobachtungen, bei denen dem Melaninnachweise eine ganz offensichtliche, ja für die Diagnose melanotischer Tumoren unmittelbar entscheidende Rolle zukam, während bei anderen pathologischen Zuständen unter Einhaltung richtiger Methodik die Melaninprobe niemals positiv ausfiel. Wir möchten auch auf unsere eigenen Erfahrungen hinweisen.¹⁾ Mit diesen in der Literatur im einzelnen niedergelegten oben zitierten Äußerungen lassen sich vereinigen die Ansichten, wie sie in manchen Lehrbüchern vertreten werden und besonders auch die auf Grund großen Materiales mündlich mitgeteilten und somit verbreiteten Ansichten namhafter Kliniker, Pathologen und Biochemiker. So wurde z. B. nach den Erfahrungen im pathologischen Institut wie im chemischen Laboratorium des Krankenhauses Eppendorf (Fränkel, Schumm) im Laufe langer Jahre echte Melanurie unabhängig vom Vorhandensein melanotischer Tumoren nicht beobachtet.²⁾ In der Bewertung der vorstehend zusammengefaßten ablehnenden Stimmen haben wir zunächst eine Einschränkung ihrer Beweiskraft in der Erwägung zu sehen, daß der Nachweis von Melanin und Melanogen in allen irgendwie gearteten Grenzfällen ungemein schwierig ist und zudem von zahlreichen Fehlerquellen beeinflußt wird. Diese werden weiterhin sorgfältig beurteilt werden. Kritische Betrachtungen werden uns in die Lage versetzen, manche der in der Literatur vorliegenden absprechenden Urteile wenigstens eines Teiles ihrer Gründe zu entkleiden und somit das Gesamturteil besser ausfallen zu lassen. Endlich müssen wir auch feststellen, daß mehrere der entscheidenden Fälle nicht ausreichend

1) Wir stützen uns auf Beobachtungen an zahlreichen (868 Fälle) mit Melanogenreaktionen untersuchten Harnen von den verschiedensten Krankheitsfällen, wie sie in ca. Jahresfrist im Betriebe eines großen Krankenhauses zur Beobachtung kommen. Wir konnten, abgesehen von den erwähnten Fällen mit melanotischen Tumoren, niemals positiven Ausfall der Melaninproben konstatieren.

2) Mündliche Mitteilung.

genug beschrieben sind, besonders hinsichtlich der chemischen Methodik, um sie in allen Teilen nachprüfen, aufklären und anerkennen zu können. Durchaus muß indes hervorgehoben werden, daß andererseits die Existenz eines melanotischen Tumors nicht unter allen Umständen eine Melanurie zur Folge haben muß. Hierfür existieren nach den zahlreichen Literaturangaben z. B. bei Pichler, Senator, Helmann (22) genügende Belege, denen wir eigene Beobachtungen hinzufügen können. Im allgemeinen, und sicher der Mehrzahl nach, handelt es sich um solche Fälle, bei denen kleine primäre nicht metastasierte Tumoren beobachtet werden; besonders scheint es sich um Melanome der Chorioidea, in zweiter Linie um solche der Haut zu handeln.

Demnach ist wohl eine gewisse Ausdehnung der Geschwulstmasse und der durch sie angebotenen Menge an Melanogen zum Nachweise des Farbstoffes im Urin, Vorbedingung. Einige in diesem Sinne sprechende Beobachtungen seien genannt. Sowohl Schumm, wie wir, haben je einen Fall einer melanotischen Neubildung am Auge ohne Farbstoffbefund im Urin untersucht, der unsere wurde 14 Tage lang verfolgt; es handelt sich bei unserem Befunde um ein sehr kleines, ca. hirsekerngroßes Gebilde. Schumm beobachtete außerdem einen melanotischen Hauttumor der Fußsohle.¹⁾ Es mag in solchen Fällen der Nachweis an der Grenze der Erkennbarkeit des schwarzen Farbstoffes, namentlich, wo andere Chromogene und Farbstoffe zugleich angehäuft vorliegen, scheitern, mithin die Konzentration an Melanogen bzw. Melanin absolut und relativ zu gering sein. Doch müssen hier die oben schon u. a. erwähnten Beobachtungen von Bonnet erneut Platz finden, der 5 Fälle mit ausgebreiteter Metastasierung ohne nachweisbare Melanurie beschrieben hat.

An dieser Stelle muß nachdrücklich darauf hingewiesen werden, daß in beginnenden Fällen, die zunächst sich als Grenzfälle im analytischen Sinne erweisen, mit dem Befunde einer einmaligen negativen Untersuchung wenig gesagt ist. Man kann dem in solchen Anlässen an sich vielleicht schon geringen, durch verschiedene Urinkonzentration und andere äußere Umstände — wechselnde Mengen an den normalen oder pathologischen Farbstoffen und Chromogenen — überdies in der Grenze der Erkennbarkeit stark beeinflussten Gehalt an Melanogen durch eine einmalige Untersuchung nicht gerecht werden, da diese einen Zufalls-

1) Mündliche Mitteilung.

treffer voraussetzen würde. Dieser Einwand verlangt eingehende Berücksichtigung auch besonders darum, weil eine periodische, jedenfalls der Menge nach schwankende Ausscheidung auch bei ausgesprochenen Fällen von mehreren Autoren beobachtet wurde.

Außerdem muß betont werden, daß das Melanin bzw. Melanogen nicht nur aus dem Tryptophanbestand des eingeschmolzenen Körpereiweiß hervorgeht, sondern daß seine Menge im gewissen Grade, gelegentlich sogar proportional mit der im Nahrungseiweiß zugeführten Tryptophanmenge schwankt. Diese Tatsache ist zuerst von Eppinger an Hand der Thormählen'schen Reaktion veranschaulicht worden. Bei unserem oben zitierten Falle mit einem Augenmelanom sahen wir den zunächst negativen Untersuchungsbefund auf Verabreichung von Tryptophan zweifelsfrei positiv ausfallen (s. u.); vgl. auch unseren Fall II (B.). Im allgemeinen ist das Auftreten einer Melanurie an eine gewisse Ausbreitung der melanotischen Geschwulst über den primären Sitz hinaus gebunden. Dies betonen besonders Garrod und Moorhead, die das Befallensein der „internal viscera“ besonders der Leber als ausschlaggebend für das Auftreten des Farbstoffes im Urin ansprechen. Über diese spezielle Frage der Mitbeteiligung der Leber ist wohl schwer Endgültiges auszusagen, da sie als Prädilektionsort für Metastasenbildung an sich erfahrungsgemäß im Vordergrund steht und bei jedem einigermaßen ausgedehnten und länger bestehenden Tumor mit einem Befallensein gerechnet werden kann. Es ist jedoch auf den Fall von Molnár hinzuweisen, bei dem ausgesprochene Melanurie ohne Vorhandensein von Lebermetastasen bestand.

In praktischer Hinsicht tragen Chalier und Bonnet der Beobachtung Rechnung, daß das Vorhandensein einer Melanurie stets Ausdruck einer mehr oder minder ausgedehnten Metastasierung des primären melanotischen Tumors ist, indem sie das Vorhandensein einer Melanurie als Kontraindikation gegen die Operation einer primären melanotischen Rektumgeschwulst hinstellen. An dieser Stelle verdient im gleichen Sinne eine weitere Beobachtung derselben Forscher Erwähnung. Sie sahen nämlich in einem Falle von primärer Rektumgeschwulst, bei dem bis zur Operation Melanin im Harn nicht auffindbar gewesen war, dieses plötzlich in zweifelsfrei nachweisbaren Mengen unmittelbar im Anschluß an diese auftreten. Hand in Hand gehend mit einer rapid fortschreitenden Metastasenbildung besonders in der Leber. Sie geben der wohl berechtigten Meinung Ausdruck, daß durch den Eingriff eine Ausschwemmung

melanotischer Gewebselemente in die Blutbahn erfolgt sei und den Anlaß zu der genannten Erscheinung geboten habe.

Kombinieren wir nunmehr die in dem Vorstehenden niedergelegten Tatsachen, so erscheint der Gedankengang ohne weiteres berechtigt, daß es zu einer Summation der auf Steigerung bzw. Verminderung des Melanogehaltes tendierenden Faktoren kommen kann. Man ist somit bei einer einmaligen resp. auch mehrmaligen Untersuchung vom Zufall abhängig, sobald die gebotenen Melaninmengen sich der unteren Grenze der Nachweisbarkeit nähern und wird ein zwingendes — negatives — Urteil nur aus längerer Beobachtung ableiten können.

Eine wertvolle Bereicherung der chemischen Diagnostik, die uns zur Frage der melanotischen Pigmente zur Verfügung steht, leitet sich aus einem zufälligen Untersuchungsbefunde Thormählen's her, der den Ausgangspunkt für die nach ihm benannte, oben schon mehrfach erwähnte Reaktion darstellt (23). Er fand im Jahre 1887 anlässlich eines Falles von multiplen, wahrscheinlich sekundären malignen Tumoren in Leber und Milz bei einer 36-jährigen Frau in dem eigentümlich dunkelbraunen Urin bei Anstellung der üblichen Probe von Legal auf Aceton mit Nitroprussidnatrium einen abnormen Verlauf derselben. Seine Beobachtungen samt den aus ihnen hergeleiteten Schlüssen seien nachstehend geschildert. Es wurde gefunden, daß die Probe im alkalischen Stadium rot, nachher bei Ansäuern im Endzustande nicht blaß und mißfarbig wird, sondern prachtvoll blau gefärbt wurde, in Verdünnungen hell, in unverdünnten Proben schwarzblau und undurchsichtig blieb. Über die Art der Neubildungen ist, da eine Sektion nicht stattfand, nichts Näheres auszusagen. Aus der Beschreibung der Urinuntersuchung ist zu erwähnen, daß die Ehrlich'sche Diazoreaktion fehlte, bei der Jaffe'schen Indikanprobe eine intensiv dunkelrote Farbe auftrat, verdünnte Eisenchloridlösung mit dem Urin eine schwache Rotfärbung erzeugte. Es muß zweifelhaft bleiben, ob es sich bei dem Falle um einen melanotischen Tumor gehandelt hat, wofür ja nach der kurzen klinischen Beschreibung die Möglichkeit offenbleibt; nicht fördernd für diese Vermutung ist der geschilderte Ausfall der Eisenchloridreaktion. Eine klärende Bewertung des nur kurz beschriebenen und nicht seziierten Falles muß daher leider unterbleiben. Die weiteren Beobachtungen von Thormählen lehrten die relative Haltbarkeit beider Färbungen, ihre leichte Verwandelbarkeit und ihre Zerstörung durch Mineralsäuren zu schmutzig-grüngelben Nuancen. Thormählen spricht auch davon,

daß bereits Dreschfeld das Auftreten dieser blauen Färbung im Endzustand der Legal'schen Probe beobachtet habe, ohne ihr eine andere Bedeutung beizulegen, als die einer gewissen zufälligen Merkwürdigkeit bei der Harnchemie eines Diabetes. Thormählen dehnte seine Untersuchungen aus und fand, daß ein Träger dieses eigenartigen Ausfalles der Nitroprussidnatriumreaktion sich in bestimmten Tierharnen schon normalerweise vorfinde;¹⁾ gewisse äußere Abweichungen in den Nuancen der endlichen Farbreaktion erklärt er auf Grund von Beobachtungen über die relative Konzentration des Farbstoffes. Die in der ersten Stufe der Legal'schen Probe normalerweise auftretende Rot- bzw. Bräunlichrotfärbung entspricht dem Kreatinin. Über die Chemie der Blaureaktion etwas Näheres auszusagen versucht Thormählen durch eine Anlehnung an das Indican wegen der Ähnlichkeit, welche die unbekannte neue Substanz (d. i. der angenommene Träger der neuen Probe) mit diesem Körper zeigte. Die endgültige Isolierung dagegen, die er mit Hilfe des Verfahrens von Baumann und Brieger zunächst gemeinsam mit dem Indican, später neben diesen erstrebte, ist ihm nicht völlig gelungen; er sagte, daß seine Produkte neben anderen Verunreinigungen und reichlichem Indicangehalt die gesuchte Substanz eingeschlossen hätten.

In der Beweisführung Thormählen's, namentlich mit Rücksicht auf die Bedeutung des Indicans, fehlt die exakte Feststellung seiner Stellungnahme zu der Frage, ob es an der Reaktion in irgendeiner Form beteiligt sei.

Man kann indes aus seiner Betrachtung folgern, daß er schließlich sich die gesuchte Substanz neben dem Indican existierend vorgestellt habe; dafür spricht der Untersuchungsbefund an einem von seinen drei Fällen, in dem die Reaktion auch ohne Anwesenheit von Indican in einem Harn — was nach dem heutigen Stande der Methodik heißen soll, daß Spuren vorgelegen haben — aufgetreten sei. Bei

1) Diese orientierenden Angaben wurden von uns nachgeprüft und bestätigt wie folgt: Pferd: Bei 17 Untersuchungen an 6 Tieren fanden sich im sauren Endstadium 6 Proben frei von Blau und Grün, 6 weitere olivenbraun, 3 leichtgrün, 2 grünlichblau. Hund: Bei 14 Untersuchungen an 4 Tieren 6 Proben frei von Blau und Grün, 4 olivenbraun, 2 leichtgrün und 2 blaugrün. Katze: Bei 12 Untersuchungen an 5 Tieren 4 Proben frei von Blau und Grün, schmutzig olivfarben, 6 leichtbläulich, 2 blaugrün bis blau. Kaninchen: Bei 51 Untersuchungen an 18 Tieren 5 Proben frei von Blau und Grün, 30 olivenbraun schmutziggrünstichig, 10 grünlichblau, 6 blaugrün. Es waren also als positive Proben nach Thormählen anzusehen 12% beim Pferde, 14% beim Hunde, 50% bei der Katze, 6% beim Kaninchen.

den übrigen 3 Fällen betont er außerdem die „geringere“ Intensität der Blaubildung. Es handelte sich hierbei um indicanreiche Harne von einer akuten Perityphlitis, einem großen Carcinom ventriculi und einer Carbolintoxikation.

Die nächsten Untersucher nehmen gegenüber der Reaktion bereits verschiedene Standpunkte ein; die von Thormählen schließlich gewonnene theoretische und systematische Auffassung wird also im weiteren Verlauf der Arbeiten zu dieser Frage bald verwischt.

In Beziehung zur Melanosarkomatose bzw. zu den bei dieser Neubildung im Harn erscheinenden Produkten tritt die Reaktion zum ersten Male bei v. Jaksch. Er fand dieselbe in zwei Fällen von Melanosarkomatose und formulierte seine chemische Vorstellung von dem Verlaufe der Reaktion nun zu der Schlußfolgerung, daß es sich um die Bildung teils löslichen, teils unlöslichen Berliner-Blauen handele; auf diese theoretische Ansicht geht denn auch die Bezeichnung „Berliner-Blau-Reaktion“ zurück, die nach den heutigen Ergebnissen im chemischen Sinne als zu Recht bestehend nicht anerkannt werden kann, was auch Helmann aussprach. Einen spezifischen diagnostischen Wert räumt er der an sich interessanten Reaktion jedoch keineswegs ein; er meint im Gegenteil, daß sie für die Diagnose einer Melanurie mit großer Reserve zu verwerten sei und zwar nur dann, wenn durch gleichzeitigen Ausfall anderer Reaktionen, wie mit dem von ihm in die fragliche Methodik eingeführten Eisenchlorid, Melanin mit Sicherheit als nachgewiesen erachtet wird. Als Gründe für diese Auffassung kamen die Ergebnisse der experimentellen Überprüfung der folgenden Vermutung in Frage. Der Autor versuchte zunächst, in der Voraussetzung, das Melanin bzw. die Melanine seien die zum positiven Ausfall der Berliner-Blau-Reaktion von Thormählen notwendigen Träger, wieder in Alkali gelöstes Harnmelanin der Reaktion zu unterwerfen und fand ein durchaus negatives Resultat. Eine weitere Möglichkeit zur Erklärung der Farbstoffbildung erblickte er in der Annahme, daß der diese Reaktion verursachende Farbstoff ein anderer, neben den Melaninen zur Ausscheidung kommender, für die Melanurie charakteristischer Farbstoff sei. Auch diese Vermutung glaubt er auf Grund einer Beobachtung von Dreschfeld ablehnen zu müssen, nach der in einem Falle von Koprostase mit Verdauungsstörungen bei sicherem Ausschluß einer Melanurie gleichwohl ein positiver Ausfall der Thormählen'schen Reaktion festgestellt wurde in einem an indigoliefernden Substanzen enorm reichen Urin, wobei diese Erscheinung nach Behebung der Koprostase prompt ausblieb. Seine Untersuchungen sind also nur mit der Annahme der Beteiligung von Melanin, d. i. endgültig oxydiertem Farbstoffe, verknüpft. Dagegen fehlt bei v. Jaksch noch vollständig der Gedanke einer Verknüpfung der Reaktion mit den Vorstufen des Farbstoffes mit dem Melanogen. Dieser ist erst von Eppinger viel später experimentell sichergestellt worden. Diesen Vorstellungen paßt sich dann auch die Schlußfolgerung von v. Jaksch ein, wonach das „entstehende Produkt der Reaktion Berliner-Blau“ ist, dessen Bildung jedoch mit der

Ausscheidung von Melanogen und Melanin nicht zusammenhänge und scheinbar in Beziehung zu den indigoliefernden Substanzen stehe, mithin keineswegs auf die Melanurie beschränkt, sondern auch in zahlreichen anderen pathologischen Urinen zu erwarten sei.

Den Gedankengang einer Verbindung der Thormählen'schen Reaktion mit der Muttersubstanz des Harnindigos hatte v. Jaksch zuerst ausgesprochen; er wird von Pichler und Pollak weitergeführt und hat während der ganzen Folgezeit eine große Rolle bei Untersuchungen über die Theorie der Thormählen'schen Reaktion gespielt. Pichler stellt aus der Literatur 7 Fälle — zwei von Bramberg, wovon einer brieflich, einer von Naunyn brieflich, zwei von v. Jaksch, einer von Pollak, einer von Pichler — zusammen, in denen bei Vorhandensein melanotischer Tumoren die Oxydationsproben und gleichzeitig die von Thormählen positiv ausfielen. Er beschreibt einen Fall von metastatischem Melanosarkom der Leber, bei dem, wie er sagt, sonst gar nichts auf eine melanotische Geschwulst hinwies, und die Diagnose nur durch den positiven Ausfall der beiden Proben gestellt werden konnte. Er weist der Reaktion bei gleichzeitigem positiven Ausfall der Oxydationsreaktion durch Eisenchlorid eine große Bedeutung für die klinische Diagnostik zu, indem er ein zufälliges Zusammentreffen des Ausfalles der Proben mit dem Tumor bei den zitierten Fällen für ausgeschlossen erachtet. Er hält im Sinne von v. Jaksch sie für eine Berliner-Blau-Reaktion und gibt an, daß es manchmal, allerdings selten, auch in indikanreichen Harnen bei Anstellung der Legal'schen Probe zu deutlicher Grün-, selten zu ausgesprochener Blaufärbung komme. Er glaubt aber, daß diese Tatsache der Verwertung der Reaktion keinen Eintrag tue, da auf sie allein die Diagnose nicht gestellt werden dürfe, sondern nur bei gleichzeitigem, positivem Ausfall der Eisenchloridprobe, die aber erfahrungsgemäß von einem höheren Indicangehalte unabhängig sei.

In Hinsicht auf die Beschreibung der Reaktion findet sich bei v. Jaksch und Pichler die Angabe, daß das alkalische Stadium der Probe violettrot bzw. violett sei, was für die typischen Fälle zutrifft. Die ursprüngliche Beobachtung von Thormählen hatte für dieses Stadium auf rot gelautet und wird somit richtiggestellt. Dagegen tritt auch bei diesen Forschern die Mitberücksichtigung eines grünen bzw. grünlichen Endzustandes als eines positiv zu bewertenden Ausfalles mit hervor. Auf die Frage der Erklärung und Bewertung von grünen bzw. grünlichen Endstadien der Thormählen'schen Reaktion kommen wir später noch zurück. Andererseits weist Pichler die Angabe von Pollak, daß diese Reaktion nach eigenen und fremden Erfahrungen mit fast jedem normalen und pathologischen Harnen positiv ausfalle, zurück mit Hinweis auf die grundsätzlich abzulehnende von Pollak befolgte Technik der Reaktion bei dem Erhitzen im sauren Endzustand. Eben dieses Kochen mit Essigsäure sei geeignet in allen Harnen als positiv zu bewertende Färbungen zu erzeugen.¹⁾ Helmann lehnt die diagnostische Bedeutung der Reaktion von Thormählen fast völlig ab, denn sie sei auch bei

1) Salkowski fand, daß Kreatinin bei der Reaktion von Weil im sauren Stadium gekocht, grünliche und blaue Färbungen hervorzurufen vermag (24).

anderen Zuständen anzutreffen, wenn der Harn reich an indigoliefernder Substanz sei und komme mithin weder dem Melanin noch dem Melanogen zu. Dagegen spricht er sich nicht genau darüber aus, ob er den Träger dieser Erscheinung im Indican selbst oder in zufälligen wie regelmäßigen Begleitern oder chemischen wie biologischen Abwandlungsprodukten dieses Stoffes sieht.

Unter Beziehung auf die Anschauungen Helmann's und anderer Autoren ist in die Handbücher folgende Zusammenstellung übergegangen: Die Reaktion von Thormählen ist tatsächlich häufig positiv (Stokvis, Wadsack, Helmann), tritt aber keineswegs in allen Melanogenharnen auf; sie kommt weder dem Melanogen noch dem Melanin zu (Helmann). (25)

Den entscheidenden Fortschritt verdanken wir Eppinger; ihm gelang die Isolierung einer wohl charakterisierten Substanz, die er nunmehr als Melanogen bezeichnet, und die in reinem Zustand in hervorragender Weise die Thormählen'sche Reaktion gibt, an der sich in hohem Grade auch eine bisher nicht aufgeklärte Fraktion beteiligt, in der ähnliche Substanzen vermutet werden. Es ist damit zum ersten Mal festgestellt, besonders im Gegensatz zu der vorstehend erörterten Auffassung von Helmann, daß ein zweifelsfrei echtes Melanogen der wirkliche Träger der Thormählen'schen Reaktion ist. Damit hat zugleich ein großer Teil der über die Bedeutung dieser Reaktion schwebenden Fragen, jedenfalls das Prinzip derselben, seine Erledigung gefunden. Die experimentelle und diagnostische Bedeutung, abgesehen von einer quantitativen Bewertung des Ausfalles ist über jeden Zweifel erhoben worden. Offen bleibt dabei freilich noch die Frage, ob der Begriff des Melanogens nunmehr durchaus auf eine einzige Substanz zu beziehen ist, oder ob es mehrere definierbare Stoffe mit mehr oder minder geringerer konstitutioneller oder reaktiver Verschiedenheit gibt. Damit wäre dann auch an Differenzen im Ausfalle der Reaktion zu denken.

Mit der Entdeckung Eppinger's und ihrer Übertragung auf klinisch-diagnostische Fragen trat nun andererseits der neue Gesichtspunkt auf, ob es auch andere körpereigene oder körperfremde Stoffe geben könne, die den gleichen oder ähnlichen Ausfall mit einem Nitroprussidreagens zur Folge haben. Anscheinend ohne Kenntnis der in der Literatur über diese Reaktion niedergelegten Beobachtungen, fand Welwart sie bei Fällen, die klinisch als Magencarcinom aufgefaßt wurden (ohne daß übrigen Berichte über Sektionsbefunde mitgeteilt wurden) (26). Er glaubt in ihr somit ein spezifisches Diagnostikum für Magencarcinom gefunden zu haben.

In ablehnender Kritik der Mitteilung Welwart's ist unmittel-

bar darauf Blumenthal mit einer Reihe von Beobachtungen (60 Krebsfälle) hervorgetreten, aus denen er den Schluß zieht, daß die Thormählen'sche Reaktion nur zu melanotischen Neubildungen, nicht zu Tumoren schlechthin, noch viel weniger zu Magencarcinomen in Beziehung gebracht werden kann, was eine bemerkenswerte diagnostische Feststellung ist, die sich mit unseren, unabhängig von Blumenthal, gemachten Beobachtungen durchaus deckt (27, 28).

Um nun nachstehend die Differentialdiagnose der verschiedenen schwarzen Harnfarbstoffe gegenüber den echten Tumormelaninen an Hand der chemischen Kennzeichen letzterer — der Oxydationsreaktion einerseits, der spezifischen Reaktionen auf die Vorstufen der Farbstoffes andererseits — eingehend erörtern zu können, sei in Kürze auf Bildungs-, Umwandlungs- und Ausscheidungsverhältnisse des Pigmentmelanins hingewiesen. Man muß annehmen, daß der fertig gebildete schwarze Tumorfärbstoff das Primäre ist; beim Übertritt in die Blutbahn unterliegt er reduzierenden Einflüssen, welche ihn in die farblose Vorstufe, das Melanogen, verwandeln, das dann weiterhin als wasserlösliche Substanz im Harn ausgeschieden wird (Ganghofner und Příbram (29)). Durch äußere Einflüsse oxydativer Natur wird er darin teilweise und in verschiedenem Umfange wiederum in den schwarzen Farbstoff umgewandelt.

In zweifellos geringerem Maße findet in manchen Fällen ein cellulärer Transport des wasserlöslichen schwarzen Farbstoffes ohne chemische Umwandlung statt, wie aus den Befunden mancher Autoren (Nepveu (30), Katsurada (31)), die die Anwesenheit von Pigmentierungen (Melanin) in Leukocyten und Gefäßendothelien feststellten, geschlossen worden ist.

Diese Befunde könnten unseres Erachtens auch so erklärt werden, daß der bereits in Melanogen umgewandelte Farbstoff von Leukocyten absorbiert wird, nachdem er fermentchemisch zu Melanin wieder oxydiert worden ist.

Einen Fall, bei dem es zu einem ausgebreiteten Auftreten schwarzen Farbstoffes in Organsubstanz und Körperflüssigkeiten gekommen ist, haben Hensen und Nölke beschrieben (32). Es handelte sich um ein multiples Melanosarkom mit diffuser bräunlicher Verfärbung aller Organe und der Körperflüssigkeit — seröse Ergüsse in Herzbeutel, Pleura, Bauchhöhle — sowie des Blutes. Dieselbe war, wie die mikroskopische Untersuchung zeigte, im wesentlichen bedingt durch starken Pigmentgehalt der Zellen des Bindegewebes (besonders auch der Cutis), ferner der Zellen von Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark usw. Außerdem beschreibt Sena-

tor einen Fall von ausgebreiteter Melanosarkomatose mit namhaftem Vorkommen von Melanogen im Harn, bei dem in sehr reichlicher Menge ein tiefdunkel gefärbter Ascites zur Beobachtung kam, der nur Melanin, aber nicht die Vorstufe erhielt. Das Melanin war nicht gelöst, sondern suspendiert und Senator meint, es sei nicht zu bezweifeln, „daß eine rein mechanische Ablösung von den Geschwulstmassen des Peritoneums und des peritonealen Überzuges stattgefunden habe, von denen die pulverförmigen Körnchen in den Bauchraum hineinfließen.“ (33) Somit lehrt dieser Fall an die Möglichkeit eines Überganges von Farbstoff in andere Medien unter rein mechanischer Abstoßung denken.

Die Summe der vorliegenden Beobachtungen zeigt, daß in der Mehrzahl der Fälle der Urin, wie oben dargelegt, hell entleert wird, d. h. fast nur Melanogen, daneben wenig oder gar kein Melanin enthält; in einem Teil der Fälle und auch gelegentlich im Verlauf eines einzelnen Falles werden durch mehr oder minder reichlichen Melaningehalt verschieden intensiv dunkelgefärbte Harne entleert; dagegen sind solche, in denen der Urin infolge fast ausschließlichen Melaningehaltes tiefschwarz entleert wird, offenbar sehr selten; ein solcher ist beschrieben worden von Finkler (34), dem der von Mörner (35) prinzipiell nahesteht.

Sehr häufig sind dagegen Urine, deren Farbenintensität zwischen beiden Extremen schwankt infolge eines mehr oder minder großen Gehaltes an Melanin neben zumeist überwiegendem Melanogen; man wird nicht fehlgehen in der Annahme, daß es sich häufig um eine teilweise Oxydation in der Blase handelt; solche in ihrer Intensität wechselnde, mehr oder minder starke Dunkel-färbung des Urins wird auch im Verlauf des einzelnen Krankheitsfalles beobachtet.

Die Frage der Umwandlung und Ausscheidung des örtlich von den Tumoren erzeugten Farbstoffes ist einer experimentellen Bearbeitung unterzogen worden von Wadsack (36), und Senator. Der letztere hatte fertig gebildetes Pigment aus Pferd milz Kaninchen in die Bauchhöhle injiziert; dabei beobachtete er einen Harn, der, obzwar selbst schon von relativ dunkler Farbe, bei der oxydativen Melaninprobe noch erheblich nachdunkelte. Danach schien dieser Befund zunächst einmal für eine intermediäre Reduktion des vorher eingeführten Farbstoffes zu sprechen. Mit dem Ausfall dieses Versuches stimmen überein die Ergebnisse von Wadsack, während Senator sich auf Grund seiner eigenen Versuche durchaus in anderem Sinne äußert und zugleich die Erklärung der Nachdunklung in der Anwesenheit reichlicher Indikanmengen sieht. Er weist zudem darauf hin, daß aus Mörner's Untersuchungen hervorgeht, daß das Hippomelanin, welches bei den Experimenten benutzt wurde, mit dem Uromelanin des Menschen nicht durchaus identisch sei. Zu den Versuchen von Wadsack ist noch zu be-

merken, daß es ihm nur bei experimentell nephritisch gemachten Kaninchen, nicht bei gesunden gelang, die Ausscheidung von Reduktionsprodukten des zugeführten Melanins zu erzielen. Weitere Versuche unter Verwendung von Melaninen verschiedener Herkunft beschreibt Kobert (37). Er erhielt nach subkutaner oder intravenöser Injektion positive Harnbefunde.

Unter den chemisch-diagnostischen Methoden zum Nachweise von Melaninen haben bisher eine weit vorherrschende Bedeutung die Oxydationsreaktionen, deren Verlauf darin besteht, daß mehr oder minder intensive Dunkelfärbungen erzeugt und bewertet werden. Auftreten und Intensität derselben brauchen jedoch an sich wenig oder gar nichts über ihre Entstehung und Herkunft auszusagen, da ein großer Teil der unter normalen und pathologischen Verhältnissen im Harn vorkommenden Substanzen bei geeigneter Behandlung zur Bildung dunkler Farbstoffe befähigt ist.

Die ältere Periode der Forschung faßte unter dem Namen Melanine alle in Harnen auftretenden bräunlichen und schwarzen Farbstoffe zusammen, sei es, daß sie präformiert vorhanden waren, oder sekundär durch die Reagentien in ihnen erzeugt wurden. Schon früher wurde versucht, Wesen und Herkunft der dunklen Harnprodukte (Melanin) systematisch aufzuklären. (Wir werden im folgenden die uns hier besonders interessierenden, aus Tumorpigment hervorgehenden als echte oder Pigmentmelanine bezeichnen.) Nach der Auffassung von v. Udransky (38) können braune bzw. schwarze Substanzen durch Behandlung mit Säuren aus den Kohlehydraten (aus dem Harndextrin, dem Glycogen, der Isomaltose (39), physiologischen Zuckern) hervorgehen. Hier muß man daran erinnern, daß aus Stärke, Rohrzucker, Glukose, sowohl unter Einwirkung von Alkalien, wie von Säuren dunkel gefärbte Substanzen hervorgehen können, die allgemein als Humine bezeichnet werden, ohne daß darin etwas Näheres über die Art der Umbildung des Kohlenhydrat-Komplexes ausgesagt ist. Die Bezeichnung ist übernommen worden von den biologischen Umwandlungsprodukten höherer Kohlehydrate, wie sie z. B. bei Vertorfung entstehen. Einen näheren Einblick in die Vorgänge gewährt vorläufig nur die Tatsache, daß fast alle Zucker bei geeigneter Behandlung Lävulinsäure, seltener Gebilde der 3-Kohlenstoffreihe — Acetol, Milchsäure, Brenztraubensäure und Furfurol — liefern, wobei die letztere Umwandlung eine struktur-chemische Annäherung an das Ringgebilde des Pyrrols bietet, dem die normalen Harnfarbstoffe

und die echten Melanine ihrerseits zum größten Teile mit angehören. Eine andere Quelle für die aus Harnen gewinnbaren schwarzen Substanzen ist der normale Harnfarbstoff, das Urochrom. Genauere Beobachtungen über seine oxydative Umwandlung stammen von v. Dombrowsky (40), der bei der Herstellung von Kupfer-Urochrom schwarze, asphaltartige, körnige Substanzen erhielt, die er als Uromelanin bezeichnete. Gleich den echten pathologischen Pigmentmelaninen sind sie unlöslich in Säuren, löslich in Alkalien — eine äußerliche Verwandtschaft.

Für ein anderes Uromelanin — jedenfalls sind die eingeschlagenen Wege zur Erzeugung, Reinigung, Charakterisierung der fraglichen Substanzen entscheidend für die ihnen verliehene Beschaffenheit, Zusammensetzung und ihr Verhalten — beschreibt Plosz die Darstellung aus Harn (41). Bei diesem Produkte ist die Anknüpfung an das Urobilin vielleicht schon durch die Arbeitsweise gegeben.

Einen wieder anderen Weg in der Systematisierung der schwarzen Harnfarbstoffe hat Thudichum verfolgt, der zum Teile offensichtlich auf die Proteinsäuren zurückgeht; auch Proust hat, wenngleich des näheren nicht aufklärbar, ähnliche schwarze Substanzen aus Harn gewonnen, und Mancini versucht das Uromelanin dieses Types mit dem Uropyrrol Hofmeister's (42) zu verknüpfen.

Die Substanzen dieser Gruppe sind Pyrrolderivate.

Einen weiter abliegenden, aber für die gegenwärtige Frage aus vielen Gründen wichtigen Vorgang hat Rosin beforscht, er nimmt als Anknüpfungspunkt das Indikan und verfolgt den Oxydationsvorgang über Indigrot und Indigblau zu dunklen Farbstoffen (43). — Diese spielen gleichfalls für sich oder in Gemeinschaft mit denen anderer Herkunft unter den Uromelaninen eine Rolle. Alle greifen, je nach der Arbeitsweise, verschieden in die zur Darstellung führenden Reaktionen ein.

Ihren äußerlichen Erscheinungen nach große Ähnlichkeit mit denen der echten Melanurie bietet die als Alkaptonurie beschriebene Stoffwechselstörung, die auf einem pathologisch abgelenkten Abbauvorgang an den aromatischen Aminosäuren beruht. Das farblose Chromogen geht durch Oxydation leicht in schwarze Farbstoffe über, die den Pigmentmelaninen durch Bildung und Aussehen ungemein ähnlich sind. Auch außerhalb der Grenze der von den älteren Autoren unter dem Sammelbegriff „Melanin“ zusammengefaßten dunklen Harnfarbstoffe gibt es eine Reihe von Umständen, unter denen bestimmte Reaktionsvorgänge zum Auftreten dunkler Farb-

erscheinungen im Urin Anlaß geben und damit differentialdiagnostisch gegenüber den echten Melaninen in Frage kommen.

In einem gewissen theoretischen Zusammenhang durch ihren chemischen Bau mit den vorhin gestreiften Alkaptonkörpern stehen ganz allgemein die Phenole, die zur Bildung dunkler Farbstoffe im Harn durch oxydative Vorgänge befähigt sind. Zu ihrem Auftreten im Harn gibt in erster Linie Anlaß die Einführung von Phenolen und ihren Derivaten, als Gift oder Medikament, in seltenen Fällen die vermehrte Produktion von Phenolen im Organismus selbst und ihre Ausscheidung durch die Nieren. Ferner können auch Eiweißstoffe bei der Einwirkung von Säuren unter Hydrolyse zur Bildung huminartiger Stoffe und dunkler Färbung Anlaß geben, worauf also bei eiweißhaltigen Harnen Rücksicht zu nehmen ist. Nach den neuesten Untersuchungen wird die Entstehung von Huminen in Beziehung gesetzt zum Tryptophangehalt, was für unsere weiteren Betrachtungen von Interesse ist. (44)¹⁾

Endlich ist noch darauf hinzuweisen, daß das Eisenchlorid (das meist gebrauchte Reagens auf Melanin!) mit vielen Substanzen, z. B. Salizylsäure, Acetessigsäure, Indolessigsäure, Tannin und deren Derivaten rötliche bzw. dunkle Reaktionsprodukte liefert; meist handelt es sich dabei in reinen Lösungen um klare, durchsichtige Färbungen, die jedoch vereint mit gleichzeitigen Trübungen durch ausfallende Substanzen des Harnes (Phosphate) sich schiefergrau bis braunschwarz darstellen können, wodurch die Möglichkeit zur Verwechslung mit Melaninreaktionen gegeben ist.

Einer der ersten Untersucher der Melanine, Eiselt, wandte als Reagens ein Chromsäuregemisch an, das entweder aus freier Chromsäure oder Kaliumbichromat bei Gegenwart von Schwefelsäure bestand. Bolze bediente sich der Salpetersäure. Von Zeller wurde vorwiegend Brom- aber auch Chlorwasser (Hypochlorit, Chlorkalk) angewandt, doch erwiesen sich seine Substanzen nicht als Melanine schlechtweg, sondern als gebromte Produkte. v. Jaksch empfahl die Benutzung von Eisenchlorid.

Bei typischen Fällen von echter Melanurie beobachtet man, daß alle diese Reagentien mit verschwindenden Unterschieden Dunkelfärbung durch Oxydation erzeugen. Handelt es sich dagegen

1) Mulder war der erste Beobachter der Proteinhumine. Amerikanische Autoren (Homer, Gortner, Hart) leiten die Humine vom Tryptophan ab und berücksichtigen gleichzeitig die Entstehung aus Aminosäuren bei Anteilnahme von Kohlehydraten.

um die Entscheidung weniger deutlicher Fälle — und gerade diese sind es, die auch rein klinisch die größten diagnostischen Schwierigkeiten zu bieten pflegen —, so kann sich der Ausfall der Probe bei Anwendung der verschiedenen Reagentien in erheblichem Grade abweichend darbieten.

So beobachtete Senator, daß die Reaktion mit Chromsäure weniger empfindlich sei, als die Eisenchloridreaktion. Helmann erwähnt, daß Bromwasser und Chromsäure insofern unzuverlässig seien, als sie bei einem Melanogenharn einen schwarzen Niederschlag erzeugten, bei einem anderen aber — der auf Eisenchlorid reagierte — keine Wirkung erzeugten; eine Erscheinung, die nicht lediglich unter dem Gesichtspunkte der Empfindlichkeit zu betrachten ist, da bei Anwendung von Eisenchlorid ein Zusammenspiel mehrerer Vorgänge statthat. Als das empfindlichste Reagens mußte er das Eisenchlorid auch nach eigenen Beobachtungen bezeichnen, „welches, tropfenweise zugesetzt, die melanogenhaltigen Harne sofort gut von den normalen unterscheiden ließ“. Schon vorher hatte v. Jaksch wässrige Eisenchloridlösung empfohlen, welche bereits in großer Verdünnung melanogenhaltige Harne schwarz färbt. Die Beobachtungen von v. Jaksch waren auch von Kobert bestätigt worden, der sagt, „daß Bromwasser und Salpetersäure ihn mehrmals im Stich gelassen hätten“.

Diese Urteile erklären sich, wenn man an die Erscheinungen denkt, die in den Grenzfällen normaler Urine verschiedener Artung verursacht werden. Durch die diesen Reagentien, besonders der Salpetersäure und dem Bromwasser innewohnende starke, weder leicht zu lokalisierende noch abzutönende Wirkung wird sehr leicht eine Überoxydation erzielt, bei der intermediär gebildeter u. U. sofort wieder zerstörter Farbstoff dem Auge des Beobachters zu entgehen vermag. Wir erinnern hier an die Anwendung „rauchender Salpetersäure“ in älteren Untersuchungen. Am anschaulichsten stellt sich diese unerwünscht starke Oxydationswirkung in einem Vergleich mit gewissen Indikanreaktionen dar. Während das häufig als Reagens benutzte Hypochlorit einerseits aus der Vorstufe Indikan bildet, kann es präformierten Farbstoff durch Oxydation zerstören (ein Vorgang, von dem man bekanntlich zu analytischen Zwecken Gebrauch macht); beide Vorgänge laufen übereinander her und die beim Tastversuch nur schwer zu bemessende Menge des Oxydationsmittels bestimmt den Ausfall der Reaktion.¹⁾

1) Siehe hierzu neuere methodische Beobachtungen von Stanford, Zeitschr. physiol. Chem. 1914, 88, 47.

Ähnliche Nachteile hat die Chromsäure, die in der Kälte durch zu schwache Wirkung oft unzuverlässig, in der Hitze durch überstarke Oxydation zu weitgreifend ist, wobei zu berücksichtigen bleibt, daß das schwach gefärbte gelbe Reagens unter Übergang in Grün eine Farbvertiefung an sich hervorrufen kann. Die beste Aussicht zur Veranschaulichung selbst geringer Mengen von Melanin bietet das Eisenchlorid durch die ihm innewohnende milde Oxydationswirkung, die sich durch tropfenweise Zugabe in verdünnter Lösung bei Ausschluß freier Säure gut ausnutzen läßt. Die Schwäche der Reaktion liegt dagegen in der Fülle der mit Eisenchlorid unter Farbvertiefung reagierenden Substanzen, von denen selbst normale Harne nicht frei sind. Indem wir auf die vorstehende Zusammenstellung hinweisen, erinnern wir an die Alkaptone, Phenole, Acetessigsäure, Salizylsäure usw. Gegenüber diesem durch die Vielseitigkeit und etwaige Summierung der Wirkungen verursachten Nachteil liegt ein großer Vorzug darin, daß das Indikan nicht zur Dunkelfärbung mit dem richtig gewählten Eisenreagens befähigt ist; vermutlich ist früher manche Täuschung durch das Eingreifen gerade dieser Substanz in dem Reaktionsverlauf verursacht worden. Die Vermeidung einer solchen ist gerade darum wichtig, weil Indikan nach bisherigen Untersuchungen eine dem Melanogen genetisch nahestehende Substanz ist und in strittigen Fällen zumeist reichlich vorkommt. (Beobachtungen von Senator u. a.).

Wenn wir von einer Eisenchloridreaktion zu den fraglichen Zwecken sprechen, so haben wir dabei ein ganz bestimmtes Reagens im Auge, da die eben gemachte Unterscheidung hinsichtlich des Indikans nur für bestimmte Verhältnisse der Lösung zutrifft. Als Oxydationsreagens für vorstehend aufgeführte Substanzen benutzt man mit Vorteil eine 3–5% ige Eisenchlorid-Lösung, die einen Überschuß freier Salzsäure nicht enthält (in der Kälte). Wendet man dieses Reagens auf Harne an, die selbst das 20fache der normalen Indikanmengen (beurteilt nach der neuen Reaktion mit Thymol von Jolles (45)) führen und von sekundären Zersetzungen frei sind, ferner die sonst der Oxydationsreaktion unterworfenen Stoffe in normalen Mengen enthalten, so beobachtet man im Verlauf von einer Viertelstunde niemals auch nur bedingten Ausfall der Probe. Überläßt man dagegen solche Harne durch längeres Stehen der sekundären bakteriellen Zersetzung, so beobachtet man häufig zweifelhafte Reaktionen mit mäßigen graubraunen Färbungen der trüben Fällung. Daraus geht hervor, daß das fragliche Reagens nicht imstande ist, aus der farblosen Vorstufe diffus

9*

verteilten, dunkle Färbungen vortäuschenden Indigo innerhalb mäßiger Fristen zu bilden, daß aber durch sekundäre Umsetzungen andersartige, der oxydativen Dunkelfärbung zugängliche Stoffe entstehen können.

Früher hat Kobert (bei Helmann) zur Differentialdiagnose zwischen Indikan und Melaninen, speziell Eisenchlorid in Form des Obermeyer'schen Reagenses und in Anlehnung an die Technik der eigentlichen Indikanreaktion empfohlen, wobei der gebildete Indigofarbstoff von Chloroform aufgenommen wird, während gleichzeitig entstehendes Melanin darin unlöslich, in der wässrigen Schicht diffus verteilt bleibt. Bedenken gegen diese für typische Fälle unter Umständen zulässige Probe ergeben sich aus folgender Beobachtung: Dieser Nachweis des Indikans ist nicht übertrieben fein und kann daher bei geringen Mengen eine farblose Chloroformschicht ergeben, wobei indes auch eine Überoxydation in Frage kommt; dagegen ist die Einwirkung der starken Salzsäure auf Harne normaler Zusammensetzung und Färbung, viel mehr noch auf solche von dunklerer Nuance und abnormer Zusammensetzung mit Gehalt an Eiweiß, Zucker, Chromogenen und Farbstoffen fast stets eine derartige, daß ein mehr oder minder starker Farbumschlag ins Bräunliche bzw. Braunviolette erfolgt, wofür die oben erörterten Voraussetzungen in Betracht kommen. Besondere Täuschungsmöglichkeiten schafft die Anwesenheit des Bilirubins. Somit ist jedenfalls für Grenzfälle der diagnostische Wert dieser Kobert'schen Methode mindestens fraglich. Sie läßt sich zwar verbessern durch vorgängige Entfernung der hauptsächlich störenden Komponenten, des Eiweißes, Zuckers, der Farbstoffe, bes. des Bilirubins und mit der feinen und sicheren Indikanreaktion von Jolles (45) verbinden, doch wird durch die Vorbehandlung ein Teil des event. vorhandenen Melanogens ausgeschaltet, so daß auch in dieser Form die Probe einer Anwendung in Grenzfällen kaum fähig, zudem umständlich und zeitraubend ist.

Wie in der Technik von Kobert die Salzsäure, so ist auch die Schwefelsäure befähigt, zusammen mit Eisenchlorid dunkle Färbungen aus dem Indikan zu erzeugen, was die Ausführung der von Adler empfohlenen Probe zur Spektroskopie des Melaninfarbstoffes lehrt (46).

Jedenfalls besteht bei Anwendung des Reagenses in der oben beschriebenen Form auf frische, nicht zersetzte Harne kein Zusammenhang zwischen Indikangehalt und Farbtiefe einer event. eintretenden Reaktion.

Betrachtet man nun die weiteren oben besprochenen Substanzen, die zu Dunkelfärbung bei Oxydationsreaktionen Veranlassung geben können, in Beziehung zu den angeführten gebräuchlichen Melaninreagentien, so ergibt sich unter Annahme eines normalen Urin als Grundlage — nicht reiner wässriger Lösungen — das Folgende:

Lösliche Kohlehydrate werden von Säuren stärkerer Konzentration, namentlich beim Erwärmen, dunkel gefärbt. Die Reaktion mit Salzsäure, Chromsäure und allgemein mit stark sauren Reagentien kann die zur Verwechslung mit echtem Melanin Veranlassung gebende Dunkelfärbung erzeugen. In der Regel tritt kaum Reaktion ein mit Eisenchlorid in der beschriebenen Form, Chlor, Brom und Hypochlorit. Eine wohl nur sehr selten in Frage kommende Möglichkeit zur Täuschung mit Eisenchlorid leitet sich daraus her, daß das Ferrisalz zu einer Reduktion durch Zucker befähigt in leicht alkalischer Lösung unter Umständen schwarze basische Ferri-Ferrokomplexe zu liefern vermag.

Die Chromogene und Farbstoffe des normalen Harnes können in höherer Konzentration der Einwirkung von Säure überhaupt, also in spez. Falle des Chromsäurereagens, der Salpetersäure usw. unterliegen, während die beschriebene Eisenchloridreaktion Dunkelfärbungen in paralleler Anwendung praktisch nicht hervorbringt. Dies gilt für Urochrom, Urobilin, Urobilinogen und Indikan.

An dieser Stelle muß der Warnung vor Anwendung säurehaltiger Reagentien in der Wärme gedacht werden, was sich schon bei Pollak ausgesprochen findet. Bekanntlich führt z. B. Salpetersäure in der Wärme zum Auftreten dunkler Färbungen, nicht zum mindesten auf Kosten des Indikans (Rosin), dessen differentialdiagnostische Bedeutung, wie erwähnt, ganz besondere Aufmerksamkeit erfordert. Hierhin gehört auch, daß das Bichromatreagens, dessen sachgemäße Handhabung in der Kälte durchaus zweckdienlich ist, in der Wärme zu ganz erheblichen Täuschungen Anlaß zu geben vermag, insofern als dabei der positive Ausfall der Reaktion die Summe verschiedener Einzelvorgänge darstellen kann — Farbverdunklung durch Bildung von Chromisalz, energischer Einwirkung auf Kohlehydrate und Chromogene, Melanin — daß aber bei seiner Anwendung in der Kälte hin und wieder über zu geringe Empfindlichkeit geklagt worden ist.

Eine Sonderstellung nimmt das Bilirubin ein, das mit sämtlichen Oxydationsmitteln unter Grünfärbung eine Farbvertiefung erfährt; das Eisenchloridreagens beansprucht hierzu längere Zeit; mit

steigender Konzentration an freier Salzsäure werden bei gleicher Zeitdauer dunklere Farbtöne hervorgerufen.

Nimmt man nun bei diesen Aufgaben der chemischen Differentialdiagnostik zur Voraussetzung, daß eine relativ geringe Menge Melanogen bei Gegenwart überwiegender Mengen anderer Chromogene und Farbstoffe erkannt werden soll, — besonders in Rücksicht auf diese Grenzfälle ist diese differentialdiagnostische Betrachtung erforderlich — so ergibt sich für die Beteiligung des Bilirubins das Folgende:

Die beste Lösung wäre eine quantitative Entfernung der fremden Farbstoffe unter völliger Schonung des Melanogens und ohne Konzentrationsverschiebung. Stark gallenfarbstoffreiche Harne können schon an sich durch den beim Stehen erfolgenden Übergang in Biliverdin unter Nachdunklung zu Verwechslungen Anlaß geben. Auch mäßige Mengen von Gallenfarbstoff können im Urin durch Dunkelfärbung bei Behandlung mit den Oxydationsmitteln infolge der Biliverdinbildung die Melaninreaktion einerseits verdecken, sowie andererseits vortäuschen. Praktisch läßt sich die Trennung nur angenähert, aber mit gleichwohl gutem Ergebnis durch Fällung des Bilirubins mit alkalischen Niederschlägen von Baryt und Kalk und Untersuchung des wieder angesäuerten Filtrates erzielen. Weniger gut eignet sich die Ausschüttelung mit Chloroform.

Albumine, Globuline, Albumosen, Peptone, Peptide und Aminosäuren, d. h. die zur Gruppe der Proteine unmittelbar oder mittelbar gehörenden Substanzen, werden durch die Oxydationsreagentien nur in der Wärme oder bei höherer Konzentration, besonders an Säure, mit in den Kreis der durch Oxydation sich dunkelfärbenden Stoffe einbezogen. Besonders der Oxydation mit Hilfe des Bichromatreagens sind diese Substanzen, vorzüglich in der Wärme, leicht zugänglich; Eisenchlorid in der angegebenen Konzentration ist ohne Einfluß. Außerdem wird man sich in zweifelhaften Fällen helfen können durch die vorherige Beseitigung des Eiweißes.

Die bei der Alkaptonurie entleerten Harne werden durch die angegebenen Melaninreagentien dunkel gefärbt. Die Differentialdiagnose muß daher auf andere spezifische Reaktionen der Alkaptonkörper gegründet werden; hier kommt besonders in Frage die Prüfung mit einem Quecksilberreagens — etwa dem Millonschen —, welche eine ziegelmehlartige Fällung (ähnlich auch mit Hydrochinon) erzeugt und die starke Reduktionswirkung der Homogentisinsäure gegen die Silber- und Kupferreagentien in der

Kälte. (Es ist bezüglich dieser spezifischen Alkaptonreaktionen hervorzuheben, daß somit einerseits Verwechslungen gegen leicht reduzierende Kohlehydrate ausgeschlossen werden müssen, sowie andererseits die Differenzierung gegen die in Reaktionen außerordentlich ähnlichen Umwandlungsprodukte medizineller Derivate der Gallussäure usw. durch die gut ausführbare Isolierung der Homogentisinsäure in Gestalt ihres Esters nach Schumm (47) nötig ist.)

Die bei innerlicher Darreichung von Phenolkörpern im Harn ausgeschiedenen Produkte haben bereits eine teilweise Oxydation durchgemacht und werden durch die Oxydationsreagentien in vitro unter den gleichen Erscheinungen wie Melanin dunkel gefärbt. Die Fähigkeit, spezifische Phenolreaktionen in entsprechendem Grade auszulösen, haben die Harne zumeist eingebüßt und sich in ihren äußeren Erscheinungen um so mehr denen der Melaninharnen genähert. Als differentialdiagnostische Hilfsmittel kommt in ausgesprochenen Fällen der meist vorhandene charakteristische Phenolgeruch und die zumeist mehr grünstichige Färbung der Phenolurine im Gegensatz zu den meist mehr bräunlich gefärbten Melaninharnen. Ist dadurch die Differentialdiagnose (hier natürlich ganz abgesehen vom klinischen Befund, Anamnese usw.) nicht möglich, so muß auf die weiter unten zu besprechende spezifische Melanogenreaktion oder auf die Isolierung der Phenole zurückgegriffen werden.

Die freien und gebundenen Phenole normaler Harne geben in Fällen gesteigerter Bildung und Ausscheidung (z. B. bei erhöhter Darmfäulnis) mit fast allen Oxydationsmitteln, besonders ausgeprägt mit Eisenchlorid, Farbvertiefungen, welche zur Verwechslung mit Melanin Anlaß geben können. Das Eisenchloridreagens gibt mit event. vorhandenen, freien Phenolen (oder Phenolderivaten, z. B. Salizylsäure) spezifische Farbreaktionen, die als solche jedoch unter Umständen durch Phosphatfällungen getrübt werden können. Sollen Urinbefunde dieser Art rein technisch aufgeklärt werden, so bleibt nur der Weg der Isolierung und Erkennung der event. vorhandenen Phenolkörper mit ihren spezifischen Reaktionen. Sekundäre Zersetzungen von an sich normalen Harnen bringen Verhältnisse mit sich, die eine Steigerung des Ausfalles der Oxydationsreaktionen bedingen; an dieser Erscheinung ist das Freiwerden der Phenole mit beteiligt.¹⁾

1) Die durchaus neuartige Methodik von Folin u. Denis (Journ. Biol. Chem. 1915, XXII, 305) durch das kolorimetrisch verwertete Phenolreagens ver-

Für die Frage der Phenole des Harnes spielt auch die auf der Oxydationskraft des Organismus beruhende Umwandlung aromatischer Kohlenwasserstoffe eine Rolle, indem für Benzol diese Umsetzung zu Phenol und Dioxybenzolen erwiesen und selbst praktisch (prognostisch) verwertet wurde (48). Harn nach Naphthalineinnahme färben sich beim Stehen daher aus gleicher Ursache dunkel und enthalten reichlich gebildetes Naphthol in gepaarter Form (49). Die Oxydationsreaktionen fallen positiv aus. Auch hier muß zur Differentialdiagnose die Substanz isoliert werden.

Was nun noch die Substanzen angeht, die in reinen Lösungen mit Eisenchlorid spezifische Farbreaktionen geben, im Harn jedoch infolge sekundärer Fällungen mit Melanin verwechselt werden können, Salizylsäure, Acetessigsäure, so ist in differentialdiagnostischer Beziehung zu sagen, daß bei den meisten die übrigen Oxydationsreaktionen (außer dem Eisenchlorid) nur von untergeordneter Bedeutung sind, und zweitens, daß es bereits durch geeignete Vorklärung oder Extraktion des Harnes oft gelingen kann, die spezifische Reaktion selbst klar zur Darstellung zu bringen.

Unter Hinweis auf das oben bezüglich Auftreten von Oxydationsreaktionen in Urinen infolge von Zersetzungs Vorgängen Gesagte sei hier noch erwähnt, daß in (zumeist indikanreichen) Urinen durch Zersetzung vielleicht Indolessigsäure auftreten kann, welche mit Eisenchlorid eine blaurote Farbreaktion zu geben vermag.

Anhangsweise sei hier hervorgehoben, daß außer den genannten Substanzen noch andere Medikamente u. dgl. spezifische Färbungen mit genannten Reagentien im Harn hervorrufen und auch äußerlich unter Umständen den Melaninproben ähnliche Erscheinungen zu bieten vermögen:

Es reagieren z. B. mit Bromwasser und Hypobromit bzw. Chlorwasser und Hypochlorit (Javellewasser, Chlorkalk), Pyramidon unter vorübergehender Violett färbung (Barral, Rodillon), Salophen unter vorgänglicher Grün- bis Blaufärbung (Beringer), Resorcin dgl. violett (Bodde), Tyrosin unter Dunkelrotfärbung (Hühne) sowie in komplexerem Verlauf Phenol bei Gegenwart von Ammoniak, Aminosäuren spez. Glykokoll unter Blaufärbung (Berthelot, Engel), Phenol bei Gegenwart von Anilinderivaten unter Entstehung von Indophenolblau (Visser). Mit Nitrit reagieren außer den physiologischen und pathologischen Harnkörpern Apomorphin dunkelrot (Becker), Anilinderivate tiefblau (Hofmann), Pyramidon und Pyrazolonkörper blau (Panzer),

langt quantitative Abgrenzung gegen die Purine. Es wird sinngemäß zur Differentialdiagnose des Melanins zu benutzen sein.

während in komplizierterem Verlaufe Aminosäuren, zu Oxysäuren umgesetzt, mit Phenolen dunkle Färbungen zeigen können (Chelle).

Mit Eisenchlorid reagiert lebhaft rot das Kreatinin (Thudichum), Harn nach Einnahme von Antipyrin, Pyramidon und ähnlichen Körpern violett (Panzer), Aminosäuren zumeist dunkelrot (Engel). Chinolinharne (Fühner) reagieren bereits mit Säure dunkel, der Oxydation mit Bichromatreagentien unterliegen in der Kälte Anilinderivate (Fritsche) und Phenole, Pyramidon (Barral) u. a. mit dunkeln Färbungen, in der Hitze energisch die Kohlehydrate, spez. Glukose (Krause), mit stärkeren Reagentien Aminosäuren, Zucker, Glycerin usw. in der Kälte (Agulhon), Naphtole (schwarze Substanz), Aymonnier. Weitere komplexe Reaktionen, z. B. bei Anwesenheit von Formalinpräparaten (Urotropin) sind bekannt, speziell für Phenole (Naphtol) (Dané 50).

Erwähnt werden möge noch die Auffassung von Vergili (50), wonach Harn schlechtweg ein Reagens auf Oxydationsmittel sei, die ihn generell dunkel färbten. Allgemeine Anerkennung wird man dieser Ansicht nicht zollen dürfen.

Die vorstehende differentialdiagnostische Betrachtung ist in den einzelnen Fällen bezogen auf die Anwesenheit nur einer von den zur Verwechslung Anlaß gebenden Substanzen. Das Zusammenfassen mehrerer Körper, die zu einem positiven Ausfall der fraglichen Reaktionen befähigt sind, vermehrt die Möglichkeiten zu Täuschungen und die Schwierigkeiten der differentialdiagnostischen Aufgaben, besonders, wenn sekundäre Zersetzungen eingegriffen haben.

Gehen wir nunmehr zur näheren Betrachtung der von Thorählen aufgefundenen Reaktion mit Nitroprussidnatrium, so wiederholen wir, daß diese wertvolle Bereicherung der chemischen Diagnostik der Melanurie durch die grundlegende Arbeit von Eppinger als eine spezifische Reaktion der Vorstufe des Tumormelanins erwiesen worden ist. Durch die ganz ältere Literatur ziehen sich jedoch Zweifel und unklare Vorstellungen über den Chemismus dieser Reaktion. Es ist somit unsere Aufgabe, wo wir auf diese in der jüngeren Literatur unverdientermaßen fast in Vergessenheit geratene Reaktion erneut die Aufmerksamkeit gelenkt haben, ihren Umfang differentialdiagnostisch tunlichst gegen alle in Betracht kommenden Körper normaler und pathologischer Harne, die ähnliche Erscheinungen hervorrufen, abzugrenzen:

Was die Technik der Reaktion angeht, so ist zu sagen, daß 3—5 % Lösungen von reinem Nitroprussidnatrium beim Versetzen mit dem geringen nötigen Zusatz freien Alkalis gelborange, in dicken Schichten fast rote Färbungen geben, die nach Zusatz von Essigsäure wieder völlig farblos werden (51). Dieses trifft nur für

ein reines, sorgfältig aufbewahrtes Präparat und frisch hergestellte Lösung zu. Ungeeignete Präparate, die viel häufiger angetroffen werden, als man erwarten sollte, und ältere Lösungen geben besonders bei höherer Konzentration schon in der Kälte dunklere Färbungen im alkalischen, rötliche bis blauviolette Nuancen im sauren Stadium.

Ganz empfindlich wird der Vorgang in diesem Sinne gestört durch beabsichtigtes Kochen oder unbeabsichtigte Selbsterwärmung beim Neutralisationsvorgang. Es muß also vor der Benutzung nicht einwandfreier Präparate nachdrücklich gewarnt werden, wie es denn ja z. B. geläufig geworden ist, für die Benzidinreaktion auf Blut sorgfältige Auswahl der Reagentien zu betätigen.

Wendet man diese Reaktion in beschriebener Form auf normale, frische, menschliche Harnen durchschnittlicher Zusammensetzung an, so beobachtet man im sauren Endstadium vorherrschend gelbliche, olivenbraune, bis in seltenen Fällen höchstens in leicht grünstichig gewendete Nuancen der ursprünglichen Harnfarbe, wobei im alkalischen Stadium die typische gelbrote durch Kreatinin bedingte Farbe durchlaufen wird — Reaktion von Weil (52).

Im Anschluß an die vorstehend gegebene Beschreibung nach Thormählen, v. Jaksch, Eppinger, sehen wir den Verlauf einer typischen Melanogenreaktion in einem tiefvioletten, alkalischen und einem fast undurchsichtigen tiefblauen, sauren Endstadium. Solchen starken Ausfall der Reaktion zeigte während des ganzen Verlaufes der hiesigen Beobachtung unser erster Fall (0); der zweite dagegen (B) lieferte tagelang nur leicht rötlichviolette, alkalische und mäßig bis hellgrüne, saure Stadien der Nitroprussidnatriumreaktion in einfacher Ausführung. Wir verglichen die dabei beobachteten Grünfärbungen mit wässerigen Lösungen von Nickelsulfat bis hinauf zur Sättigung an diesem Salze. Diesen schwachen Ausfall der Reaktion glauben wir auf einen geringen Gehalt des Harnes an Melanogen zurückführen zu müssen, angesichts der nur in fraglichem Grade positiven Oxydationsreaktionen und der älteren gleichsinnigen Beobachtungen in der Literatur (Helman); somit wären die grünen Reaktionen als Mischfarbe zu erklären, indem die leichte Blaufärbung durch geringe Melanogenmengen von dem verschieden tiefen Gelb des normalen Harnes mehr oder minder umgestimmt wird. In unserem zweiten Falle gelang es, den experimentellen Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung zu erbringen; diese grüne Mischfarbe konnte durch geeignete Adsorption des normalen Harnfarbstoffes in die reinblaue des Melanogens um-

gewandelt werden. Die Klärung gelingt, nachdem 10,0 ccm Harn nach Zusatz von ein paar Tropfen Eisessig mit 1,0 g Bolus oder Kaolin oder Talkum energisch umgeschüttelt und filtriert der Reaktion unterworfen wird; Melanogen wird hierbei kaum, Melanin in geringer Menge fast völlig adsorbiert. Nicht dagegen anwendbar ist Bleiacetat, welches teilweise ausfällend auf Melanogen wirkt, Tierkohle, welche das Chromogen oxydiert, und die alkalischen Baryt- resp. Kalkfällungen, welche es gleichfalls zerstören. Alle diese bringen geringe Menge an Chromogen fast völlig zum Verschwinden; Klärung unter Volumvermehrung ist grundsätzlich zu vermeiden, da ein Eindampfen offen durchaus untunlich, selbst im Vakuum die geringen Mengen von Melanin gefährdet. Somit besteht die Möglichkeit für einen Teil der fraglichen Fälle eine grüne Nuance der Thormählen'schen Reaktion aus der Betrachtung auszuschließen und die in ihr enthaltene wirkliche — blaue — diagnostisch zu verwerten.

Bezüglich der Technik möchten wir an dieser Stelle noch einmal darauf hinweisen, daß die Reaktion beim Kochen schon in normalen Harnen fast immer Grünfärbung im Endstadium zeigt, beruhend auf Gegenwart des Kreatinins (Salkowski), weshalb sämtliche auf diesem Wege erhaltenen Ergebnisse grundsätzlich zurückzuweisen sind. Dies gilt für die Befunde von Pollak, der auf Grund der falschen Technik — schon v. Jaksch hat auf dieses Verhalten der Reaktion beim Erhitzen hingewiesen — den Schluß zog, daß sie schon in fast allen normalen Harnen positiv ausfalle und damit zur Diagnose des Melanogens nicht verwendbar sei.

Bei der nun folgenden differentialdiagnostischen Besprechung müssen wir nach dem Gesagten den Standpunkt einnehmen, daß je nach mehr oder minder großem Gehalt an Melanogen der native Harn eine Reaktion mit Nitroprussidnatrium zeigen kann, die im sauren Endstadium alle Farbnuancen vom schwachen Grün bis zum tiefen Blau umfassen. Es müssen also differentialdiagnostisch erörtert werden sämtliche möglicherweise im Harn vorkommenden Substanzen, welche in dieser Reaktion gleiche oder ähnliche Farberscheinungen zeigen können.

Wie wir schon erwähnten, ist eine Verknüpfung dieser Reaktion mit den indigoliefernden Substanzen des Harnes mehrfach zur Diskussion gestellt worden. Der Entdecker, Thormählen, gelangt schließlich zu der Auffassung, daß der Träger der Reaktion neben dem Indikan bestehe. Später beobachtete v. Jaksch die Reaktion in indikanreichen Harnen bei durch Oxydationsproben bestätigter

Melanurie und gab der Vermutung Ausdruck, daß in solchen Harnen der physiologischen Oxydation entgangenes Indol vorhanden sein könne, von dem Salkowski zuerst beobachtet hatte, daß es befähigt sei, die Thormählen'sche Reaktion zu geben. Allerdings fand v. Jaksch die Reaktion auch in einem der Urine bei geringem Indikangehalt positiv und glaubte in diesem Falle die Erklärung der Reaktion mit Hilfe des Indols nicht mehr annehmen zu dürfen. Wie früher dargelegt, ist dann besonders von Eppinger die Beziehung der Reaktion zu einem typischen Melanogen erhärtet worden. Immerhin erhellt aus diesen früheren Angaben von Salkowski und v. Jaksch die hohe differentialdiagnostische Bedeutung des Indols gegenüber dem Melanogen, was sich uns bei zahlreichen Untersuchungen bestätigte. Freies Indol kann im Urin auftreten, wenn man von der nach unseren Befunden wohl nur selten zutreffenden Erklärungsweise nach v. Jaksch (die soeben erwähnt wurde), absieht, wohl ausschließlich durch Zersetzung des Harnindikans oder der anderen Indolbildner (z. B. Indolkarbonsäure, Tryptophan, Eiweiß), wie es bei bestimmten bakteriellen Entzündungsprozessen in den unteren Harnwegen nach unseren Erfahrungen (Feigl) beobachtet werden kann. Die weitere Möglichkeit zur Hervorrufung dieser Indolbildung sind Zersetzungen sekundär verunreinigter Urine.

Nach unseren Erfahrungen sind solche Urine befähigt, auf Grund ihres Indolgehaltes grünlichblaue Endstadien der Thormählen'schen Reaktion zu liefern, was bei Urinen der zweiten Kategorie erst nach unsterilem Aufbewahren in mehr oder minder langer Zeit gelegentlich eintritt, worauf Reaktion, Temperatur, Indikan-Aminosäuren, Eiweißzucker vermutlich von Einfluß sein dürften. Fast immer handelt es sich bei den positiven Thormählen'schen Reaktionen auf Grund anderweitig nachgewiesenen Indolgehaltes um grünliche bis höchstens grünlichblaue Färbungen; nie ist ein reinblaues Endstadium der durch Indol verursachten Reaktion im unbehandelten Urin beobachtet worden, — Indol in reinen Lösungen gibt eine früher als grün beschriebene, später als rein blau anerkannte Reaktion nach Thormählen (53), — ja im Verlaufe der bisherigen Untersuchungen (zahlreiche, regelmäßig und oft untersuchte Einzelfälle) nicht einmal Mischfarben, die an der Intensität der zuerst als zweifelhaft bewerteten Proben in unserem zweiten Falle (B) heranreichten. Daraus möchten wir vorläufig den Schluß ziehen, daß die durch Indol hervorgerufenen Färbungen nach Thormählen im Harn den nach allen bisherigen Erfahrungen

angenommenen Bereich fraglicher Melanogenreaktionen kaum überschreiten. Als Träger der Thormählen'schen Reaktion in Harnen, die kein Melanogen enthalten, kommt neben dem freien Indol seine Muttersubstanz, die Indolkarbonsäure, in Betracht (die beim Erhitzen Indol abspaltet), die unter gewissen, noch nicht näher bekannten Umständen im Harn angereichert vorkommen kann und die als solche ebenfalls zur Thormählen'schen Reaktion veranlagt ist, wie wir feststellten. Die Indolkarbonsäure gehört zu den in den Handbüchern unter der Bezeichnung „unbekannte Substanzen, die bei der Destillation des Harnes Indol abspalten“, zusammengefaßten Körpern (54). Diese spielen in erster Linie eine Rolle in Tierharnen und sind dementsprechend dort besonders zu berücksichtigen, weil schon Thormählen darauf die Aufmerksamkeit gelenkt hatte.

Jaffé fand diese indolabspaltenden Stoffe zuerst auf und isolierte sie durch intensive Dauerdestillation aus normalen Harnen von Hunden, Kaninchen und Hühnern und beobachtete, daß die Indolabspaltung schwierig und äußerst langwierig vor sich ging (55). Immerhin wurde hiernach aus Pferdeharn rd. 20,0 mg Indol pro Liter isoliert. Auch aus normalem Menschenharn ließ sich auf diesem Wege Indol gewinnen. Die Befunde wurden von Porcher bestätigt (56). In ganz untergeordnetem Grade wurde auch das Chromogen des Skatolrotes, nicht aber Indolessigsäure, sowie die Verbindungen des Indoxyls befähigt zur Indolabspaltung erwiesen. Von Interesse ist an dieser Stelle die Kynurensäure, nach Eppinger ein Stoffwechselprodukt des Tryptophans. Dieses ist, wie wir noch näher sehen werden, die Muttersubstanz des Melanogens beim Hunde und Kaninchen, während der Mensch diese Substanz völlig, der Hund in geringem Grade verbrennt (57). Die Säure selbst gibt die Thormählen'sche Reaktion nicht mehr, da in ihr das chemische Gebilde der Muttersubstanz weitgehend verändert worden ist, während die noch unbekanntem Zwischenprodukte wahrscheinlich die Fähigkeit besitzen.

Um nun Indol und Indolkarbonsäure, welche, wie wir gesehen haben, zu einem ähnlichen Ausfall der Thormählen'schen Reaktion wie Melanogen befähigt sind, differentialdiagnostisch bewerten zu können, kommen zwei Wege in Frage, einmal die analytische Trennung und ferner die Erkennung des Indols durch individuelle Reaktionen. Das freie Indol läßt sich einmal durch verschiedene Ausführungsformen der Destillation mit Wasserdampf direkt entfernen; es kann aber auch gemeinsam mit der Indolkarbonsäure durch Extraktion

mit Äther in saurer Lösung, event. unter Zusatz von Ammoniumsulfat oder Natriumchlorid (etwa im Apparat von Lind) entfernt werden, womit eine befriedigende Trennung gegen das echte Melanogen erzielt wird. In der wässerigen Lösung findet sich dann das letztere; man wird diesen Weg also immer einschlagen müssen, wenn beide Substanzen (Indol und Melanogen) im Urin vermutet werden.

Die Anwesenheit von Indol im Urin ist durch die nachfolgenden Reaktionen zu erweisen: Indol und Melanogen geben als chemisch nahe Verwandte außer der Thormählen'schen Reaktion noch eine Reihe weiterer gemeinsam: An der als Urobilinogenreaktion bezeichneten Rotfärbung des Harnes mit dem Aldehydreagens von Ehrlich beteiligen sich Indol (58) und Indolkarbonsäure (eigener Befund), Indolessigsäure (desgl.), sowie auch das echte Melanogen (Eppinger), das chemisch nahestehende Derivat unseres Falles (eigener Befund), endlich Indikan (Ehrlich (59)) und Tryptophan (Herzfeld (60)).¹⁾ Für reine Lösungen der fraglichen Substanzen konnte dies festgestellt werden.

Daher kann diese Reaktion, namentlich bei dem häufigen Vorkommen des sog. Urobilinogens im Urin zur Differentialdiagnose nicht herangezogen werden, wenn auch Unterschiede in der Intensität der Farbstoffbildung und ihres Auftretens bei verschiedenen Temperaturen bestehen, wie denn z. B. Eppinger gefunden hat, daß die Reaktion mit Melanogen schon in der Kälte eintritt.

Die klassische Nitritreaktion auf Indol beruht auf der Bildung von Nitrosoindol mit Natriumnitrat und Salzsäure und gibt sich durch lebhaftere Rotfärbung bei großer Empfindlichkeit zu erkennen, doch läßt sich diese Probe auf native Harnen darum nicht mit dem gewünschten Erfolge anwenden, weil auch Indikan, normale Chromogene und Farbstoffe, sowie die neuerdings wichtigen Chromogene des Uroroseins und Nephroroseins in sie eingeschlossen sind. Diese Frage gewinnt dadurch Interesse, daß mit der Möglichkeit gerechnet werden muß, daß auch diese Substanzen sich als freie oder gepaarte Abkömmlinge des Indols oder Pyrrols vielleicht erweisen werden. Im Ätherextrakt des Urins ist diese Probe der diagnostischen Anwendbarkeit für den Indolnachweis u. U. fähig. Weitere Indolreaktionen spez. mit Vanillin beschreibt Steensma. Ganz neuerdings hat Baudisch eine spezifische Indolreaktion beschrieben,

1) Dieser Autor fand, daß die ursprünglich grüne Reaktion mit Tryptophan nach Ehrlich in eine konstante Blaufärbung verwandelt wird, die im Gegensatz zu der parallel aus Sketol entstandenen in Chloroform unlöslich ist.

bei der mit Nitromethankalium ein in Amylalkohol löslicher roter Farbstoff erzeugt wird (61).

Nach unseren bisherigen Erfahrungen kann diese im Harn selbst Anwendung finden. Wennschon es nicht erweisbar, aber zum mindesten wahrscheinlich ist, daß auch Indolkarbonsäure mit in den positiven Ausfall dieser Reaktion eingeschlossen sein kann, so tut das der Differentialdiagnose unseres Erachtens keinen Abbruch, weil ja beide Substanzen diejenigen sind, die zu einer Verwechslung mit Melanogen auf Grund der Thormählen'schen Reaktion Anlaß geben (und zwar gemeinsam).

An dieser Stelle möchten wir anführen, daß melanogenreiche Harne eine positive Diazoreaktion geben können, z. B. unser Fall 1, Eppingers Fall. Worauf die Reaktion in diesem Falle beruht, läßt sich nach dem bisherigen Stande der Beobachtungen nicht angeben, da das von Eppinger isolierte Melanogen sich negativ verhielt und nur die Fraktion mit den ihm ziemlich nahestehenden Derivaten noch positiven Ausfall zeigte. In Anbetracht der Vieldeutigkeit dieser Probe und der Tatsache, daß melanogenarme Urine (z. B. unser Fall 2 (B)) sie überhaupt nicht zu geben brauchten, scheidet sie vorläufig als Diagnostikum für Melanogen aus.

Die vielen gemeinsamen Eigenschaften von Melanogen und Indol in reaktiver Beziehung weisen schon darauf hin, daß diese differentialdiagnostisch gegeneinander abzugrenzenden Substanzen sich auch chemisch und in der Konstitution sehr nahe stehen. Schon zu der Zeit, wo man das Problem der Konstitution des Pigmentmelanins durch Abbau zu lösen versuchte, wurde festgestellt, daß es befähigt war, hierbei Pyrrolderivate zu liefern. Den zwingenden Beweis für die Verwandtschaft dieser Körper mit dem Pyrrol hat jedoch erst Eppinger auf chemischem und biologischem Wege erbracht. Ihm gelang der Nachweis, daß Melanogen und Melanin von Tryptophan herzuleiten sind. Das Tryptophan selbst enthält einen Benzol- und einen Pyrrolkern in kondensierter Anordnung. Das Wesen der Melanurie besteht nach Eppinger darin, daß der Organismus die Fähigkeit zum Abbau des Pyrrolringes verloren hat, während der Benzolring nach wie vor verbrannt wird. Im Gegensatz hierzu lehrt die Auffassung desselben Autors, daß bei der Alkaptonurie das umgekehrte der Fall sei. Dementsprechend werden auch die aromatischen Aminosäuren mit dem Benzolkern, Tyrosin und Phenylalanin, nur bis zu der Homogentisinsäure oxydiert und als solche ausgeschieden; auch Tryptophan erleidet bei dieser Abartung des Stoffwechsels das gleiche Schicksal. Im Organis-

mus des Melanurikers bleibt also der Pyrrolkern erhalten und durchläuft, wie aus den bisherigen Beobachtungen zu schließen ist, eine Folge chemischer Abwandlungen; diese bestehen in einer völligen Hydrierung des Pyrrolkerns zum Pyrrolidin, der Einführung einer Hydroxylgruppe in β -Stellung, der Methylierung am Stickstoff und der Paarung mit Schwefelsäure. Einmal zeigt die Natur dieses Endproduktes, daß die Möglichkeit zum Entstehen zahlreicher Zwischenprodukte und gekuppelter Gebilde besteht, in der Hauptsache aber erweist sie die Verwandtschaft mit dem Indoxyl. Bei dem bakteriell entstandenen Indol sind beide Ringe erhalten geblieben ohne anschließende Paarung. Indolkarbonsäure und Melanogen haben den gemeinsamen Zug der Karboxylgruppe als des letzten Restes der im Tryptophan vorhandenen Alaningruppe. Da nun alle diese Substanzen vom Tryptophan sich herleiten, und in Anbetracht der im folgenden zu erörternden Rücksichtnahme auf Tryptophan bei Melanurie, sind auch nach dieser Richtung hin differentialdiagnostische Betrachtungen anzustellen.

Abderhalden hat ohne nähere, sei es klinische, sei es physiologische Angabe, ein wichtiges Untersuchungsergebnis aus einem Fall von Melanurie mitgeteilt (62). Er fand im Urin bei der zur Isolierung von Melanogenkörpern geeigneten Quecksilberfällung eine Substanz, die die typische Tryptophanreaktion mit Glyoxylsäure in deutlichem Grade gab. Bei der weiteren Untersuchung dieser Substanz konnte er durch tryptischen Abbau aus ihr Tryptophan isolieren. Während also Abderhalden der Nachweis des Vorkommens von Tryptophan in peptidartiger Bindung gelungen ist, besteht auch die Möglichkeit, daß freies Tryptophan während des Verlaufes einer Melanurie im Harn erscheinen kann. Uns ist dieser Nachweis im letzten Drittel des Krankheitsfalles I (O) gelungen. Über die Herkunft von Stoffen, zu denen der von Abderhalden isolierte zu rechnen wäre, sind einstweilen nur Vermutungen möglich, die vielleicht auf Neoplasmen der Nieren zu richten wären, da ja ohnehin die chemische und serobiologische Verschiedenheit des ausgeschiedenen Eiweißes bei den verschiedenen Nierenkrankheiten schon heute vorausgesetzt werden darf. Weiterhin darf auch die Verknüpfung dieses Befundes mit dem diagnostisch wichtigen Begriff der biuretgebenden „Albumosen und Peptone“ sowie von Substanzen des Eiweißkörpers nach Bence Jones (63) im Harn nicht außer acht gelassen werden, wenn man über Herkunft und Art dieser Produkte Vermutungen äußern will. Ob es sich in dem Falle Abderhalden's um einen zufälligen

Nebenbefund oder einen solchen, der mit dem Wesen des Melanurie untrennbar zusammengehört, handelt, läßt sich nicht entscheiden. Da der Befund von freiem Tryptophan bei Melanurie naturgemäß zu dem Versuch einer Erklärung anregt, möchten wir diese etwa folgendermaßen formulieren. Bei zahlreichen Lebererkrankungen findet eine im Anstieg der Werte für die Aminosäurefraktion des Harnes meßbare Mehrausfuhr von Aminosäure statt, was als eine Störung der desaminierenden Funktion der Leber angesehen wird. Außerdem kann auch in der Norm durch Überangebot die Toleranz, z. B. für Glykokoll überschritten werden. Auf unseren Fall angewandt, würde durch Autolyse in dem tryptophanreichen, melaninbildenden Gewebe freies Tryptophan auftreten und dabei als solches im Harn erscheinen können, begünstigt vielleicht von der Herabsetzung der spezifischen Organfunktion der Leber durch das metastatische Tumorgewebe. Daher ist auch der Versuch aussichtsreich, auf Tryptophan wie seine melanogenen Abbauprodukte innerhalb der Aminosäurefraktion des Blutreststickstoffes zu fahnden (64).

Die Zusammenfassung vorstehender Beobachtungen lehrt, daß man in allen Fällen von präparativer Isolierung der Melanogenkörper durch die Quecksilberfällung mit der Anwesenheit von freiem und peptidgebundenem Tryptophan rechnen muß. Dann wird die Differentialdiagnose mit Hilfe der Bromreaktion das freie Tryptophan, durch die Glyoxylsäurereaktion Tryptophan überhaupt, Melanogen, sowie Indolkörper veranschaulichen, wobei die letzteren durch Ätherextraktion in saurer Lösung zu beseitigen sind, und die Trennung bei beiden ersten auf präparativem Wege zu erfolgen hat. In Anbetracht der Tatsache, daß die Glyoxylsäurereaktion in Fällen von Melanurie das relativ überwiegende Melanogen neben dem geringen Anteil an Tryptophan zusammenfaßt, besteht die Möglichkeit, daß eine summarische Glyoxylsäurereaktion zur Diagnose des Melanogens mit verwertet werden kann. Hierhin gehört auch die spezifische Aldehydreaktion des Tryptophans nach Herzfeld (s. o.). Eine fernere Reaktion mit Formaldehyd und Schwefelsäure, die sich in tiefen Blaufärbungen zu erkennen gibt, ist gleichfalls nicht spezifisch, sondern erstreckt sich auf Tryptophan, Melanogen und Indol.

Die Thormählen'sche Reaktion schließt das Tryptophan nicht ein.

Wie wir sehen, ist das bisher bekannte Melanogen ein Pyrrol-derivat, was sich auch dadurch zu erkennen gibt, daß es bei trockenem Erhitzen Dämpfe entwickelt, die die charakteristische

Fichtenspanreaktion geben. Pyrrol gibt in geeigneter Verdünnung in exquisiter Weise die Reaktion von Thormählen, wenschon im unverdünnten Zustande keine haltbare, sondern eine vergängliche in schmutziges Grün übergehende Blaufärbung entsteht (65). Übrigens reagieren auch die reduzierten Pyrrole, Pyrrolin, Pyrrolidin, die Methylderivate und Carbonsäuren ebenso (eigene Befunde).

Da die Thormählen'sche Reaktion somit letzten Endes auf der Anwesenheit des Pyrrolringes beruht, ist auch auf weitere Derivate und nahestehende Gebilde differentialdiagnostisch Bedacht zu nehmen. Medizinelle Bedeutung erlangten besonders Abkömmlinge des Pyridin- und Chinolinringes; weder die reinen Stammsubstanzen noch ihre nächsten Derivate — für das Chinolin nennen wir Oxychinolin und Kynurensäure, sowie auch die komplizierter gebauten Arzneimittel der Atophangruppe — sind in den Bereich der Thormählen'schen Reaktion einbezogen.

Im übrigen gibt es eine Reihe von Substanzen, die zu bestimmter Farbreaktion mit Nitroprussidnatrium Anlaß geben. Die Gruppe derjenigen, welche das alkalische Stadium beeinflussen, ist von untergeordneter Bedeutung; hierin gehören zunächst die von Arnold gefundenen Reaktionen von Cystin, Cystein bzw. Ovariweiß, die in alkalisch-ammoniakalischer Lösung rötlich bis violett ausfallen (66). Für uns beansprucht Aufmerksamkeit die von Arnold nach „vorhergegangener Fleischgenuß“ zuerst beobachtete Farberscheinung mit Nitroprussidnatrium im Urin, über deren Muttersubstanz bestimmt gerichtete Vorstellungen nicht existieren, die jedoch gelegentlich im sauren Stadium ausgesprochen grünlich umschlagen kann, während das alkalische Stadium den als typisch angesehenen Farbton zeigt. Man wird nicht fehlgehen in der Annahme, daß diese, dem Cystin zugeschriebene Farberscheinung auch dessen weiteren Umwandlungsprodukten eigen ist. Ob sie dagegen gleichzeitig der Träger der Grünfärbung im sauren Endstadium ist, erscheint im Vergleich zu den Befunden an reinen Lösungen mehr als fraglich. Da nun andererseits reichlicher Fleischgenuß einen erhöhten Indikan- und Indolgehalt im Urin zur Folge haben kann, so liegt die Vermutung nahe, daß in den Fällen, die nach Arnold im sauren Endstadium grünliche Färbungen ergeben, für beide Stufen der Reaktion verschiedene, unter den alimentären Verhältnissen im Harne zufällig zusammengeführte Träger anzunehmen sind. Während sonach gewisse schwefelhaltige Verbindungen hauptsächlich im alkalischen Stadium der Probe durch Violettfärbungen sich auszeichnen, fehlt

diesen in reinen Lösungen zumeist die Fähigkeit, im sauren Endstadium eine blaue oder blaugrüne Färbung zu erzeugen. Eine Ausnahme macht davon das Thiosulfat, welches stets Blaufärbungen von vergleichsweise geringer Intensität gegenüber dem Indol und Melanogen in reinen Lösungen hervorruft. Die Theorie dieser Reaktionen, die spezifisch ist gegenüber Sulfiden, Sulfiten und Tetrathionaten usw., ist nicht klargestellt; man muß mit der Möglichkeit rechnen, daß unbekannte Zwischenprodukte, sei es aus dem Thiosulfat, sei es aus dem Nitroprussid, die Ursache dieser Reaktion sind (67). Immerhin ist diese Tatsache darum bedeutungsvoll geworden, weil ganz vor kurzem der Nachweis von Thiosulfaten im Harn über jeden Zweifel erhoben wurde (68). Es ist sonach überflüssig, für den Verlauf dieser Reaktion im Harne Umsetzungen an dem Nitroprussidreagens anzunehmen.

Da nun ursprünglich Thormählen bei Kaninchen und Pferden den Ausfall der nach ihm benannten Reaktion fand, und es Salkowski gelang, den Gehalt an Thiosulfat in gewisser Proportion zu der Ernährung mit Kohl darzustellen, so ist es von Interesse, zu wissen, daß der Grad der Thormählen'schen Reaktion bei Kaninchen gleichfalls von einer derartigen Fütterung hinsichtlich der Intensität der Blaufärbung deutlich beeinflußt wird.¹⁾ Unter diesen Verhältnissen stellen wir uns mit Salkowski den Abbau der schwefelhaltigen Verbindungen unter Umständen nur bis zum Thiosulfat vor. Wir können die Frage schwefelhaltiger Produkte an der Erzielung der Blaufärbung nicht verlassen, ohne auf gewisse pathologische, diagnostisch versuchsweise unmittelbar verwertete Formen des oxydierbaren Schwefels einzugehen. Dieser Begriff des leicht oxydierbaren Schwefels wurde von Salomon-Saxl methodisch aufgefunden und diagnostisch speziell für den Stoffwechsel bei Carcinom eingeführt (69). Eine nähere Untersuchung namentlich vom Standpunkt der Verteilung des Schwefels führte Murachi dazu, diesen dem eigentlichen Neutralschwefel gegenüberzustellen und ihn differential durch die Oxydierbarkeit mit H_2O_2 zu charakterisieren (70). Wenn auch über die chemische

1) Beim Kaninchen ergab nach unseren Untersuchungen reine Kohlfütterung durchweg eine Zunahme der Thormählen'schen Reaktion, indem von 6 bzw. 3, bzw. 5 bzw. 2 Paralleluntersuchungen 1 bzw. 1 bzw. 2 oder 1 bzw. 1 starke oder sehr starke, 4 bzw. 2 bzw. 0 bzw. 1 mäßige Zunahme der Blaufärbung und der Rest keine Änderung zeigte. Ebenda war in 50% der Fälle eine entschiedene Zunahme des Schwefels nach Salomon-Saxl, in 30% kein Unterschied und in 20% eine Herabminderung zu konstatieren.

Natur der Verbindungen, in denen dieser Schwefel angeordnet ist, nichts bekannt ist, so sprechen doch manche Anzeichen, insbesondere diese Oxydation, dafür, daß eine Verknüpfung mit dem Thiosulfat oder dessen Vorstufen beim Umsatz der organischen Schwefelverbindungen durchaus möglich erscheint. In praktischer Hinsicht darf aber nicht vergessen werden, daß die Intensität der vom Thiosulfat erzeugten Blaufärbungen eine relativ sehr geringe und ihrer Natur nach bisher unklare ist und daß der Träger selbst im ungünstigsten Falle in nur ganz untergeordneten Mengen im menschlichen Urin auftritt. Die Differentialdiagnose gegen Melanogen will uns bisher darum kaum je bedeutsam erscheinen; sie kann sich der Voraussetzung bedienen, daß das Thiosulfat durch 5% Schwefelsäure (vielleicht ist auch Phosphorsäure anwendbar) irreversibel zu Schwefel und schwefliger Säure zersetzt wird. Zu dieser Gruppe gehören auch Beobachtungen an Rhodanammon, die Adler zunächst an einem Falle von Rhodanvergiftung (Einnahme von 30 g Rhodanammon) beobachten konnte; in diesem Fall ließ sich während der Ausscheidung des Salzes eine prachtvolle Blaufärbung im Harn im sauren Endstadium der Thormählen'schen Probe beobachten. Adler sieht „mit Sicherheit die Blaufärbung in der Gegenwart des Rhodans begründet“, da eine solche auch bei künstlichem Zusatz zum Harn beobachtet werden kann. Nach unseren Beobachtungen ist die Blaufärbung in reinen Lösungen nicht die typische des Melanogens, sondern mehr ins Rötliche spielend. Man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, daß die im ganzen wenig geklärte Reaktion nicht dem Rhodan unmittelbar, sondern dessen Verwandlungsprodukten zukommt, da die Konzentration von Alkali, Erwärmung und die Zeit auf die Entwicklung der Farbe Einfluß haben. Rhodanguanidin und Thioharnstoff sind unter den gleichen Verhältnissen zu der Reaktion befähigt. Die Tatsache, daß das Rhodan mittelbar oder unmittelbar an dem blauen Endstadium der Thormählen'schen Reaktion beteiligt sein kann, verdient in bezug auf das oben Gesagte Beachtung, da die fraglichen Produkte der Gruppe des oxydierbaren Neutralschwefels mit angehören. In praktischer, differential-diagnostischer Beziehung für die Melanogenfrage kommt nach dem Gesagten ein hoher Rhodangehalt des Harnes in Frage, doch ist ein solcher wohl nur bei Zuführung großer Mengen von Rhodanderivaten von Einfluß, worauf also in gegebenen Fällen differential-diagnostisch Rücksicht zu nehmen ist.

Wir glauben, in vorstehendem die differential-diagnostischen

Möglichkeiten für die Thormählen'sche Reaktion an der Hand gangbarer Wege dargestellt zu haben und sehen, daß die nicht auf Melanogen beruhenden Ausfälle weder zahlreich sind, noch der Untersuchung unüberwindliche Schwierigkeiten entgegenstellen.¹⁾ Es will uns scheinen, als ob die Oxydationsreaktion, deren differential-diagnostische Bewertung unter verschiedenen Verhältnissen gleichfalls gut ausführbar ist, gelegentlich summarische Ausfälle bieten kann, deren Deutung nicht so einfach ist, wie es bei der Thormählen'schen Reaktion nach dem Gesagten sein kann. Es scheint uns gleichfalls, als ob die letztere in der Nähe der Empfindlichkeitsgrenze weit eher positiv zu bewerten sein kann, als die in größerer Breite fraglich bleibende Oxydationsreaktion. Die größere Empfindlichkeit der Thormählen'schen Reaktion erwies auch unser Fall II (B), wofür unseres Erachtens auch in Betracht kommt, daß fragliche Melanogenreaktionen nach Thormählen leichter durch einfache Vorklärung zu verfeinern sind, als das bei Oxydationsreaktionen der Fall sein dürfte. Die Voraussetzung für die Nachweisbarkeit geringgradiger Melanurien überhaupt bleibt,

1) Das andere normale und pathologische Fälle, die also außer Melanogen noch die übrigen, soeben abgehandelten Träger der Reaktion enthalten, einen zu Täuschungen Anlaß gebenden Ausfall der Reaktion von Thormählen nicht zu geben imstande sind, zeigen unsere Beobachtungen an zahlreichen Urinen bei den verschiedensten Krankheitszuständen (siehe S. 117, Fußnote), unter denen u. a. auch Diabetes, Malaria, beriberiartige Zustände, Pyelonephritis, Cystitis, Salpingitis, sowie Altersschwäche vorkamen. Von insgesamt 868 untersuchten Fällen zeigten bei der beschriebenen Technik in der Kälte ein saures Endstadium mit mißfarbener, zumeist olivbrauner Farbe 794 (91,3 %), sehr leichte schmutzig grünliche Verfärbung 30 (3,4 %), sehr leichte schmutzig grünlichblaue Verfärbung 32 (3,7 %), letztere in etwas stärkere, aber niemals Melanogen vortäuschendem Grade 10 (1,2 %). Nur einen einzigen Fall hatten wir in letzter Zeit zu beobachten, über den ein endgültiges Urteil noch nicht gefällt werden kann. Es handelt sich um einen 52jährigen Mann mit progressiver Lungen- und Darmtuberkulose. Der Urin zeigte ca. 8 Tage lang im sauren Endstadium der Thormählen'schen Reaktion schwach grüne Färbungen von der Nuance des Nickelsulfates; nach Vorklärung mit Bolus (s. oben) ließ sich keine Blaufärbung, aber immerhin eine Reinigung der entstehenden Farbnuance von Grün in Bläulichgrün erzielen. Die Oxydationsprobe auf Melanogen war negativ, klinisch kein Anhaltspunkt für melanotischen Tumor. Der Urin zeigte enormen Indikangehalt, im übrigen normalen Gehalt an Farbstoff und Chromogenen, Diazo schwach positiv, positiven Nylander, verspätete Kupferreduktion, ausgesprochene Glukuronsäure- und wahrscheinliche Pentosenreaktion, eine vorübergehende Linksdrehung von 0,9%. Aus den medikamentösen Verhältnissen lassen sich Anhaltspunkte nicht herleiten. Die endgültige Aufklärung des Falles war aus äußeren Gründen derzeit nicht möglich; zurzeit bietet der Urin bis auf reichlichen Indikangehalt nichts Abnormes.

daß das spezifische Produkt vorherrschend als Chromogen und nicht in oxydierter Form in der zu untersuchenden Urinprobe vorliegt. Man muß daher in zweifelhaften Fällen den Urin möglichst frisch nach der Entleerung untersuchen, um der Irreführung durch sekundäre Oxydation zu entgehen.

Ganz außerhalb der vorstehend beschriebenen Verfahren stehen Versuche, mit spektroskopischer Methodik auf dem Gebiete der klinischen Diagnose der Melanurie Fortschritte zu erzielen.

Nachdem Mörner, sowie Ganghofner und Pribram spektroskopische Eigenschaften der reinen Pigmentmelanine ohne spezifisches Ergebnis nachzuweisen versuchten, vielmehr fanden, daß durch die Melanine diffuse Verdunklungen progressiv von Rot nach Violett im Spektrum hervorgerufen werden, haben Hensen und Nölke die Beobachtung gemacht, daß bei geeigneter Verdünnung des reinen Urins eine von ihnen für charakteristisch gehaltene Verdunklung an der D-Linie einsetzte und sich in steigender Intensität nach dem Violett hin ausbreitete; bei weiterer Verdünnung zeigt sich jedoch eine leichte Aufhellung in Blau zwischen F und G.

Später fand Adler, daß ein aus Urin isolierter Farbstoff in starker Schwefelsäure gelöst ein begrenztes Absorptionsband um $581 \mu\mu$ gezeigt habe, während unter gleichen Verhältnissen Tryptophan auf $555 \mu\mu$ und Indol auf $468 \mu\mu$ gemessen wurden. Wir haben bei unserem Fall I, der in Anbetracht des sehr melanogenreichen Harnes günstige Vorbedingungen für diesen Nachweis zu bieten schien, in verschiedenen Versuchen nach dem Verfahren von Adler keine brauchbaren Ergebnisse erzielt, insonderheit, was den Vergleich mit der Thormählen'schen Reaktion im Hinblick auf die Diagnostik angeht, während Adler dem spektroskopischen Nachweis den Vorzug einräumte. Adler bedient sich der inzwischen als nicht quantitativ erwiesenen Fällung mit Bleiacetat zur Isolierung des etwa vorhandenen Melanogens, von dem somit von vornherein ein Teil dem Nachweis entgeht. Andererseits können geringe Mengen durch die von der Bleifällung mitbetroffenen, spektroskopisch sich ähnlich verhaltenden Stoffe, Indol, Tryptophan, wohl auch Indikan bzw. Indoxyl, bei der Messung verdeckt, bzw. verwischt werden. Auch bei Verwendung der wesentlich wirksameren Fällung mit Quecksilbersulfat wurden von uns günstigere Ergebnisse nicht erzielt. Zieht man noch in Betracht, daß diese Methodik ungemein umständlich ist, und vielleicht auf Melanogen bzw. Melanin verschiedener Art und Re-

aktionsfähigkeit bezüglich Isolierung und Spektroskopie Rücksicht zu nehmen ist, so scheint uns die differential-diagnostisch übersehbare Reaktion von Thormählen, namentlich in schwierigen Fällen, von weit größerer diagnostischer Brauchbarkeit zu sein. Doch ist es nicht ausgeschlossen, daß, wenn einmal weitere Bestätigung der spektralen Eigenschaften des Melanogens bzw. Melanins an einem größeren Material gewonnen ist, das modifizierte Adler'sche Verfahren eine weitere Bereicherung der diagnostischen Hilfsmittel der Melanurie wird, um so mehr als kürzlich die spektroskopischen Eigenschaften einer großen Zahl der dem Melanogen nahestehenden Substanzen durch umfangreiche und gründliche Untersuchung von A. Homer aufgeklärt worden sind (71).

Wie wir oben sahen, muß allgemein angenommen werden, daß der Tumorfärbstoff in reduzierter Form, als Melanogen, im Blutserum kreist und so durch die Nieren zur Ausscheidung kommt; seine Nachweisbarkeit im Serum darf daher vorausgesetzt werden. Wir konnten diesen Nachweis nach unserer Kenntnis der Literatur zum erstenmal auf verschiedenen Wegen führen. In Fall I gelang uns der Nachweis am 5. X., indem die Eisenchloridreaktion unter Berücksichtigung der besprochenen Vorsichtsmaßregeln im nativen Serum trotz gewisser Mengen an Gallenfarbstoff bräunliche Färbungen erzeugte. Die analytische Trennung nach Syllaba, bei der das Bilirubin in der mit Natriumsulfat in essigsaurer Lösung erzeugten Fällung der Eiweißstoffe zurückgehalten wird, erwies seine Anwesenheit im Filtrat mit der Reaktion von Thormählen in einer Farbstärke, die die einer 1% Kupfersulfatlösung noch übertraf. Auch im II. Falle konnten wir das Serum (erst 1 Tag vor dem Tode) untersuchen. Wir bedienten uns der Enteiweißung mit 20% Trichloressigsäure und fanden auch hier einen deutlich positiven Ausfall (Blaufärbung) der Thormählen'schen Reaktion. Die entstandenen Blaufärbungen bei der Serumreaktion erweisen sich als wenig haltbar im Vergleich zu den im Urin beobachteten. Der Methode von Syllaba haftet trotz der Trennung von Bilirubin und Urobilin der Mangel einer aufs 5–6fache gehenden Konzentrationsverminderung an, den wir durch die Verwendung von Trichloressigsäure zu beheben versuchten. Vermischt man gleiche Mengen Serum und 25% Trichloressigsäure mit dem Glasstabe und zentrifugiert scharf, so erhält man in ca. 10 Minuten eine der verwendeten Serummenge nahezu gleiche, wasserklare bilirubin- und eiweißfreie Flüssigkeitsmenge, in der die Reaktion von Thormählen sowie auch die Glyoxylsäureprobe direkt an-

gestellt werden können. Mit diesem Verfahren, das durch seine schnelle Ausführbarkeit das Melanogen wirksam vor Oxydation schützt, gelang uns der Nachweis in beiden Fällen mit einwandfrei positiven Ergebnissen, für die zu Demonstrationszwecken der kolorimetrische Vergleich mit Lösungen von Kupfersulfat für sich und im Gemisch mit Chromisulfaten durchgeführt werden kann.

Nach dem Ausfall unserer Beobachtungen zu den beiden Fällen geben wir der Meinung Ausdruck, daß die Untersuchung des Serums mit Hilfe der Thormählen'schen Reaktion eine brauchbare Bereicherung unserer diagnostischen Hilfsmittel zur Frage der Melanose darstellt.

Nachdem wir gesehen haben, daß die Thormählen'schen Reaktion im Urin, namentlich bei schwach positivem Ausfall durch verschiedene anderweitige Stoffe im positiven Sinne beeinflußt werden kann, und somit besondere differential-diagnostische Aufgaben stellt, fallen diese Schwierigkeiten nach bisherigen Vorstellungen im Serum im allgemeinen geringer aus. Ferner erweist ein Vergleich zwischen den parallel ausgeführten Serum- und Urinuntersuchungen mit Hilfe der Thormählen'schen Reaktion im Falle II, daß diese Reaktion im Urin nur einen sehr geringen, im Serum jedoch einen ausgesprochen positiven, graduell erheblich überlegenen Ausfall zeigte.

Bei der Untersuchung des Gesamtreststickstoffes im Vollblut des Falles II (B) fanden wir 104 mg in 100 ccm, eine Zahl, die bei Annahme der oberen Grenze für Normalwerte zu ca. 35 mg etwa das Dreifache des Durchschnittswertes darstellt. Seine Aufteilung ergab Harnstoff 30 mg, summarische Aminosäurenfraction nach Bang 74 mg, Gesamtpurin 9 mg, Kreatinin 6 mg, Kreatin 12 mg, berechneter Wert der reinen Aminosäuren 65 mg, Ammoniak 0,6 mg in 100 ccm Blut.

Wenn man berücksichtigt, daß die Nieren keine mit der R.-N.-Funktion im Zusammenhang stehenden Schädigungen aufwiesen, so ist die Auffassung berechtigt, daß in der erhöhten Aminosäurenfraction entsprechend auch die Melanogenkörper mit enthalten sind. Somit liegt die Möglichkeit vor, daß in unserem Falle II die Untersuchung des Serums auf Melanogen im Vergleich zu dem entsprechenden Urinbefund vielleicht unter dem Einfluß einer terminalen Stickstoffretention — das Serum konnte erst einen Tag vor dem Tode untersucht werden — relativ günstige Vorbedingungen fanden. Es muß späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, ob

andere Fälle ähnliche Beziehungen zwischen der Aminosäurefraktion des R.-N. und dem Ausfall der Thormählen'schen Reaktion zeigen werden.

Für die Produktion von Melanogen ist Voraussetzung, daß der Organismus auf den pathochemischen Abbau des Tryptophans unter Verbrennung des Benzolkernes und Schonung des Pyrrolkernes — mit teilweiser sekundärer Veränderung — vielleicht unter dem Einfluß von mit der Tumorbildung verknüpften spezifischen Fermentkräften, eingestellt ist. Die im Harn erscheinenden Produkte des summarischen Begriffes Melanogen sind Pyrrolderivate. Nach dem bisherigen Stande der Kenntnis enthalten sie einen vollständig hydrierten Kern. Sie werden durch die Reaktion von Thormählen, deren Prinzip zu kolorimetrischen Bestimmungen brauchbar ist, begrifflich zusammengefaßt und bedürfen der Abgrenzung gegen die übrigen zu einem gleichen Ausfall der Probe disponierten Substanzen. Hierüber wurde im vorhergehenden Abschnitt eingehend berichtet. Einesteils ist nun das im Harn erscheinende Melanogen ein Produkt endogener Umsetzungen und somit hinsichtlich der Menge abhängig von der Intensität der Bildung, von dem Angebot aus vorhandener Tumormasse. Andererseits werden auch Nahrungsproteine je nach ihrem Tryptophangehalt in verschiedenem Maßstabe auf die Intensität der Thormählen'schen Reaktion des Harnes einwirken. Hierfür hat Eppinger durch eine länger fortgeführte, kolorimetrisch beurteilte Versuchsreihe den Beweis geliefert.

In Fortführung dieses Gedankens, den auch schon Adler praktisch benutzt hat, gelangt man zu dem Schlusse, daß der Tryptophangehalt der Nahrung den Grad der Thormählen'schen Reaktion dort entscheidend beeinflußt, wo wenig Melanogen an sich produziert und ausgeschieden wird. Hieraus läßt sich die Idee einer Belastungsprobe entwickeln, die sich bisher für die chemische Diagnose als fruchtbar erwiesen hat. In technischer Hinsicht hat man sich nunmehr zu fragen, ob tryptophanreiche Proteine oder ob Darbietungsformen reiner Aminosäure vorzuziehen sind. Gegen das eine — z. B. Casein — ist einzuwenden, daß man relativ große Mengen geben muß und der Notwendigkeit zu weiteren analytischen Abgrenzungen nicht immer ausweichen kann. Gegen das andere muß man anführen, daß der Lebergesunde zwar größere Mengen abzubauen, der Leberkranke aber nur einen Teil der gebotenen Aminosäure — obzwar den größeren — auszunutzen vermag, wie Analogieschlüsse aus sonstigen Erfahrungen des Aminostoffwechsels

lehren. Diesem Umstande wird man durch die entsprechende Technik des Nachweises Rechnung tragen, der also nicht durch die Reaktion mit Formalin-Schwefelsäure oder durch die Glyoxylsäure-Probe, sondern nur nach Thormählen, durch die spezifische Methodik der Diagnose auf Melanurie, geführt werden darf. Als Gegenkontrolle kann im völlig durch Eisenchlorid oxydierten, sodann adsorptiv von Melanin befreiten Harn Tryptophan durch seine spezifischen Reaktionen — mit dem Glyoxylsäure-Reagens und der Bromprobe erkannt werden.

Für die Durchführung der Belastungsprobe eignen sich folgende Formen: 2,0 oder 3,0 g Tryptophan werden in Zuckerwasser oder in Tee, in Weinsuppe, in Milch oder in Haferschleim sorgfältig gelöst bzw. verrührt verabreicht. Dann wird der vorher gelassene Urin mit dem nachher entleerten verglichen. Man kann ganze Tagesportionen oder kleinere Ausschnitte benutzen, nur wird man der Dichte evtl. durch Verdünnung Rechnung tragen und die Reaktion nach Vorklärung in saurer Lösung durch Bolus unter den gebotenen Kautelen (wie er im vorhergehenden Abschnitt beschrieben wurde) anstellen. Man benutzt als ziemlich haltbaren kolorimetrischen Maßstab eine Indollösung nach dem Vorgange von Eppinger, als nahezu unvergänglichen eine sorgfältig hergestellte, etwa 1 % reine Kupfersulfatlösung, mit ausreichendem Zusatz von Ammoniak oder Karbonat-Bikarbonat, für hohe, eine 1 % Kupfersulfatlösung allein oder im Gemisch aus 1 % Chromalaunlösung. Kaliumchromisulfat (diese beiden in Verhältnissen 10:1 bis 10:3) für geringere Konzentrationen. Der Vorteil der anorganischen Salze ist für geringere Blaufärbungen augenfällig und bietet die keineswegs zu unterschätzende Annehmlichkeit, den Farbton ziemlich genau treffen zu können. Die möglichen Variationen im Ausfalle der Thormählen'schen Reaktionen sind gerade dort, wo Melanogen in geringen Mengen ausgeschieden wird, — in allen Grenzfällen und, wie der vorhergehend beschriebene Fall II (B) erwies, solchen unmittelbarer diagnostischer Dringlichkeit — zahlreich und erstrecken sich in nativen Harnen über einen Bereich von einem gelblichen Grün über sattes (Gras- oder Saft-) Grün und Blaugrün nach reinem Indigoblau hin. Vergleichende koloroskopische Maßstäbe für nativen Harn haben wir oben, z. B. Nickelsulfat, genannt. Wenn nun die adsorptive Vorklärung mit Bolus in den Gang des Nachweises eingeschaltet wird, so gelingt eine Reinigung der Mischfarbe nach Blau hin in verschiedenem Grade. Diesen Nuancen passen sich die Farbtöne der anorganischen

Salze an, indem selbst reines Kupfersulfat noch leicht grünliche Anklänge zeigt, die durch das Chromsulfat zu beheben sind und zum reinen Blau gewandelt werden können. Mit steigender Konzentration an Melanogen verschwindet der Einfluß der grünlich nuancierenden Beimengungen und wird zur Erreichung des typischen Blau der Thormählen'schen Reaktion zurückgedrängt. Dort ist die Koloriskopie einfacher, dementsprechend auch die Kolorimetrie. Für Grenzfälle liegt der Rest eines auf den Mischfarben beruhenden Einflusses in der Tatsache, daß der Urin nach dem Belastungsversuche zur Erzeugung von mehr Blau tendieren kann, als die Leerprobe gelegentlich zeigte. Man wird sich nach dem Gesagten helfen können.

Zunächst stellt man die Vorprobe an, stimmt gegen sie die kolorimetrische Vergleichslösung ab und prüft gegen diese den Ausfall des Hauptversuchs.

Im Falle II (B) ließen sich Ausschläge von rd. 300 % erzielen, wodurch die absolut zweifelhafte Diagnose in einen dringend verdächtigen Ausfall umgewandelt wurde. Beim Gesunden (Selbstversuche, unabhängig zweimal mit 3,0 g Tryptophan ausgeführt) bleibt die Belastungsprobe ohne Einfluß auf den Farbton des sauren Endstadiums der Reaktion von Thormählen. Doch ist darauf hinzuweisen, daß diese Belastungsprobe nur für die Fälle in Betracht kommt, die überhaupt eine, wenn auch nur in unsicheren Spuren, nach Thormählen nachweisbare Melanurie zeigen.

Die praktische Verwendbarkeit dieser Belastungsprobe für die Diagnose bedarf noch der Nachprüfung an größerem Material, wenn schon in einem halben Dutzend von Fällen mit Erfolg betätigt. Die Beurteilung von Steigerungen im Ausfalle der Oxydationsreaktionen in Grenzfällen ist nach vorstehenden Ausführungen eine heikle, später näher zu prüfende Angelegenheit.

Über Nachweis und Charakterisierung von Körpern der Melanogenreihe.

(J. Feigl.)

Die erste Arbeit, aus der grundlegende Vorstellungen über die Natur von Substanzen des Begriffes des Melanogens und Schlüsse über ihre biologischen Zusammenhänge hervorgingen, stammt von Eppinger. Dieser Autor bespricht die Entwicklung der Erforschung des fraglichen Problems und bezieht sich besonders auf Äußerungen von Ellinger und Neuberg, die auf die Mitbe-

teilung besonders des Tryptophans bei Pigmentbildungen Bezug haben (1).

Er erbrachte den sicheren Beweis für den Zusammenhang der Vorstufen des Melanins mit dem Tryptophan, indem ihm die Isolierung eines Körpers gelang, der mit Recht nach Konstitution und reaktivem Verhalten als Melanogen definiert wurde. Für Eppinger war besonders die typische Melanogenreaktion nach Thormählen ein Fingerzeig, eine Reaktion, die in jüngerer Zeit viel in ihrer Bedeutung im diagnostischen Programm eingebüßt hatte, und die, durch diese systematischen Ergebnisse hinsichtlich ihrer Grundlage weiter präzisiert (siehe die vorangehenden Abschnitte), entsprechend wieder mehr in den Vordergrund treten müßte.

Die Isolierung des Melanogens nach Eppinger gründet sich auf die Tatsache der Fällbarkeit mit Quecksilberoxydsulfatlösung bei bestimmter Acidität. Diese stellt ein 'typisches Tryptophanreagens zur präparativen Arbeit vor, um so mehr, da die einfache Tatsache der Fällbarkeit näher erläutert und begründet wurde, als Neuberg und Popowski fanden, daß es gelänge, mitgefälltes Tyrosin und Cystin durch spezifische Löslichkeitsdifferenzen zu trennen (2). Die Leistungsfähigkeit der Methode ist groß, wie weitere Beispiele aus der Chemie der löslichen Stickstoffkörper im Blute (Aminosäurefraktion des Reststickstoffes) zeigen (3) Feigl u. Luce.

Indes steht zur befriedigenden Kenntnis aus, wie sich hierbei im Harne Indol, die „indolabspaltenden“ Stoffe und Indikan verhalten. Es läßt sich zeigen, daß alle diese Stoffe fällbar sind, aber in untergeordnetem Grade und nicht so grundsätzlich, wie es für Tryptophan und Melanogen zutrifft. Es läßt sich weiter erweisen, daß bei fortschreitender Umfällung die Indikanbeimengung geringer wird und nach dreimaliger Wiederholung ausgeschlossen ist. Es werden ferner Gallenfarbstoff und Urobilin mit niedergerissen, was sich zwar auch bei wiederholter Behandlung weniger bemerkbar macht, aber für Urobilin wenigstens reaktiv sicher von Bedeutung werden kann. Mit dem Verfahren einer vorgängigen Reinigung kann man bessere Ergebnisse erzielen. Endlich ist die Rolle des eigentlichen Urobilins bisher nicht genügend zu klären, doch kann auch hier die Vorbehandlung einige Fortschritte verzeichnen.

Das Ergebnis Eppinger's besteht in der Gewinnung einer Gesamtfraktion und Isolierung eines typischen Melanogens, dem die Konstitution einer N-Methylpyrrolidinoxykarbonsäure als Ätherschwefelsäure, in einer sauren Gruppe amidiert, zugesprochen wurde.

Beobachtungen an der nicht aufspaltbaren Fraktion, des übrigen Anteils der Gesamtfällung, sind reaktiv gemacht worden.

Nun ist die aus dem Abbau des Tryptophans bis zu dem genannten „Melanogen“ resultierende Stufenleiter von chemischen Reaktionen eine ungemein vielfache, weshalb der Gedankengang berechtigt ist, den Begriff Melanogen summarisch zu fassen und ihm einen größeren Bereich, dem zahlreiche Individuen angehören können, zuzuweisen. In diesem würden also verschiedene Substanzen mit Oxydationsreaktionen (und blauer Nitroprussidprobe) im sauren Stadium anzunehmen sein. Die Stufenleiter der Umwandlungen von Tryptophan, die bis zur Substanz von Eppinger führen, sind gekennzeichnet durch folgende chemische Umsatzformen. Desamidierung des Tryptophans, Aboxydation eines Teiles der Seitenkette (Alaninrest), Oxydation und Verbrennung des Benzolkörpers aus dem kondensierten System (Wesen der Melanurie nach Eppinger) und Umsetzungen an dem restlichen Pyrrolgebilde sind die Grundzüge des Abbaus. Letzteres bleibt mit einer Carboxylgruppe verbunden, wird durchgreifend hydriert zum Pyrrolidinring, am Stickstoff methyliert und in β -Stelle (Annahme nach Eppinger, Parallele zum Indoxyl) oxydiert.

Versuche zur Isolierung von Melanogen.¹⁾ Die Hauptmenge des Gallenfarbstoffes wird unter möglicher Schonung des Melanogens entfernt durch Barytfällung, indem zu 1 l Harn 20,0 ccm einer gesättigten Lösung von Bariumoxyd in Alkohol unter Schütteln zugesetzt werden. Nach erneuter Zugabe wird weiter geschüttelt, alsdann durch ein schnellaufendes Nutschenfilter gesaugt, auf die Acidität von 5 % Schwefelsäure gebracht, fortlaufend mit Chloroform extrahiert und mit 10 % Quecksilberoxydsulfatlösung ausgefällt. Der gründlich gewaschene Niederschlag wird scharf zentrifugiert, in den Gläsern mit gleicher Lösung wieder aufgerührt, erneut zentrifugiert, auf Ton gepreßt, sorgfältig mit Schwefelwasserstoff entquecksilbert, dabei mit Baryumkarbonat entsäuert, filtriert und unter Kohlensäure im Kolben-Vakuum eingeeengt bei 40 Grad des Bades.

Die Fällung und Reinigung wird unter allen Kautelen mit der auf 100,0 ccm Volumen gebrachten Flüssigkeit in gleicher Anordnung zweimal wiederholt und der Rest dann unter Wasserstoff bis zur beginnenden Kristallisation gebracht, deren Produkte aus spärlich zusammenhängenden Krusten, in hellbräunlicher Flüssig-

1) Alle Mengen sind auf 1 l Ausgangsharn reduziert.

keit verteilt, bestehen. Diese werden — wenn vorhanden, was von der Natur des Harnes abhängt — mit dem gleichen Volumen Methylalkohol verdünnt, wobei die Fällung allmählich dichter wird und nach 2 Stunden in Eiswasser sich über Asbest unter Kohlensäure in geschlossener Apparatur (unter naher Anlehnung an Angaben von Farnsteiner bei fettchemischen Arbeiten) mühelos absaugen und mit Methylalkohol waschen läßt.

Das sorgfältig vor Luftzutritt behütete Filtrat wird auf 1 % Salzsäure gebracht; unter Wasserstoff oder Kohlensäure 3 Minuten mit frisch geglühtem Kaolin geschüttelt, zweimal mit absolutem Methylalkohol zur Trockne eingedampft, in 10,0 bis 100,0 ccm desselben — je nach Zusammensetzung des Harnes — gelöst, mit 10,0 ccm absolutem Äther (frisch über Natrium destilliert) langsam gemischt und gekühlt, wobei eine schneeige Kristallmasse aus flächenreinen Nadeln entsteht, die in Vakuum unter Kohlensäure abfiltriert, mit Äther und Petroläther (S.P. unter 30 Grad) gewaschen, in Vakuum getrocknet wird. Sie bleibt, wenn in diesem Zustande gewonnen und peinlich getrocknet (Schutz gegen den Tau der Verdunstungskälte), ziemlich haltbar. Bei zu energischer Fällung der methylalkoholischen Lösung mit Äther entstehen die von Eppinger beschriebenen verfilzten Nadeln, die mit viel Mutterlauge durchtränkt sind und die empfindlicheren Körper enthalten. Die Reinigung in dieser Form setzt einmal die äußerst sorgfältige Entwässerung bei der Aufnahme und Behandlung mit Methylalkohol voraus. Die Operationen sind so zu leiten, daß wirklich eine Lösung in absolutem, reinem Methylalkohol die Grundlage für die anschließende Fällung mit reinstem Äther bildet. Man darf nicht vergessen, daß selbst die reinsten Lösungsmittel, auch bei der aufpenibelste durchgeführten Behandlung, Spuren von Wasser anziehen. Verfährt man nach Eppinger, so hat man in etwa Wasserzutritt von den einzelnen Manipulationen, ungünstige Fällungsbedingungen mit Einschlüssen von Mutterlauge in den Fällungen zu gewärtigen und erhält die verfilzten, mikroskopischen Nadelgefüge, die bei weiterer Behandlung sehr ungünstige Verhältnisse schaffen.

Der in Äther unlösliche Anteil deckte sich bei genauer Untersuchung in den Haupteigenschaften mit dem von Eppinger beobachteten. Er wurde einmal in der dritten Krankheitswoche mit 0,6 g, später mit 0,7 g isoliert. Er wurde bei schließlich 60° im Vakuum getrocknet und enthielt nur Spuren Asche unter 2 mg für 0,5 g. Zersetzungspunkt 185°. Die Schwefelbestimmung nach

Pringsheim ergab 15,2 % (ber. 15,4 %). Die Stickstoffbestimmung nach Dumas ergab 13,1 % N (ber. 13,35 %).

Der in Petroläther unlösliche Anteil zeigte einen Zersetzungspunkt von 109°, erwies sich als wasserfrei. Er wurde zuerst in Spuren, später einmal in Gestalt von 0,6 g isoliert und erwies sich als weit weniger haltbar als der Anteil der Fraktion II. Er war fast schwefelfrei, indem 0,1502 g nur 0,010 g BaSO₄ lieferten.

Der Stickstoffgehalt, zu 19,1 % ermittelt, würde für das angenommene Produkt 19,5 %, für die nicht amidierete Karbonsäure 9,6 % betragen müssen. Eine Kohlenstoffanalyse kann die Entscheidung nicht herbeiführen, da die Mol.-Gew. 145 bzw. 144 mit C₆ bzw. C₆; H₁₁ bzw. H₁₂; aber N₁ bzw. N₂ betragen.

Die Substanz Melanogen I entsprach in ihrem reaktiven Verhalten der Beschreibung Eppinger's. Melanogen II gab die Glyoxylsäure-, die Formalinschwefelsäure- und die Pyrroldampf-(Fichtenspan)-Reaktionen. Was nun wichtig erscheint, fanden wie ferner die Diazo-reaktion und besonders auch die Probe mit Dimethylamidobenzaldehyd, beobachtet nach Herzfeld an der reinen kristallinen Substanz mit Farbumschlag in leidlich haltbares Blau. Die Filtrate werden gereinigt, wieder bei Vakuumtechnik in Lösung mit absolutem Methyalkohol übergeführt und aus diesem durch die 6fache Menge reinsten Petroläthers vom S.P. 20° langsam gefällt und mit demselben gewaschen. Hieraus resultiert eine gelbliche Kristallmasse von gedrungenen Gebilden, die sich gleichfalls leidlich handhaben lassen. Die abfallende Mutterlauge stellte sich dar als bräunlicher Sirup, der in Äthermethylalkohol (1:1) enthaltender Lösung mit methylalkoholischem Cadmiumchlorid langsam gefällt, einen bräunlichen, allmählich kristallin werdenden Niederschlag ergab, der relativ stabil war, abgesaugt und reichlich gewaschen ein trocknes Kristallmehl hinterließ, dessen Mutterlauge endlich nach Vakuumverdunstung einen primär nicht weiter entwirrbaren Sirup hinterließ. Die Zerlegung des mit Quecksilberoxydsulfat gefällten Substanzgemenges umfaßt also:

1. eine in Methylalkohol unlösliche Fraktion,
2. eine in Äther unlösliche,
3. eine in Petroläther unlösliche,
4. eine mit Cadmiumchlorid erhaltene mikrokristalline Fällung,
5. Rückstand.

4. und 5. geben noch die Diazo-, Aldehyd-, Thormählen-Oxydationsproben.

Aus dem ersten kristallisierbaren Anteil — an Menge zur

Verarbeitung lohnend, erst in der letzten Krankheitswoche — ließ sich durch Umkristallisierung aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle Tryptophan isolieren. F.P. 270°, gefordert 273° (Neuberg). Drehung (α_D) — 27°, für reines Produkt (α_D) — 33° (Hopkin und Cole), für hydrolytisch isolierte Produkte wird meist weniger gefunden. Stickstoff nach Kjeldahl (Neuberg) gefunden 13,40% N ber. 13,72 N. Alle Reaktionen fielen typisch aus.

Löslichkeit: Melanogen I in Äthylmethylalkohol, nicht in Äther und Petroläther, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff. Melanogen II löslich in den Alkoholen, wenig in Äther, nicht in Petroläther, wenig in warmem Chloroform. Beide sind ungemein empfindlich gegen alkalische Reagenzien aller Art.

Bei Melanogen II gelang der Nachweis leicht abspaltbaren, säureamidartig gebundenen Stickstoffs mit Natriumbikarbonat in alkalischer Lösung, indem die Zersetzung bei Niederdruck unter Kohlensäure ausgeführt, das Ammoniak isoliert und kolorimetrisch bei zehnfacher Verdünnung bestimmt wurde. 0,1442 g Substanz geben 10,7 mg Stickstoff, entsprechend 10,7%, berechnet 9,8%. Quantitativ trifft das Ergebnis nur annähernd zu. Die Mutterlaugen reagieren stark mit allen Proben, die in Betracht kamen.

Im vorstehenden konnten die derzeitigen Untersuchungen nur in aller Kürze skizziert werden.

Es ließ sich zeigen, daß experimentell das Gebiet der Melanogene zwar schwierig ist, aber nicht in dem bisher angenommenen Grade. Wasserfreies Arbeiten, sorgfältige Auswahl der Solventien, Abhaltung des Feuchtigkeitsniederschlages von Gerät und Substanz durch Verdunstung, Fernhaltung von Alkalien und besonders von Sauerstoff sind gefordert, Vorbehandlung der zu untersuchenden Urine auf Farbstoffe und Chromogene zum mindesten rätlich. Einmal aus der Mutterlauge heraus und mikrokristallin isoliert, sind die Produkte beständiger.

Legt man die biologische Theorie der Melanurie und die chemisch konstitutionellen Anschauungen Eppinger's, gegen die jetzt keine gewichtigen Gründe anzuführen wären, zugrunde, so sieht man, daß die Vermutung weiterer Melanogene bestätigt ist, da noch andere, nicht isolierbare Anteile in den Restfraktionen stecken, die sich reaktiv gleich verhalten, ohne daß die Annahme gefordert wäre, es seien Reste von Melanogen I und Melanogen II.

Das Melanogen I (Eppinger) ist durch Nachuntersuchung

sichergestellt, wenngleich weitere Versuche zur Konstitutionsvermittlung bisher ausstehen. Die nicht sulfurierte Grundsubstanz dieses Produktes konnte als Melanogen II isoliert werden. Von absolut quantitativen oder relativ entsprechenden Ausbeuten kann bei dem Gange kaum die Rede sein. Man könnte ferner trotz der schonenden Methodik die Möglichkeit sekundärer Entstehung des Melanogen II und der restlichen Fraktionen für möglich halten. Unter Annahme der bisherigen theoretischen Grundlage ließ sich die isolierte, reaktiv gut charakterisierte Substanz nach dem Stickstoff als das Amid definieren. Die Entwirrung der Cadmiumfällung gelang nicht; es besteht aber nach allem die Möglichkeit, daß hierin sekundär nicht oxydierte Karbonsäure oder eine nicht karboxydierte Base vorliegt. Endlich wurde zweifelsfrei Tryptophan erkannt.

Neben der offenen chemischen Frage nach dem speziellen Charakter weiterer Melanogene steigt die gleichfalls ungeklärte nach der Pathologie der Bildung der einzelnen Stoffe während des Verlaufes der Krankheit.

Literatur.

1. Querner, Ärztlicher Verein in Hamburg, 11. X. 1915. Deutsche med. Wochenschr. 1915, Nr. 51, S. 1534.
2. Eppinger, Biochem. Zeitschrift 1910, Bd. 28, S. 181.
3. Schomburg u. Camac, New York med. Journ., 12. Januar 1907. Ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1907.
4. Guttman, Deutsche med. Wochenschr. 1888, Nr. 52. Ref. Zentralbl. f. inn. Med. X. Jahrgang.
5. Pichler, Zeitschr. f. Heilkunde, 1896, Bd. XVII.
6. Chaliier u. Bonnet, Revue d. Chirurgie, 1912/13, Bd. 46 u. 47.
7. Moorhead, Dublin Journal of Medical Science 1905, Bd. 120.
8. Garrod, Saint Bartholomews Hospital Reports 1902, Bd. XXXVIII.
9. Molnar, Zeitschr. f. klin. Med. 1913, Bd. 78, S. 454.
10. Stiller, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1875, Bd. 16.
11. Bolze, Prager Vierteljahrsschrift 1860, II, S. 140 (zit. bei Pollák).
12. Litten, Deutsche med. Wochenschr. 1889, Bd. 3.
13. Bonnet, Paul, Lyon. chirurg. 1912, 8. Ref. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. 1913, Bd. IV, Heft 9.
14. Gnezda, Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 27.
15. Ziepitz, Münchener med. Wochenschr. 1911, Nr. 23.
16. Dreßler, Vierteljahrsschrift f. Heilkunde 1869, Bd. 101.
17. Helmann, Archives international. de Pharmacodynamie et de Thérapie. 1904, Bd. 12.
18. Zeller, Langenbecks Archiv f. klin. Chirurgie, 1883, 29, S. 246.
19. Eiselt, Prager Vierteljahrsschrift 1858, LXX, 107, 1862, LXXVI, 43.
20. Pollak, Wiener med. Wochenschr. 1889, Nr. 39, S. 1474.
21. v. Jaksch, Zeitschr. physiolog. Chemie 1889, XIII, 4.
22. Senator, Charité-Annalen 1890, Bd. XV, S. 261.
23. Thormählen, Virchow's Archiv, 1887, Bd. 108, S. 317.
24. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1880, Bd. IV, S. 133.

25. Neubauer-Huppert, Analyse des Harnes II, 1913, 11. Auflage. S. 1313.
26. Welwart, Münchener med. Wochenschr. 1910, Nr. 9.
27. Blumenthal, Münchener med. Wochenschr. 1916, Nr. 15.
28. Feigl, Hamburger ärztl. Verein. 9. X. 17.
29. Ganghofner u. Pribram, Vierteljahrsschr. f. prakt. Heilkunde. 1876. Bd. CXXX, S. 77.
30. Nepven, Gazette médicale de Paris, 1874.
31. Katsurada, Ziegler's Beiträge 1902, Bd. 32, S. 193.
32. Hensen u. Nölke, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1899, Bd. 62.
33. Senator (l. c.).
34. Finkler, Zentralbl. f. klin. Med. 1880, 1. Bd., Nr. 2.
35. Mörner, Zeitschr. f. phys. Chemie, 1887, XI, S. 66.
36. Wadsack, Charité-Annalen, 1906, Bd. XXX, S. 127.
37. Kobert, Wiener Klinik 1901, Bd. 27.
38. v. Udransky, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1887, XI, S. 537 u. ebenda 1888, XII, S. 13.
39. Nagasaki, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1915, 95, 61.
40. v. Dombrowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, 54, 227; 1909, 62, 358.
41. Plosz, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1883, VIII, 89.
42. Mancini, Biochem. Zeitschr. 1908, XIII, 208.
43. Rosin, Virchow's Archiv, 1881, 123, 538, 563, s. auch Carter, Merck Rgst. 1900, 254.
44. Roxas, Journ. Biol. Chem. 1916, XXVII, 75.
45. Jolles, Monatsb. f. Chem. 1915, 36, 83. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1915, 83.
46. Adler, Zeitschr. f. Krebsforschung 1912, XI, 1.
47. Schumm, Münchener med. Wochenschr. 1904, 1603, sowie Dubois' Arch. 1867, 240.
48. Boruttan u. Stadelmann, Biochem. Zeitschr. 1914, XXI, 61, 372.
49. Edlefsen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, 52, 429.
50. Merck, Reagentienverzeichnis IV, 1916, Berlin, Springer.
51. Brunner, Zeitschr. anal. Chem. 1889, 34, 451.
52. Weil, Ber. d. deutsch. Chem. Ges. 1878, XI, 2175, Reaktion allgemeinen Umfanges, auch bei Hydantoinen beobachtet.
53. Antonoff, Zentralbl. f. inn. Med. 1912, III, 55: Endstadium als grün bezeichnet.
54. Neubauer-Huppert 1913, II, 866.
55. Jaffé, Festschr. f. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903.
56. Porcher, Compt. rend. 1909, 148, 1210.
57. Neubauer-Huppert, 1913, II, 868.
58. Steensma, Chem. Zentralbl. 1906, 47, 25.
59. Literatur siehe Merck, 1916, 109.
60. Herzfeld, Biochem. Zeitschr. 1913, 56, 258.
61. Baudisch, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1915, 94, 132.
62. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912, 78.
63. Schumm u. Kimmerle, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1914, 92, 1.
64. Feigl u. Luce, Biochem. Zeitschr. 1917, 79, 3/4. Festheft für Johs. Orth Januar.
65. Denigés, Zeitschr. anal. Chem. 1910, 317.
66. Arnold, Chem. Zentralbl. 1907, I, 137; 1910, I, 1888; 1913, I, 1633.
67. Casolari, Chem. Zentralbl. 1911, I, 728.
68. Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1914, 89, 485, 1914, 92, 89.
69. Salomon-Saxl, Wiener klin. Wochenschr. 1911, 449.
70. Murachi, Biochem. Zeitschr. 1912, 41, 138.
71. Homer, Journ. Biol. Chem. 1915, XXII, 345.

Aus der kgl. medicin. Universitäts-Klinik Kiel
(Direktor: Prof. Dr. A. Schittenhelm, zurzeit im Felde).

Die Hemmung der Kochsalzausscheidung im Harn durch Adrenalin.

Von

Prof. Dr. Walter Frey

gemeinsam mit

Dr. Walter Bulcke und Dr. Paul Wels.

I. Bemerkungen zur Physiologie und Pathologie des Kochsalzstoffwechsels.

Die anorganischen Salze sind für den pflanzlichen und tierischen Organismus unentbehrlich. Die gewöhnlichen Nahrungsmittel enthalten die Salze in so großer Menge, daß sie für die Bedürfnisse des tierischen Organismus bei weitem ausreichen; eine Ausnahme bildet für den Menschen und bestimmte Tierarten nur das Kochsalz, welches als solches der Nahrung zugesetzt wird. Die Untersuchungen von Bunge zeigen, daß die vegetarische Lebensweise dem Organismus bedeutend weniger Kochsalz zuführt als der Fleischgenuß, so daß z. B. in Frankreich die Landbevölkerung, deren Verbrauch an Vegetabilien viel bedeutender ist als in der Stadt, pro Kopf dreimal so viel Kochsalz konsumiert als die Bewohner der Städte. Völker, welche von rein animalischer Nahrung leben, kennen das Salz entweder gar nicht, oder verabscheuen es, während die vorherrschend von Vegetabilien sich nährenden Völker ein unwiderstehliches Verlangen danach tragen und es als unentbehrliches Lebensmittel betrachten. Abderhalden weist darauf hin, wie gewisse Völker in dem Kochsalz ein äußerst kostbares Handelsobjekt sehen. „Sie arbeiten für Kochsalz auf den Plantagen.“ Bei gemischter Kost beträgt die Kochsalzzufuhr für den Menschen 10—15 g pro die.

Die Bedeutung des Kochsalzes hängt einmal von seinen allgemeinen Eigenschaften als Salz ab und andererseits von der Wirkung der beiden Ionen Natrium und Chlor.

Colloidale Stoffe, Fermente, die mannigfachen Vorgänge der Diffusion und Osmose — alle stehen sie unter dem Einfluß der in den Organismus eingeführten oder im intermediären Stoffwechsel gebildeten salzartigen Verbindungen. Das Blut ist der Regulator, der die Konstanz der Salzkonzentration der Organe und Gewebs-säfte garantiert und selbst seine Konstanz innerhalb enger Grenzen festhält. Jede Mehrzufuhr ruft einer gesteigerten Salzausscheidung, so daß sich der Organismus ähnlich wie beim Stickstoffhaushalt bezüglich seines Salzstoffwechsels normalerweise im „Gleichgewicht“ befindet. Chemische Spannkkräfte werden dem Organismus durch das Salz selbst nicht zugeführt. Die anorganischen Salze sind zur Hauptsache Betriebsstoffe, was auch daraus zu ersehen ist, daß die Salze als lipoidunlösliche Verbindungen nicht ohne weiteres die Plasmahaut der Zellen zu passieren vermögen.

Die Bedeutung der spezifischen Ionenwirkung für den Organismus geht aus der Tatsache hervor, daß diejenige Lösung, in der das tierische Herz am kräftigsten und längsten zu schlagen vermag, zur Hauptsache aus NaCl, KCl und CaCl₂ besteht. Dabei ist nicht die Konzentration der ganzen Lösung das maßgebende, sondern das Mengenverhältnis der einzelnen Salze. Die Ringer-sche Lösung ist eine isotonische Lösung, welche die 3 Salze im Verhältnis von 100 Mol. NaCl:2 Mol. KCl:1 Mol. CaCl₂ enthält; eine ganz ähnliche Zusammensetzung besitzt das Meerwasser mit seinem reichen Tier- und Pflanzenleben. Diese „physiologisch äquilibrierte Salzlösung“ (Löb) schafft der Zelle optimale Lebensbedingungen. Für sich selbst ist jeder der gelösten Stoffe der Zelle giftig, erst komplizierte antagonistische Wirkungen der einzelnen Salze gegeneinander führen zu ihrer Entgiftung. Andererseits darf aber auch keines der erwähnten Salze fehlen; die Salze sind Schutzstoffe der Zellen, ohne deren Anwesenheit es zu einer physikalisch-chemischen Veränderung der kolloidalen Plasmahaut kommt, einer Art Auflockerung, welche den normalen Stoffaustausch zwischen Inhalt und Umgebung stört (Höber).

Im Stoffwechselversuch folgt einer erhöhten NaCl-Zufuhr eine vermehrte Ausscheidung von NaCl im Harn und umgekehrt. Im Chlorhunger schränkt der Organismus seine NaCl-Ausfuhr aufs äußerste ein und hält zäh an seinem Salzbestand fest. Durch

andere Halogene kann das Cl aus seiner Verbindung mit Na bis zu einem gewissen Grade verdrängt werden. Abnorm hohe Wasserzufuhr regt die Niere zu vermehrter Tätigkeit an; es kommt zu einer Ausschwemmung von NaCl, die aber niemals soweit geht, daß der bekannte Gehalt des Blutes und der Gewebssäfte an NaCl merklich abnimmt.

In der menschlichen Pathologie hat man es einerseits mit abnormer Salzarmut, andererseits mit abnormer Anreicherung des Organismus mit NaCl zu tun.

Die Lehre der Demineralisation, der Abnahme der Gesamtasche des Körpers und ihre Bedeutung für verschiedene Krankheiten, speziell die Tuberkulose, hat wenig Anhänger gefunden. Wichtiger erscheinen die Zustände von Salz-, namentlich von Kochsalz-Retention.

Von pädiatrischen Fragestellungen soll hier abgesehen werden. Eine kurze Darstellung erlaubt dagegen die Bedeutung der Kochsalzretention in der Nierenpathologie und das Verhalten des Kochsalzstoffwechsels bei Diabetes insipidus.

Während im Darm und durch die Haut nur ein verschwindend kleiner Teil von Kochsalz ausgeschieden wird, besorgt die Niere in hervorragendem Maße die Entchlorung des Körpers, infolgedessen muß sich eine Störung der Nierenfunktion auch vornehmlich an einem pathologisch veränderten Kochsalzstoffwechsel erkennen lassen. Der Nierenkranke neigt zu Kochsalzretention, und wenn die Ausscheidungsverhältnisse für Kochsalz zu verschiedenen Zeiten auch sehr wechselnd sein können, ganz ähnlich wie die Ausscheidung der stickstoffhaltigen Substanzen, so hat man doch bei geschädigter Niere mit einem verschlechterten Ausscheidungsvermögen gegenüber Kochsalz zu rechnen. Die Folge davon sind namentlich die Ödeme. Schon Strauß und nach ihm besonders eindrucksvoll Widal haben die Bedeutung der Kochsalzretention für die Ödeme betont, und wenn auch nicht jedes Ödem auf primärer Kochsalzretention beruht, so wird doch durch kochsalzarme Ernährung die Ödembildung zweifellos am sichersten bekämpft. Dafür, daß für die Ödembildung nicht nur eine geschädigte Niere verantwortlich gemacht werden darf, sind alle die Zustände mit Veränderungen im Bereich der Gefäßwände ein sprechendes Beispiel, die Anämien, die Krankheiten der Vasomotoren. Auch führt nicht jede Kochsalzretention zur Ödembildung; es gibt eine trockene Chlorretention, die zu keiner Steigerung der osmotischen Konzentration der Ge-

webe Veranlassung gibt, weil das Salz offenbar undissoziierbare Verbindungen mit eiweißartigen Körpern eingeht.

Eine weitere Erkrankung, bei der man es offenbar mit verschlechterter Kochsalzausscheidung zu tun hat, ist der Diabetes insipidus.

Die Untersuchungen der letzten Jahre haben das Wesen dieser Krankheit weitgehend abgeklärt und erlauben den Schluß, daß Diabetes insipidus die Folge einer Hypofunktion der Hypophyse darstellt. Diese Behauptung läßt sich zahlenmäßig belegen, und es muß deshalb der Ausspruch von Aschner, daß die ganze Forschungsrichtung, welche die Beziehungen zwischen Diabetes insipidus und Hypophyse weiter auszubauen trachte, auf einem toten Punkt angelangt sei, um so mehr verwundern.

Frank hat als erster die Aufmerksamkeit auf die Hypophyse gelenkt, weil bei zahlreichen seiner Fälle Veränderungen der Drüse nachzuweisen waren. Und eine feste Stütze bekamen diese Vermutungen, als es gelang, durch Injektion von Hypophysenextrakt die auffallende Störung der Urinausscheidung beim Insipiduskranken zu beheben.

Es scheint nicht unnötig, diese Verhältnisse nochmals klarzustellen.

Alle neueren Untersucher (Eisner, Hoppe-Seyler, Koneschegg und Schuster, Biach, Graul, Motzfeld, Rosenfels, Schiff) sind sich darin einig, daß im Gegensatz zum Tierversuch beim Menschen nach Injektion von Hypophysenextrakt die Urinmenge rasch abfällt. Diese Erscheinung muß ihre Ursache in einer Wirkung auf die Niere selbst haben und dürfte mit Rücksicht auf die bekannten Gefäßwirkungen der Hypophysensubstanz rein vasomotorischer Natur sein. Wie im Tierversuch, so wird es auch hier zu einer Verengerung der Nierenarterien kommen, zu einer Verminderung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und infolgedessen zu verringerter Filtration und Sekretion.

Eine andere Frage ist die nach dem Verhalten der Salzausscheidung. Übereinstimmend geben wieder alle Autoren an, daß nach subkutaner Injektion des Extraktes gleichzeitig mit dem Sinken der Urinmenge das spezifische Gewicht des Harns steigt. Ähnliches sieht man bei jeder Störung der Blutzirkulation durch Versagen des Herzens oder Blutdrucksenkung infolge von Vasodilatation. Ist also das Ansteigen des spezifischen Gewichts und die Steigerung der prozentualen Werte für Salze in derselben

Weise wie die einsetzende Oligurie eine rein vasomotorische Erscheinung?

Wenn auch verschiedene Autoren dieser Meinung sind, so möchte ich doch ausdrücklich betonen, daß das Verhalten der Salzausscheidung bei Hypophysenextraktinjektion nach den von mir zusammen mit Kumpiess unternommenen Versuchen unmöglich so gedeutet werden kann. Bei Zirkulationsstörung nimmt der relative Wert an ausgeschiedenem Kochsalz wohl zu, es kommt aber ganz regelmäßig zu einer mehr oder weniger starken Retention von Kochsalz, zu einem Abfall der absoluten Werte. Ein ganz anderes Bild geben die Versuche mit Pituglandolinjektion. Tabelle 1 zeigt die Verhältnisse beim Normalen unter stündlicher Zufuhr von 250 ccm Flüssigkeit (wovon 50 Milch) plus 1,25 g Kochsalz, Tabelle 2 das Verhalten des normalen Menschen unter denselben Versuchsbedingungen bei 0,3 ccm Pituglandol intramuskulär.

Tabelle 1.

Zeit	Urinmenge	Spez. Gewicht	NaCl. g	N g	P ₂ O ₅ g	Harnsäure mg
7	65	1018	1,02	0,52	0,11	30
8	194	1009	1,64	0,77	0,12	60
9	435	1004	1,94	0,70	0,13	80
10	278	1007	1,72	0,70	0,14	55
11	220	1010	2,05	0,77	0,16	57
12	340	1006	1,71	0,68	0,16	61
1	425	1004	1,98	0,83	0,16	79
2	437	1004	1,99	0,76	0,18	66
3	482	1004	1,86	0,70	0,19	60
4	502	1003	2,05	0,71	0,25	50
5	375	1005	1,93	0,78	0,21	66

Aus den Zahlen von Tabelle 2 geht mit aller Deutlichkeit hervor, daß nach Pituglandol nicht nur die prozentualen Werte wie bei gewöhnlicher Oligurie infolge von Verschlechterung der Blutzirkulation hinaufgingen, sondern daß auch die absoluten Zahlen für Kochsalz eine Steigerung erfuhren von 1,6 auf 1,9 bis 2,2 g. Diese Erscheinung ist nicht vereinbar mit der Annahme, daß Pituglandol nur Gefäßwirkungen entfaltet (King and Stoland). Es muß sich außerdem noch um eine Beeinflussung der Nierenzelltätigkeit selbst handeln, ähnlich wie man es bei Darreichung von Theophyllin und anderen Diureticis sieht. Die Werte für P₂O₅ verhalten sich genau wie das Kochsalz. Die Ausscheidung des N und der Harnsäure geht dagegen eher parallel der Harnmenge.

Tabelle 2.

Zeit	Urin- menge	Spez. Gewicht	NaCl. g	N g	P ₂ O ₅ g	Harn- säure mg	Bemer- kungen
7	99	1019	1,33	0,92	0,18	7,4	
8	182	1010	1,00	0,97	0,09	21,2	
9	410	1007	1,92	1,09	0,16	33,7	
10	546	1005	1,85	1,04	0,18	27,3	12 ^a 10
11	516	1005	1,81	0,84	0,19	56,8	0,3 Pituglandol
12	314	1008	1,66	0,89	0,19	19,6	intra-
1	160	1016	1,93	0,84	0,25	8,0	muskulär
2	150	1019	2,11	0,89	0,25	13,1	
3	164	1016	2,29	0,95	0,24	8,2	
4	454	1007	2,01	0,85	0,24	24,9	
5	794	1003	2,04	1,11	0,28	19,8	

Die Begünstigung der Kochsalzausscheidung durch Pituglandol möchte ich ausdrücklich hervorheben und bin der Meinung, daß die anders lautenden Versuche von Korschegg und Schuster, v. d. Velden auf ihrer abweichenden Versuchsanordnung beruhen. Die Prüfung von pharmakologisch so rasch wirksamen Mitteln wie dem Hypophysenextrakt müssen in kurz dauernden Intervallen verfolgt werden. Man sieht an dem Verhalten des Blutdrucks, an den Wirkungen auf die Herztätigkeit, wie rasch der primäre Effekt abklingt und einer Nachwirkung Platz macht, welche nicht mehr zu übersehende Verhältnisse schafft. Tagesversuche mit dem Auffangen von Tagesmengen sind infolgedessen gänzlich unbrauchbar für derartige Fragestellungen; es empfiehlt sich, wie es in den oben wiedergegebenen Tabellen der Fall ist, stündliche Portionen zu sammeln und stündlich den Gehalt des ausgeschiedenen Harns auf seine einzelnen Bestandteile zu untersuchen. In dem Versuch von Korschegg und Schuster, in welchem bei einem Fall von Diabetes insipidus der Urin stündlich gesammelt wurde, kommt es übrigens nach der Injektion von 2 ccm Pituitrin nicht nur zu einer erheblichen Steigerung der prozentualen Kochsalzwerte (von 0,03 auf 0,04 und 0,33), sondern auch der absoluten Zahlen (von 0,45 auf 0,97!).

Man hat es also bei der Wirkung des Hypophysenextraktes wohl mit zweierlei zu tun, einmal einer Vasokonstriktion und andererseits einer Reizung der Drüsenzellen selbst. Welcher Art diese Substanzen sind, weiß man nicht. An anderer Stelle wird veröffentlicht, daß Beta-Imidazoläthylamin, Oxyphenyläthylamin und die als Kombination der beiden unter dem Namen Tenosin in den Handel gebrachte

Substanz, welche Stoffe von Barger, Fühner u. a. in der Hypophyse nachgewiesen worden sind, die charakteristische Wirkung auf die Nierensekretion nicht auszuüben vermögen.

Die Wirkung der Hypophysenextrakte ist immerhin weitgehend abgeklärt, und der Ausspruch von Aschner, daß überhaupt gar keine vollgültigen Beweise dafür existieren, daß die Pars intermedia der Hypophyse tatsächlich die ihr zugeschriebenen Wirkungen auf den Stoffwechsel und das Gefäßzentrum ausüben, entbehrt der Berechtigung. Die Wirkung ist im Prinzip dieselbe beim Normalen wie beim Diabetes insipidus, bei letzterem nur wesentlich deutlicher ausgesprochen.

Wenn Aschner nicht die Hypophyse, sondern sein Stoffwechselzentrum am Boden des dritten Ventrikels, also in unmittelbarer Nachbarschaft der Hypophyse, für die pathologischen Veränderungen beim Diabetes insipidus verantwortlich macht, so muß man ohne weiteres zugeben, daß die Möglichkeit dafür besteht. Denn Aschner konnte 1912 nachweisen, daß Verletzung des dritten Gehirnentrikels (Hypothalamuszuckerstich) unter Schonung der Hypophyse starke Glykosurie hervorruft, ebenso wie Verletzungen der Corpora mammillaria ausgesprochene Polyurie zur Folge haben (Eckhardt, Aschner). Es fragt sich nur, ob diese Reize die benachbarte Hypophyse nicht in ihrer Funktion berührt haben. Camus und Roussy geben an, daß Polyurie durch Verletzungen des Hirnes selbst auch nach vollständiger Exstirpation der Hypophyse zustande kommen könne, ein interessanter Befund, der Aschner unbedingt Recht geben würde, aber noch der Nachprüfung bedarf.

II. Die Kochsalzausscheidung nach Adrenalininjektion.

Seit langem ist bekannt, daß Adrenalininjektion die Harnausscheidung hemmt. Als mächtigstes Gefäßgift bewirkt Adrenalin auch im Bereich der Niere arterielle Konstriktion und infolgedessen verschlechterte Durchblutung des Organs. Später kommt es unter Erweiterung der Gefäße zu Polyurie. „Die durch das Adrenalin hervorgerufenen Veränderungen in der Sekretionstätigkeit der Niere können wohl in erster Linie auf die veränderten Zirkulationsverhältnisse bezogen werden“ (Biedel).

Nun geht aber aus einer Mitteilung von Biberfeld hervor, daß nach der subkutanen Injektion von Suprarenin in der Dosis von 1,5—2,5 mg pro kg Kaninchen während des Einsetzens der

Diurese der Kochsalzgehalt des Urins regelmäßig ganz auffallend stark zurückging, so daß er nicht mehr quantitativ bestimmbar war. Fast völliges Verschwinden des Kochsalzes kam auch da vor, wo gar keine Diurese erzielt worden war. Eine einigermaßen befriedigende Erklärung dafür war nicht zu geben.

Seit den Untersuchungen von Falta gehört die Nebenniere zusammen mit der Hypophyse und Thyroidea zu der Gruppe der „acceleratorischen Drüsen mit innerer Sekretion“. Vom Hypophysenextrakt weiß man, daß er die Kochsalzausscheidung im Harn direkt begünstigt, es mußte deshalb das scheinbar gegensätzliche Verhalten des Extraktes der Nebenniere auffallen.

Die folgenden Versuche sollen die Verhältnisse abklären. Zuerst werden die Versuche am Kaninchen angeführt, später die Versuche am Menschen.

1. Die Harnausscheidung beim Kaninchen während intravenöser Infusion stark verdünnter Adrenalinlösung.

Bei der außerordentlich raschen Wirkung, welche das Adrenalin auch sonst entfaltet, mußte die Versuchsanordnung so gewählt werden, daß in kleinen Zwischenräumen der Harn untersucht werden konnte. Es zeigte sich bald, daß bei subkutaner Injektion beim Kaninchen die einzelnen Harnmengen so klein waren, daß damit keine eindeutigen quantitativen Resultate zu erhalten waren. In einigen Versuchen schien der Chlorgehalt, wie es schon Biberfeld angibt, tatsächlich auffallend gering, es ließen sich die Verhältnisse aber so schlecht übersehen.

Aus diesem Grunde mußte man die Niere des Versuchstieres zu vermehrter Tätigkeit anregen, und es geschah dies durch Infusion mit Ringerlösung, die unter konstantem Druck einfloß und von einer bestimmten Zeit ab mit adrenalinhaltiger Ringerlösung vertauscht wurde. Ein Straub'scher Apparat stand nicht zur Verfügung, doch konnte die Konstanz der Diurese dadurch erhalten werden, daß während 2—3 Stunden alle 6 Minuten 10 ccm der Lösung aus einer Burette dem Gefäß infundiert wurden. Die Harnmengen wurden viertelstündlich aufgefangen und waren groß genug, um quantitative Bestimmungen vornehmen zu lassen. Das Vorgehen hatte bei der vorhandenen starken Verdünnung der Adrenalinlösung den weiteren Vorteil, dem Einwand zu begegnen, die Adrenalininjektion wirke toxisch und sei mit physiologischen Verhältnissen nicht zu vergleichen, was für weitere Fragestellungen von Wichtigkeit ist.

Es wurden ausschließlich Kaninchen im Gewicht von 1500—2500 g verwendet. In leichter Äthernarkose wurde eine Blasenkanüle angelegt, die Vena jugularis und die Carotis frei präpariert. Sodann erfolgte die Einführung von Kanülen in die Vene und in das arterielle Gefäß; die Vene wurde mit der Infusionsflüssigkeit in Verbindung gesetzt, an der Carotis registrierte man den Blutdruck.

a) Normalversuche.

Versuch 1. Tabelle 3.

Beginn der Infusion 7,5^h. Alle 6 Minuten fließen 10 ccm Ringer'scher Lösung zu.

Nr.	Zeit	Urin Menge ccm	NaCl g	
			%	absolut
I	7,05—7,15	1	} 0,87	0,025
II	—7,30	1		
III	—7,45	3,2	0,98	0,03
IV	—8,00	5,5	1,1	0,06
V	—8,15	13,0	1,02	0,13
VI	—8,30	20,0	0,98	0,19
VII	—8,45	19,0	0,91	0,17

Man sieht, wie unter dem Einfluß der Infusion Urinmenge wie die absoluten Chlorzahlen allmählich ansteigen, um von Urin VI an ungefähr konstant zu bleiben. Die relativen Chlorwerte halten sich nahezu auf gleicher Höhe. Der Versuch ist zu kurz, denn es hängt, wie aus den späteren Versuchen hervorgeht, für eine gute Beurteilung der Adrenalinwirkung alles davon ab, daß man eine lange Vorperiode einschaltet.

Versuch 2. Tabelle 4.

Beginn 3.50^h. Alle 6 Minuten fließen 10 ccm Ringer'scher Lösung zu.

Nr.	Zeit	Urin Menge ccm	NaCl g		N g	
			%	absolut	%	absolut
I	3,50—4,35	1	—	—	—	—
II	—4,50	1,5	1,1	0,02	0,11	0,027
III	—5,05	18,5	0,95	0,17	0,25	0,047
IV	—5,20	11,5	1,09	0,12	0,16	0,018
V	—5,35	15,5	0,19	0,16	0,19	0,029
VI	—5,50	13,0	1,19	0,15	0,17	0,025
VII	—6,05	14,5	1,19	0,17	0,17	0,027
VIII	—6,20	17,5	1,02	0,17	0,15	0,024
IX	—6,35	17,5	1,07	0,18	0,18	0,024

Der Versuch erstreckt sich über mehr als 2 $\frac{1}{2}$ Stunden. Es geht aus der Tabelle hervor, daß die absoluten Chlorwerte langsam ansteigen; die relativen Zahlen halten sich auf beinahe konstanter Höhe. Auch die Ausscheidung des Stickstoffes stellt sich nach relativ kurzer Zeit auf eine ziemlich gute Konstanz ein.

Versuch 3. Tabelle 5.

Beginn 5,25^h. Alle 6 Minuten fließen 10 ccm Ringer'scher Lösung zu.

Nr.	Zeit	Urin Menge ccm	NaCl g		N g	
			%	absolut	%	absolut
I	5,25—5,40	0	—	—	—	—
II	—5,55	0,8	0,87	0,07	—	—
III	—6,10	3,5	1,52	0,052	1,19	0,041
IV	—6,25	15,5	1,09	0,170	0,29	0,046
V	—6,40	22,0	1,02	0,224	0,18	0,041
VI	—6,55	12,5	1,09	0,137	0,20	0,030
VII	—7,10	15,0	1,24	0,18	0,24	0,036
VIII	—7,25	20,5	1,02	0,209	0,18	0,037
IX	—7,40	22,5	0,98	0,220	0,17	0,039
X	—7,55	29,0	0,91	0,261	0,15	0,043
XI	—8,10	26,0	0,88	0,238	0,14	0,036
XII	—8,25	23,5	0,95	0,225	0,14	0,034

Wie in den früheren Versuchen sieht man in den ersten Harnportionen unter dem Einflusse der Infusion einen übermäßigen Anstieg der Harnmengen, dann einen leichten Abfall und von Urin VII an eine mehr gleichmäßige Steigerung der Menge ohne größere Schwankungen. Das Kochsalz steigt absolut bis zu Urin VIII mit nicht geringen Schwankungen, hält sich aber dann recht gut konstant; auch die relativen Werte halten sich von Urin VIII ab innerhalb engerer Grenzen. Die Stickstoffzahlen halten sich absolut von Urin VII ab ziemlich konstant, prozentual fallen sie entsprechend der Zunahme der Urinmengen.

Die mitgeteilten Normalversuche zeigen, daß es gelingt, in der Urinsekretion eine brauchbare Konstanz in bezug auf Urinmenge, Kochsalz und Stickstoff zu bekommen.

Es mag gleich erwähnt werden, daß der Blutdruck in der ersten halben Stunde meist einen Anstieg um 5—10 mm Hg erkennen ließ, die folgende Zeit über aber dann konstant blieb. Gegen das Ende der dritten Stunde kam es, soweit die leicht eintretende Gerinnung in der Kanüle noch eine sichere Beurteilung ermöglichte, zu einer geringen Drucksenkung.

b) Adrenalinversuche.

Versuch 4. Tabelle 6.

Beginn der Infusion 1,00. Alle 6 Minuten fließen 10 ccm Ringer'scher Lösung zu. Um 2,36^h wird die Ringer'sche Lösung ersetzt durch eine adrenalinhaltige Lösung, in der Konzentration von 1:250 000. Die Zuflußgeschwindigkeit bleibt immer dieselbe.

Aus der Tabelle geht hervor, daß sogleich nach der Infusion mit adrenalinhaltiger Lösung die absoluten Chlorwerte von 0,13

Nr.	Zeit	Urin Menge ccm	NaCl g		N g		Bemerkungen
			%	abs.	%	abs.	
I	1,00—1,45	kein Urin	—	—	—	—	Adrenalin fließt zu
II	—2,00	15	Urin weggeworfen				
III	—2,15	13	1,12	0,14	0,20	0,026	
IV	—2,30	13,5	1,00	0,13	0,19	0,025	
V	—2,45	4,5	1,05	0,04	0,016	0,001	
VI	—3,00	1,0	1,75	0,01	0,04	0,015	
VII	—3,15	5,5	1,63	0,08	0,21	0,028	
VIII	—3,30	7,5	1,17	0,08	0,13	0,024	
IX	—3,45	12,5	0,84	0,10	0,16	0,020	

auf 0,04 und 0,01 absinken, um dann allmählich wieder anzu-
steigen; der Urin IX hat den anfänglichen Wert 0,13 noch nicht
erreicht. Die prozentualen Chlorwerte stehen durchwegs höher als
die Werte vor Adrenalin mit Ausnahme der ersten Adrenalin-
portion, bei der bezeichnenderweise trotz des Absinkens der Menge
von 13,5 auf 4,5 die prozentualen Chlorwerte keinerlei Anstieg
erkennen lassen. Die Stickstoffzahlen verhalten sich ganz ähnlich.
Die Urinmengen fallen erst, um nachher zu steigen. Von der
primären Polyurie, welche von verschiedenen Autoren angegeben
wird, wurde also hier, wo die Harnsekretion in viertelstündigen
Perioden untersucht wurde, nichts bemerkt.

Nach den vorangegangenen Versuchen muß an der besprochenen
Tabelle die Aussetzung gemacht werden, daß die Vorperiode, die
Zeit vor dem Zufluß der adrenalinhaltigen Ringer-Lösung, zu
kurz ist.

Versuch 5. Tabelle 7.

Beginn der Infusion 11,15. Alle 6 Minuten fließen 10 ccm Ringer-
lösung zu. 12,20 gelangt die adrenalinhaltige Lösung in die Vene; die
Lösung ist von derselben Konzentration wie in dem vorangehenden Ver-
such (1 : 250 000).

Nr.	Zeit	Urin Menge ccm	NaCl g		N g		Bemerkungen
			%	abs.	%	abs.	
I	11,15—11,30	2,5	0,93	0,023	1,22	0,030	Adrenalin fließt zu
II	—11,45	4	1,05	0,040	0,29	0,011	
III	—12,00	3,5	3,3	0,115	?	?	
IV	—12,15	12,0	1,14	0,136	0,33	0,028	
V	—12,30	20,0	1,14	0,228	0,17	0,034	
VI	—12,45	10,5	1,28	0,132	0,20	0,021	
VII	— 1,00	14,0	1,38	0,193	0,21	0,020	
VIII	— 1,15	9,5	1,16	0,119	0,23	0,021	
IX	— 1,30	10,5	1,37	0,161	0,12	0,013	
X	— 1,45	9,5	1,49	0,135	0,24	0,022	

Die Beurteilung des Versuchs wird erschwert durch gewisse Schwankungen zwischen den einzelnen Urinportionen. Immerhin ist erkennbar, daß Adrenalin im Vergleich mit dem Verlauf der Normalversuche die Urinmengen ganz wesentlich herabdrückt. Dementsprechend fallen auch die absoluten Chlorzahlen; dabei muß aber betont werden, daß die relativen Werte für Chlor keineswegs den Anstieg erkennen lassen, wie man ihn bei zirkulatorischen Oligurien zu sehen gewohnt ist, trotz der Verminderung der Menge von 20 auf 10,5 steigen die prozentualen Zahlen nur von 1,14 auf 1,28. Die absoluten Stickstoffwerte machen die Schwankungen der Urinmenge mit, dem Fallen der Mengen entspricht gewöhnlich eine Steigerung der prozentualen Zahlen und umgekehrt.

Es mag erwähnt werden, daß in den Normalversuchen darauf geachtet wurde, ob der Urin im Verlauf des Versuchs Eiweiß oder Zucker nachweisen lasse. Es war das niemals der Fall. In dem eben beschriebenen Versuch fiel in der Vorperiode sowohl wie später die Kochprobe schwach positiv aus; die Durchlässigkeit der Niere für Eiweiß wurde also nicht verändert. Von Urin VI ab ergab die Trommer'sche Probe ein positives Resultat, ein Befund, der als nicht gewöhnlich zu bezeichnen ist, indem verschiedene Autoren im Gegensatz zur Adrenalinglykosurie bei subkutaner Injektion die Ausscheidung reduzierender Substanzen im Harn vermißten, sobald die Injektion intravenös gemacht wurde. Doch ist zu bedenken, daß in unserem Falle die Lösung sehr wenig konzentriert war, die Gefäßdichtung durch Adrenalin mag deshalb nicht so intensiv gewesen sein; die Harnmengen nehmen zwar auch hier ab, doch nicht in dem Maß, daß sie die Ausscheidung des durch Adrenalin mobilisierten Zuckers verhinderten.

Versuch 6. Tabelle 8.

Beginn der Infusion 7,00^h. Alle 6 Minuten fließen 10 ccm Ringer'sche Lösung zu. Die adrenalinhaltige Flüssigkeit gelangt 8,57^u in die Vene. Die Konzentration der Lösung betrug wieder 1 : 250 000.

Bei diesem Versuch ist die Konstanz der Stickstoffwerte besonders deutlich. Adrenalin scheint aber hier gar keinen nennenswerten Einfluß auf die Diurese gehabt zu haben, weder auf die Urinmenge, noch die Werte für Chlor und Stickstoff. Adrenalin wird in neutraler oder leicht alkalischer Lösung außerordentlich leicht oxydiert. In anderen Versuchen ging man so vor, daß nach Herstellung der Ringer-Adrenalinlösung zu je 250 ccm Flüssigkeit

Nr.	Zeit	Urin Menge ccm	NaCl g		N g		Bemerkungen
			%	abs.	%	abs.	
I	7,00—7,15	0,2	—	—	0,35	0,007	
II	—7,30	0,6	—	—	0,15	0,009	
III	—7,45	1,7	2,0	0,035	1,23	0,021	
IV	—8,00	5,4	1,5	0,082	0,68	0,037	
V	—8,15	8,6	1,40	0,117	0,44	0,038	
VI	—8,30	11,2	1,26	0,138	0,29	0,033	
VII	—8,45	33,8	0,95	0,320	0,17	0,060	
VIII	—9,00	23,5	0,95	0,220	0,15	0,036	Adrenalin fließt zu
IX	—9,15	17,5	1,17	0,204	0,18	0,033	
X	—9,30	18,6	1,12	0,207	0,17	0,033	
XI	—9,45	20,0	1,07	0,233	0,15	0,033	
XII	—10,00	23,5	0,95	0,220	0,12	0,030	
XIII	—10,15	17,0	1,12	0,120	0,15	0,026	

3 Tropfen verdünnte Salzsäure hinzugefügt wurden; ferner achtete man darauf, daß die Lösung vor Beginn des Versuchs möglichst frisch hergestellt wurde. In dem erwähnten Versuch 6 war diese letztere Vorsichtsmaßregel unterblieben, die Lösung hatte 10 Stunden gestanden. Sehr wahrscheinlich hatte ihr Gehalt an aktiver Substanz schon wesentlich eingebüßt.

Versuch 7. Tabelle 9.

Beginn der Infusion 5,30^h. Die Einlaufgeschwindigkeit der Lösung wurde diesmal geringer gewählt; in 10 Minuten strömten 10 ccm in die Vene. Die Adrenalinlösung wurde dementsprechend konzentrierter genommen, d. h. 2 mg auf 300 Flüssigkeit, so daß in der Zeiteinheit gleich viel Adrenalin dem Organismus einverleibt wurde wie in den übrigen Versuchen. Die adrenalinhaltige Lösung gelangte 8,30^h in die Vene.

Nr.	Zeit	Urin Menge ccm	NaCl g		N g		Bemerkungen
			%	abs.	%	abs.	
I	5,30—7,15	wenig blutiger Urin					
II	—7,30	3,0	0,69	0,020	1,03	0,031	
III	—7,45	11,5	1,00	0,115	0,34	0,040	
IV	—8,00	18,5	1,00	0,185	0,14	0,025	
V	—8,15	9,5	1,07	0,102	0,15	0,015	
VI	—8,30	12,5	1,31	0,163	0,21	0,027	Adrenalin fließt zu
VII	—8,45	7,5	0,81	0,061	0,39	0,029	
VIII	—9,00	10,0	1,96	0,169	0,30	0,030	

Die Diurese blieb lange Zeit schlecht und ferner zeigten die ersten Urinportionen deutliche Beimengungen von Blut. Jeder Urin wurde sofort zentrifugiert; die überstehende Flüssigkeit war klar, nicht hämoglobinhaltig.

Nach Adrenalinzufuhr erreicht die Urinausscheidung den niedrigsten Wert von 7,5 ccm gegenüber den 12,5 ccm der Vorperiode. Die prozentualen Chlorwerte zeigen trotzdem einen deutlichen Abfall, wodurch die Ausscheidung der Chloride von 0,16 auf 0,06 zurückgedrängt wird. Die absoluten Werte für Stickstoff werden durch das Adrenalin nicht beeinflusst.

Die gewählte Versuchsanordnung mit geringer Zuflußgeschwindigkeit erwies sich, wie die beigegebenen Zahlen beweisen, für unsere Zwecke als ungeeignet. Die Diurese ist mangelhaft. Je kleiner die Urinmenge, um so größer die Fehlerquellen. Wir verzichteten darauf, ähnliche Versuche zu wiederholen.

Versuch 8. Tabelle 10.

Beginn der Infusion 8,00. Alle 6 Minuten fließen 10 ccm Ringer'sche Lösung zu. Um deutliche Ausschläge zu bekommen, wurde die Konzentration der Adrenalinlösung auf das doppelte erhöht und betrug also jetzt 1:125 000. Die Lösung wurde unmittelbar vor Benutzung hergestellt.

Nr.	Zeit	Urin Menge ccm	NaCl g		N g		Bemerkungen
			%	abs.	%	abs.	
I	8,00—9,00	2,0	2,34	0,046	1,2	0,024	
II	— 9,15	3,0	2,34	0,070	0,6	0,018	
III	— 9,30	7,7	2,09	0,093	0,24	0,019	
IV	— 9,45	13,2	1,06	0,140	0,12	0,017	
V	—10,00	9,2	1,28	0,118	0,13	0,012	
VI	—10,15	28,0	1,03	0,288	0,07	0,020	
VII	—10,30	24,5	1,03	0,252	0,6	0,016	
VIII	—10,45	22,0	0,88	0,196	0,07	0,016	Adrenalin fließt zu
IX	—11,00	11,0	0,98	0,107	0,06	0,006	
X	—11,15	17,0	0,77	0,131	0,05	0,010	

Der Versuch ist in bezug auf das Verhalten des Kochsalzes ganz eindeutig. Gleich nach Einsetzen der Adrenalinwirkung fallen die Urinmengen von 22 auf 11 ccm. Die Konzentration des Urins, d. h. die relativen Kochsalzwerte, steigt aber nicht dementsprechend an, sondern man bekommt nur die leichte Vermehrung von 0,88 auf 0,98. Deshalb bleibt die absolute Ausscheidung der Chloride stark zurück.

Adrenalin scheint hier außer dem Kochsalz auch den Stickstoff in seiner Ausscheidung in hemmendem Sinne beeinflusst zu haben; der Wert des Urins IX ist auffallend niedrig; kurz danach zeigen die Zahlen allerdings wieder einen Anstieg.

Die mitgeteilten Versuche am Kaninchen ergaben folgende Resultate:

Die Urinmengen werden nach dem Einströmen der adrenalinhaltigen Ringer'schen Lösung in die Vene regelmäßig

kleiner und bleiben es, solange die Zufuhr dieser Lösung aufrecht erhalten wird.

Die Ausscheidung von Kochsalz im Harn wird in den meisten Versuchen deutlich beeinflußt. Die absoluten Werte fallen, dazu aber bemerkenswerterweise auch in der Regel die prozentualen Zahlen.

Die Stickstoffausscheidung zeigt wenigstens in einzelnen Versuchen dieselben Schwankungen wie das Kochsalz.

2. Untersuchungen der Gewebe auf retiniertes Kochsalz.

Die beobachtete Chlorretention konnte darauf beruhen, daß es unter der Adrenalinwirkung analog den Befunden von Kanschegg bei der Adrenalin-Glykosurie zu einer Anreicherung der Nieren an Kochsalz kommt, oder aber das Kochsalz sammelt sich im Blute an oder in den Geweben.

a) Der Chlorgehalt der Nieren mit Adrenalin vorbehandelter Kaninchen.

Die Nieren wurden nach Neumann mit Säuregemisch verascht und das Destillat in Silbernitratlösung aufgefangen. Nach Entfernung der mit übergegangenen salpetrigen Säure durch Kochen und durch Kaliumpermanganat sowie nach Zersetzung des letzteren durch Eisenoxydulsalz wurde die überschüssige Silbermenge nach Volhard mittels Rhodankalium nach völligem Erkalten zurücktitriert. Durch Subtraktion der Rhodankaliummenge von der notierten Gesamtsilbermenge erhält man die ccm Silberlösung, welche der in der untersuchten Niere enthaltenen Chlormenge entsprechen. Schließlich erfolgte die Umrechnung auf g Kochsalz.

Über den Chlorgehalt der Nieren normaler Kaninchen gibt folgende Tabelle 11 Aufschluß.

Tier	Niere	Gewicht	NaCl g
1	I	5,5	0,022
	II	5,4	0,018
2	I	6,2	0,023
	II	6,3	0,023
3	I	4,8	0,025
	II	4,75	—
4	I	4,6	0,014
	II	4,85	0,012
5	I	5,9	—
	II	5,6	0,022
6	I	7,0	0,020
	II	7,0	0,020

Der Prozentgehalt der Nieren an Chlor wird von Nencki und Schoumow-Simanowsky zu 0,122 angegeben, entsprechend 0,195 NaCl. Die mitgeteilten Zahlen liegen wesentlich höher. Die Differenz der Zahlen gegenüber Nencki können auf der verschiedenen Ernährung beruhen. Der Chlorgehalt der beiden Nieren bei ein und demselben Tier stimmt auffallend gut überein.

Die folgende Tabelle 12 gibt die Kochsalzwerte der Nieren von Kaninchen, welche während 3—6 Tagen je 1 ccm Suprarenin subkutan injiziert bekommen hatten.

Tier	Niere	Gewicht	NaCl g
7	I	4,7 g	0,015 g
	II	5,0 "	0,012 "
8	I	7,1 "	0,021 "
	II	7,6 "	0,019 "

Beim Vergleich der beiden Tabellen ergibt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen dem Kochsalzgehalt normaler und mit Adrenalin vorbehandelter Kaninchen-nieren.

Eine andere Versuchsanordnung konnte deutlichere Résultats geben. Es wurde die eine Niere exstirpiert, darauf nach einer gewissen Zeit und während verschieden langer Dauer dem Tier Adrenalin durch subkutane Injektionen einverleibt und schließlich die zweite Niere exstirpiert.

Versuch 9.

12,00^b. Exstirpation einer Niere.

12,30^b. Injektion von 4 mg Suprarenin.

4^b. Harnentnahme: Chlor +, Eiweiß Spur +, Zucker stark +.

8,45^b. Exstirpation der zweiten Niere. Im Urin Chlor ++, Eiweiß +, Zucker +.

Niere vor der Injektion: Gewicht 5,9 g. Kochsalzgehalt 0,020 g.

Niere nach der Injektion: Gewicht 5,9 g. Kochsalzgehalt 0,020 g.

Versuch 10.

Exstirpation der rechten Niere. An den vier folgenden Tagen subkutane Injektionen von je 1 mg Adrenalin. Am 5. Tage Injektion von 4 mg, 4 Stunden darauf Exstirpation der linken Niere.

Niere vor der Injektion: Gewicht 4,1 g. NaCl 0,012 g.

Niere nach Behandlung: Gewicht 5,25 g. NaCl 0,014 g.

Versuch 11.

Exstirpation der rechten Niere. An den folgenden 3 Tagen subkutane Injektionen von je 1 mg Suprarenin. Am 4. Tage 2 mg Adre-

nalin. Am 5. Tage 11 Uhr vorm. Exitus, bevor die letzte Injektion ausgeführt werden konnte. Sofortige Herausnahme der linken Niere.

Niere vor Behandlung: Gewicht 4,75 g. NaCl 0,011 g.

Niere nach Behandlung: Gewicht 6,15 g. NaCl 0,008 g.

Versuch 12.

9^h. Exstirpation der rechten Niere.

1^h. 5 mg Adrenalin subkutan.

5,15^h. Exstirpation der linken Niere.

Niere vor Injektion: Gewicht 4,85 g. NaCl 0,014 g.

Niere nach Injektion: Gewicht 5,0 g. NaCl 0,014 g.

Aus den mitgeteilten Versuchen geht hervor, daß die Behandlung der Kaninchen mit Adrenalin den Chlorgehalt der Niere nicht steigert.

b) Untersuchung des Blutes mit Adrenalin vorbehandelter Tiere.

In zwei Vorversuchen bestimmte man den Gefrierpunkt des Serums normaler Tiere und achtete darauf — mit Rücksicht auf die bekannten Ergebnisse von Michaud bei seinen Diureseversuchen — ob die Blutentnahme an sich einen Einfluß auf die betreffenden Zahlen besitze.

Versuch 13. Normaltier.

5,25^h Blutentnahme aus der Carotis. Gefrierpunkt 0,58°.

6,40^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,55°.

Versuch 14. Normaltier.

5,45^h Blutentnahme aus der Carotis. Gefrierpunkt 0,57°.

8,05^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,58°.

9,40^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,57°.

Aus den mitgeteilten Zahlen geht hervor, daß die Blutentnahme keinen nennenswerten Einfluß hat. In Versuch 13 liegt der Gefrierpunkt des Serums nach der ersten Blutentnahme etwas höher, bei Versuch 14 dagegen, wie auch in den unten wiedergegebenen Versuchen 28 und 29 stimmen die Zahlen sehr gut miteinander überein.

Im folgenden werden die Werte mitgeteilt, welche man nach Vorbehandlung der Tiere mit Adrenalin erhielt.

Versuch 15.

An 5 Tagen Injektion von je 1 mg Adrenalin. Am 6. Tage Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,65°.

Versuch 16.

An 3 Tagen Injektion von je 1 mg Adrenalin. Am 4. Tage Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,65°.

Versuch 17.

An 4 Tagen Injektion von je 1 mg Adrenalin. Am 5. Tage Injektion von 4 mg, 4 Stunden später Blutentnahme. Gefrierpunkt $0,64^{\circ}$.

Versuch 18.

1,00^h 5 mg Adrenalin subkutan.

5,15^h Blutentnahme. Gefrierpunkt des Blutserums $0,66^{\circ}$.

Die Versuche 15—18 zeigen Werte für Gefrierpunkts-erniedrigung, welche ganz einheitlich beträchtlich höher liegen als die oben mitgeteilten Normalzahlen. —

Diese auffallende Erscheinung forderte zu weiteren Versuchen auf, in denen die osmotische Konzentration des Bluts an ein und demselben Tier vor und nach Behandlung mit Adrenalin ermittelt wurde.

Versuch 19.

5,00^h Blutentnahme. Gefrierpunkt $0,61^{\circ}$.

5,20^h 4 mg Adrenalin subkutan.

6,20^h Blutentnahme. Gefrierpunkt $0,64^{\circ}$.

7,15^h Blutentnahme. Gefrierpunkt $0,66^{\circ}$.

Versuch 20.

3,50^h Blutentnahme. Gefrierpunkt $0,57^{\circ}$.

4,20^h 4 mg Adrenalin subkutan.

8,50^h Blutentnahme. Gefrierpunkt $0,64^{\circ}$.

Versuch 21.

4,10^h Blutentnahme. Gefrierpunkt $0,58^{\circ}$.

5,30^h 4 mg Adrenalin subkutan.

9,00^h Blutentnahme. Gefrierpunkt $0,58^{\circ}$.

Versuch 22.

5,20^h Blutentnahme. Gefrierpunkt $0,61^{\circ}$.

5,25^h 4 mg Adrenalin subkutan.

7,50^h Blutentnahme. Gefrierpunkt $0,64^{\circ}$.

9,00^h Blutentnahme. Gefrierpunkt $0,64^{\circ}$.

Aus den mitgeteilten Versuchen geht ganz in Übereinstimmung mit dem oben erwähnten Resultat hervor, daß Adrenalin imstande ist, beim Kaninchen den Gefrierpunkt des Blutserums zu erniedrigen.

Nach den Erfahrungen, welche man bei Nierenkranken gemacht hat, war es nicht wahrscheinlich, diese Gefrierpunktserniedrigung in der Anwesenheit von Kochsalz zu suchen, sondern eher in einem Ansteigen der Werte für Reststickstoff.

Um über diesen Punkt Klarheit zu bekommen, wurden die folgenden Versuche unternommen.

Versuch 23.

9,50^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,56°. NaCl 0,51 ‰.
11,10^h 4 mg Adrenalin subkutan.
4,35^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,56°. NaCl 0,48 ‰.

Versuch 24.

10,05^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,58°. NaCl 0,58 ‰.
11,25^h 4 mg Adrenalin subkutan.
4,45^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,63°. NaCl 0,49 ‰.

Versuch 25.

9,30^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,59°, NaCl 0,60 ‰.
10,20^h 4 mg Adrenalin subkutan.
2,10^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,64°, NaCl 0,59 ‰.

Versuch 26.

9,45^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,58°, NaCl 0,56 ‰.
10,30^h 4 mg Adrenalin subkutan.
2,20^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,65°, NaCl 0,49 ‰.

Versuch 27.

Vortag 6,05^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,57°. NaCl 2,2 ‰.
9,50^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,57°, NaCl 2,1 ‰.
Versuchstag 5,50^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,58°. NaCl 1,8 ‰.
6,50^h 4 mg Adrenalin subkutan.
9,30^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,61°. NaCl 1,9 ‰.

Aus diesen Versuchen geht wieder mit Sicherheit hervor, daß durch Adrenalin der Gefrierpunkt herabgesetzt wird. Zugleich aber sieht man mit aller Deutlichkeit, daß daran keine Zunahme der Konzentration des Blutserums an Kochsalz schuld sein kann, denn die Werte vor und nach Adrenalininjektion liegen sämtlich nahe beieinander.

Es blieb noch die Frage zu entscheiden, ob Stickstoffretention die Ursache sei für das Ansteigen der Werte für Gefrierpunkts-erniedrigung.

In 2 Vorversuchen wurde der Einfluß des Aderlasses auf den Reststickstoffgehalt des Blutes untersucht.

Versuch 28. Normaltier.

1,25^h Blutentnahme (15,5 g). Rest-N 33 mg in 100 Serum.
6,45^h Blutentnahme (16,6 g). Rest-N 31 mg.

Versuch 29. Normaltier.

9,40^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,56°. Rest-N 53,7 mg.
4,30^h Blutentnahme, Gefrierpunkt 0,56°. Rest-N 42,0 mg.

In Versuch 28 fehlt jede Beeinflussung. Die Veränderung des Wertes für Rest-N in Versuch 29 liegt innerhalb der Fehlergrenzen der Methodik. Man ist deshalb berechtigt, dem Aderlaß an

12*

sich einen Einfluß auf den Gehalt des Bluts an Rest-N abzusprechen.

Versuch 30.

7,15^h Blutentnahme. Reststickstoff 33 mg in 100 Serum.
9,30^h 4 mg Adrenalin subkutan.
1,45^h Blutentnahme. Reststickstoff 41 mg.

Versuch 31.

2,10^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,55^o. Reststickstoff 56 mg.
3,00^h 4 mg Adrenalin subkutan.
8,40^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,62^o. Reststickstoff 66 mg.

Versuch 32.

1,10^h Blutentnahme. Reststickstoff 31 mg.
2,00^h 4 mg Adrenalin subkutan.
6,55^h Blutentnahme. Reststickstoff 43 mg.

Versuch 33.

2,45^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,57^o. Reststickstoff 68,4 mg.
3,10^h 4 mg Adrenalin subkutan.
8,50^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,63^o. Reststickstoff 60,7 mg.

Versuch 34.

10,05^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,57^o. Reststickstoff 56,0 mg.
11,00^h 4 mg Adrenalin subkutan.
4,20^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,61^o. Reststickstoff 57,4 mg.

Die mitgeteilten Versuche beweisen, daß durch Adrenalin im Blutserum des Kaninchens keine nennenswerte konstante Zunahme des nichtkoagulablen Stickstoffs zustande kommt. In einigen Versuchen sind die Werte nach Injektion höher, in anderen niedriger. Die Differenzen halten sich in den Fehlergrenzen. Andererseits sieht man wieder das Ansteigen der Gefrierpunktserniedrigung.

Nach dem Vorangehenden war noch eine Möglichkeit zu diskutieren, daß nämlich die erhöhte Gefrierpunktserniedrigung durch Hyperglykämie bedingt sei. Die Adrenalinglykosurie ist eine bekannte Erscheinung, und wenn auch durch Konschegg der Nachweis einer Zuckerspeicherung in der Niere geliefert worden ist, so wurde doch das Vorkommen einer Hyperglykämie nach Adrenalininjektion beim Kaninchen niemals bezweifelt.

Die folgenden Versuche geben über das Verhalten des Blutzuckers Aufschluß. Nach Enteiweißung des Bluts mit Eisenhydroxyd erfolgte die Bestimmung der vorhandenen Menge Zucker nach der Methode von Bertrand.

Versuch 35.

8,55^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,56°, in 10 ccm Serum 9,5 mg Glukose.

9,45^h 4 mg Adrenalin subkutan.

2,25^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,60°, in 10 ccm Serum 39 mg Glukose.

Versuch 36.

9,00^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,56°, Glukose 0,14 ‰.

9,15^h 4 mg Adrenalin subkutan.

3,15^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,61°, Glukose 0,35 ‰.

Versuch 37.

2,30^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,54°, Glukose 0,17 ‰.

3,05^h 4 mg Adrenalin subkutan.

8,45^h Blutentnahme. Gefrierpunkt 0,60°, Glukose 0,30 ‰.

Man sieht aus Versuch 35—37 sehr deutlich das Zustandekommen der Hyperglykämie. Ich bin der Ansicht, daß die zu beobachtende Herabsetzung des Gefrierpunkts durch den vermehrten Gehalt des Blutserums an Zucker zum allergrößten Teil bedingt ist. Die Gefrierpunktserniedrigung einer 10 ‰ Traubenzuckerlösung beträgt 1,027°. In den mitgeteilten Versuchen steigen die Werte für Glukose in dem einen Versuche von 9,5 mgr. auf 39 mgr. Diese Differenz von 30 mgr entspricht einer Gefrierpunktserniedrigung von 0,03°, einem Wert, der zwar nicht an die oft in den mitgeteilten Versuchen bestimmten Zahlen heranreicht, aber den beobachteten Ausschlag.

Die mitgeteilten Untersuchungen am Kaninchen hatten folgendes Resultat:

Adrenalin führt zu keiner Vermehrung des Chlorgehalts der Nieren.

Nach Adrenalin erscheint die osmotische Konzentration des Bluts beträchtlich erhöht. Diese Veränderung beruht nicht auf einer Anhäufung von Chlor oder Stickstoff, sondern steht in Beziehung zu der einsetzenden Hyperglykämie.

3. Die Chlorretention nach Adrenalin beim Menschen.

Die im folgenden mitgeteilten Versuche wurden sämtlich an nierengesunden Rekonvaleszenten ausgeführt. Die Patienten erhielten während mehrerer Stunden eine konstante Zufuhr von Milch und Wasser. Die ausgeschiedenen Harnmengen wurden stündlich oder halbstündlich gesammelt und auf ihren Gehalt an Chlor, Stickstoff, Phosphor, in einigen Versuchen auch an Harnsäure, unter-

sucht. Zur Bestimmung der Harnsäure bedienen wir uns der von Folin und Denis angegebenen kolorimetrischen Methode. Chlor wurde nach der Methode von Volhard, Phosphor mit Uranylacetat, Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt.

Versuch 38. Tabelle 13. Lues cerebrospinalis.

Beginn des Versuchs 6,00^h. Stündliche Zufuhr von 200 Wasser + 50 Milch.
12,00^h 0,7 Adrenalin subkutan.

Zeit	Menge	Spez. Gew.	NaCl g		P ₂ O ₅ g	N g
			%	abs.		
6—7	69	1014	1,24	0,85	0,053	0,374
7—8	234	1007	0,59	1,38	0,098	0,570
8—9	345	1003	0,33	1,13	0,110	0,607
9—10	250	1005	0,35	0,87	0,097	0,567
10—11	393	1003	0,23	0,90	0,125	0,660
11—12	224	1006	0,34	0,76	0,107	0,571
12—1	316	1004	0,22	0,69	0,120	0,698
1—2	220	1005	0,28	0,61	0,098	0,506
2—3	320	1003	0,18	0,57	0,108	0,556

Die Tabelle zeigt während der Vorperiode nicht geringe Schwankungen der einzelnen Werte. Auf die Injektion von Adrenalin steigt die Urinmenge von 224 auf 316, um in der zweiten Stunde auf 220 abzufallen. Eine gleichsinnige Kurve zeigt die Ausscheidung von Phosphor und Stickstoff, indem die absoluten Werte in beiden Fällen erst zunehmen und sich dann verringern. Einzig das Kochsalz macht eine Ausnahme, indem trotz der einsetzenden Polyurie die Menge an ausgeschiedenen Chloriden von 0,76 auf 0,69 heruntergeht, entsprechend einer Verminderung der prozentualen Werte von 0,34 auf 0,22.

Versuch 39. Tabelle 14. Ischias.

Beginn des Versuchs 6,00^h. Aufheben der ersten Urinportion 8,00^h. Injektion von 1 mg Adrenalin 10,20^h. Halbstündliche Zufuhr von 200 Wasser + 50 Milch.

Zeit	Harnmenge	Spez. Gew.	NaCl g		N g	P ₂ O ₅ g	Bemerkungen
			%	abs.			
7—8 ^h	790	1004	0,222	1,754	0,162	0,013	10.20 1 mg Adrenalin subkutan
8—9 ^h	805	1004	0,199	1,602	0,104	0,009	
9—9 ^{1/2} ^h	450	1003	0,257	1,157	0,137	0,009	
9 ^{1/2} —10 ^h	210	1004	0,293	0,615	0,160	0,015	
10—10 ^{1/2} ^h	280	1004	0,257	0,720	0,187	0,017	
10 ^{1/2} —11 ^h	385	1002	0,152	0,509	0,129	0,012	
11—11 ^{1/2} ^h	275	1002	0,152	0,418	0,146	0,009	
11 ^{1/2} —12 ^h	216	1002	0,164	0,354	0,132	0,011	
12—12 ^{1/2} ^h	238	1004	0,257	0,612	0,218	0,011	
12 ^{1/2} —1 ^h	244	1004	0,222	0,542	0,204	0,011	

Die ausgeschiedenen Urinmengen zeigen vor Injektion des Adrenalin erst einen Anstieg und dann ein leichtes Zurückgehen der Werte. Die Chlorzahlen stellen sich bald auf ziemlich konstante Werte ein, ebenso die Zahlen für Stickstoff und Phosphate. Auf die Injektion von Adrenalin hin kommt es nach 2 Stunden zu einer deutlichen aber relativ geringen Verminderung der Urinmenge. Trotzdem kommt es zu keinem Ansteigen des spezifischen Gewichts, welches im Gegenteil mit der geringsten Urinmenge von 216 auch den niedrigsten Wert 1002 einnimmt. Diesem auffallenden Verhalten der Konzentration des Harns begegnet man auch bei Durchsicht der Werte für Chlor, Stickstoff und Phosphor. Trotz Sinken der Urinmenge fehlt der zu erwartende Anstieg der prozentualen Zahlen; die Werte fallen im Gegenteil, bei Stickstoff von 0,18 auf 0,13, bei Phosphor von 0,017 auf 0,011 und bei Chlor von 0,25 auf 0,16. Dementsprechend ist die Ausscheidung der absoluten Mengen beträchtlich vermindert.

Versuch 40. Tabelle 15. Muskelrheumatismus.

Dieselbe Versuchsanordnung.

Zeit	Harn- menge	Spez. Gew.	NaCl g		N g	P ₂ O ₅ g	Harn- säure	Bemerkungen
			%	abs.				
6—7 ^h	73	1025	0,784	0,572	1,274	—	0,046	
7—8 ^h	166	1005	0,164	0,271	0,291	0,064	0,017	
8—9 ^h	577	1004	0,129	0,742	0,218	0,044	0,013	
9—10 ^h	690	1002	0,105	0,727	0,154	0,028	0,007	
10—11 ^h	499	1003	0,129	0,642	0,188	0,047	0,013	12 05 1 mg Adre- nalin subkutan
11—12 ^h	475	1002	0,117	0,556	0,120	0,035	0,008	
12—1 ^h	400	1003	0,105	0,421	0,157	0,047	0,013	
1—2 ^h	93	1010	0,176	0,163	0,518	0,200	0,020	
2—3 ^h	157	1007	0,199	0,313	0,246	0,104	0,018	
3—4 ^h	447	1002	0,082	0,366	0,151	0,034	0,008	

Bei Versuch 40 ist die Konstanz der Werte vor der Injektion für Urinmengen ziemlich gut, weniger dagegen diejenige für Stickstoff, Phosphor und Harnsäure. Wie in dem vorangehenden Versuche kommt es nach Adrenalin zu starker Oligurie. Die Ausscheidung von Phosphor, Stickstoff, Harnsäure, wird durch starke Zunahme der prozentualen Werte wieder möglichst hochgehalten, obschon durch das Zurückgehen der Mengen von 475 auf 400 und 93 der Abfall der absoluten Zahlen beträchtlich ist. Demgegenüber nimmt die Konzentration des Urins an Kochsalz nur sehr unbedeutend zu, steigt von 0,11 auf 0,17, während z. B. die prozentualen Zahlen der Phosphate eine Erhöhung von 0,03 auf 0,20 erfahren, diejenigen der stickstoffhaltigen Substanzen von 0,12 auf 0,51.

Versuch 41. Tabelle 16. Adipositas.

Dieselbe Versuchsordnung.

Zeit	Menge	Spez. Gew.	NaCl g		P ₂ O ₅ g	N g	Harnsäure g	Bemerkungen
			%	abs.				
7— 8h	440	1003	0,211	0,928	0,075	0,321	0,035	2.05 1 mg Adrenalin subkutan
8— 9h	965	1001	0,140	1,351	0,106	0,917	0,058	
9—10h	570	1002	0,269	1,533	0,114	0,832	0,034	
10—11h	510	1003	0,304	1,550	0,148	0,612	0,046	
11—12h	750	1001	0,257	1,928	0,158	0,945	0,038	
12— 1h	550	1001	0,328	1,804	0,160	0,539	0,017	
1— 2h	525	1002	0,397	2,084	0,158	0,767	0,026	
2— 3h	655	1002	0,164	1,074	0,131	0,681	0,033	
3— 4h	465	1002	0,223	1,037	0,167	0,702	0,042	
4— 5h	180	1012	0,597	1,075	0,102	0,523	0,014	
5— 6h	220	1006	0,562	1,236	0,112	0,739	0,022	

Die Konstanz der Werte für die ausgeschiedenen Urinmengen, für Chlor, Phosphor, Stickstoff, Harnsäure vor der Injektion ist recht gut. Hier kommt es nach Adrenalin zu einem Anstieg der ausgeschiedenen Urinmenge, und erst später zu einem allerdings beträchtlichen Abfall, von 655 auf 180. Bemerkenswert ist wieder das Verhalten des Kochsalzes, indem trotz der großen Menge von 655 eine Stunde nach der Injektion die absoluten Werte von 2,08 fallen auf 1,07. Phosphor und Stickstoff verhalten sich ähnlich. Die Harnsäure zeigt in ihrer Ausscheidung keine größeren Schwankungen.

Versuch 42. Tabelle 17. Geheilte Pneumonie.

Dieselbe Versuchsordnung.

Zeit	Harnmenge	Spez. Gew.	NaCl g		P ₂ O ₅ g	N g	Harnsäure g	Bemerkungen
			%	abs.				
6— 7h	85	1011	0,878	0,746	—	0,452	—	12.20 1 mg Adrenalin subkutan
7— 8h	155	1009	0,867	1,344	0,039	0,490	0,033	
8— 9h	520	1002	0,316	1,643	0,073	0,712	0,036	
9—10h	345	1006	0,655	2,260	0,090	0,607	0,055	
10—11h	450	1005	0,562	2,529	0,090	0,594	0,063	
11—12h	320	1007	0,761	2,435	0,090	0,493	0,045	
12— 1h	475	1004	0,421	2,0	0,105	0,694	0,052	
1— 2h	270	1006	0,749	2,022	0,151	0,651	0,030	
2— 3h	340	1006	0,644	2,190	0,156	0,629	0,031	
3— 4h	385	1006	0,644	2,479	0,208	0,635	0,031	
4— 5h	400	1006	0,714	2,856	0,304	0,648	0,024	

Gute Konstanz der Werte für Stickstoff, Chlor, Phosphor, Harnsäure. Wie in dem vorhergehenden Versuch nimmt in der ersten

Stunde nach der Injektion von Adrenalin die Urinmenge noch etwas zu und fällt erst später ab. Entsprechend zeigen die absoluten Zahlen für Phosphor, Stickstoff, Harnsäure eine Stunde nach Injektion eine Erhöhung. Ganz anders verhält sich das Kochsalz, indem trotz der Polyurie die Ausscheidung von 2,4 auf 2,0 heruntergeht unter starkem Absinken der relativen Werte.

Das Resultat der in diesem Abschnitt mitgeteilten Versuche am Menschen läßt sich folgendermaßen zusammenfassen:

Die Adrenalininjektion führt beim Menschen konstant zu einer Verminderung der ausgeschiedenen Harnmenge, zuweilen nach vorübergehender geringer Polyurie.

Unabhängig von den Harnmengen zeigen die Chlorwerte konstant nicht nur absolut, sondern auch prozentual eine deutliche Verminderung.

Phosphate, Stickstoff, Harnsäure verhalten sich verschieden; in einzelnen Versuchen verläuft die Ausscheidung ähnlich der des Kochsalzes, gewöhnlich gehen die Werte parallel den ausgeschiedenen Harnmengen.

III. Erklärung der beobachteten Kochsalzretention.

Das wesentliche Resultat der mitgeteilten Versuche am Kaninchen und Menschen liegt in der Feststellung einer Hemmung der NaCl-Ausscheidung durch Adrenalin, in auffallender Unabhängigkeit von der Urinmenge und auch ohne feste Beziehungen zu den übrigen ausgeschiedenen harnfähigen Stoffen.

Der Angriffspunkt des Adrenalins. — Wie bei jeder anderen Chlorretention, so kann man sich auch bei derjenigen durch Adrenalin fragen, ob man es mit renalen oder extrarenalen Faktoren zu tun habe. Unter extrarenal hätte man eine Beeinflussung von deponiertem Chlor zu verstehen oder eine Alteration der Gefäßwände, wodurch Chlor in vermehrtem Maße aus dem Blut ins Gewebe übertritt.

Eine Ansammlung von Chlor in bestimmten Organen des Körpers ist sehr wohl denkbar, und es kommt dafür namentlich die Haut in Betracht. Die Chloride würden sich in chemischer Bindung mit Eiweißstoffen vorfinden. Man könnte sich auch vorstellen, daß Adrenalin ähnlich wie auf die glykogenen Depots der Leber auch auf Chlordepots — hier in hemmendem Sinne — einzuwirken imstande wäre. Doch fehlen für eine solche Annahme jegliche Be-

weise, und die unveränderte Konstanz der Chlorwerte des Bluts, welche aus den mitgeteilten Versuchen mit Sicherheit hervorgeht, spricht direkt dagegen. Dasselbe gilt für die Annahme, Adrenalin hätte durch eine Veränderung der Gefäßwand Chlor in abnormer Menge dem Blute entzogen.

Weit näher liegt die Annahme, Adrenalin wirke auf die Niere selbst. Adrenalin ist das charakteristische Reizmittel des sympathischen Nervensystems, und zahlreiche Funktionsänderungen, welche die elektrische Reizung einer sympathischen Faserung hervorbringt, sieht man auch unter der Einwirkung von Adrenalin zustandekommen. Nun sind die Untersuchungen über die Beeinflussung der Nierensekretion durch den Splanchnicus in den letzten Jahren erheblich gefördert worden. Schon Claude Bernard teilt die Beobachtung mit, daß bei Sektion des Splanchnicus major die Harnsekretion vermehrt wird, bei Reizung des peripheren Stumpfes dagegen sich vermindert. Die Versuche von Eckhard sprechen in ähnlichem Sinne. Auch dieser Autor sah nach elektrischer Reizung des peripheren Stumpfes des Splanchnicus unmittelbar nach seinem Durchtritt durch das Zwerchfell, wie sich die Sekretion verlangsamte oder gänzlich stockte. In neuerer Zeit haben Grek, Jungmann und Meyer, Rohde und Ellinger, Asher und Jost dieselbe Frage wieder aufgegriffen, immer mit demselben Resultat, Splanchnicusreizung ist gefolgt von Hemmung der Nierensekretion. Extrarenale Faktoren konnten ausgeschlossen werden, denn auch bei einseitiger Operation sah man auf der entsprechenden Seite die Sekretion versiegen. Die mitgeblichen Versuche beweisen aber, daß Adrenalin ganz entsprechend wirkt. Der Angriffspunkt des Adrenalins ist also die Niere selbst.

Charakterisierung der Adrenalinnierenwirkung. — Die Bedeutung der sympathischen Innervation für die Nierenfunktion scheint jetzt klargestellt. Die älteren Autoren (Bernard u. a.) sahen den Grund für die bei Reizung des Splanchnicus beobachtete Hemmung der Sekretion in rein zirkulatorischen Alterationen. Schon Eckhard gibt aber an, das Stocken der Sekretion sei keine Folge von Kreislaufveränderungen und begründet diese Ansicht durch die Beobachtung, daß die Splanchnicusdurchtrennung den Blutdruck stark herabsetzt, und trotzdem kommt es zu Polyurie; und ferner zeigte er, wie nach Zertrennung des Rückenmarks in der Gegend des 6. und 7. Halswirbels die Harnsekretion sofort stockt und bei Rei-

zung des unteren Stumpfes auch nicht wieder in Gang kommt, obschon dabei der Blutdruck erheblich ansteigt. Als man dann in neuerer Zeit neben der Urinmenge auch der Ausscheidung der gelösten Harnbestandteile Beachtung schenkte, sah man sich wieder vor die Frage gestellt, ob neben der Gefäßwirkung der nervöse Reiz die Nierenzelle selbst in ihrer Tätigkeit beeinflusse. Grek erkannte nämlich, wie bei der Durchtrennung des Nerven gleichzeitig mit der einsetzenden Diurese die Chloride prozentual und absolut vermehrt ausgeschieden wurden. Jungmann und Meyer zeigen in ihren Versuchen am Kaninchen, wie bei einseitiger Durchtrennung des Splanchnicus gerade auf dieser Seite nicht nur Polyurie einsetzt mit Ansteigen der absoluten Chlormengen, sondern sogar eine Vermehrung der prozentualen Zahlen zustande kommt. Auch ohne daß die Harnmenge anstieg, kam es zu einer Zunahme der Chlorausscheidung. Endlich leisten Asher und Jost durch eine Versuchsanordnung, bei der eine Gefäßverengerung ausgeschlossen war, den Nachweis, daß Splanchnicusreizung trotzdem eine deutliche Hemmung der Harnausscheidung verursacht. Mit rein zirkulatorischen Effekten können alle diese Beobachtungen also nicht erklärt werden, sondern man kommt notwendigerweise zu der Annahme, daß der Splanchnicus die Nierenzellen als echte sekretorische Nerven in hemmendem Sinn zu beeinflussen vermöge.

Über die Adrenalinwirkung liegen ähnliche Angaben nicht vor. Die Autoren begnügten sich mit der Messung der ausgeschiedenen Urinmengen und hielten die einsetzende Oligurie für reine Gefäßwirkung. Wenn diese Annahme richtig wäre, so würden die mitgeteilten Versuche bedeutend an Interesse verlieren, denn es wäre die beobachtete Oligurie und Chlorretention dann nichts weiter als ein Spezialfall der bekannten allgemeinen Wirkung des Adrenalins auf die Gefäßwandungen.

Es war daher zur Entscheidung der aufgeworfenen Frage von entscheidender Wichtigkeit, das Verhalten der Chloride beim Menschen unter dem Einfluß von verschlechterter Blutzirkulation zu untersuchen.

Die im folgenden mitgeteilten Tabellen geben über diese Verhältnisse Aufschluß. Die Versuche wurden am Herzkranken vorgenommen, welche nach einer bestimmten Vorperiode, während welcher sie zu Bett lagen, aufgefordert wurden aufzustehen. Alle 1½—2 Stunden wurde 100 Wasser + 50 Milch zugeführt. In den

einzelnen Urinportionen bestimmte man das spezifische Gewicht, Chlor, Phosphor und Stickstoff.

Versuch 43. Tabelle 18.

D. E. 22jährig, Mitralstenose und Insufficienz. Patientin liegt von 6—10 zu Bett und steht von 10—12 auf. Stündliche Zufuhr von 100 Wasser + 50 Milch.

Zeit	Menge	Spez. Gew.	NaCl g		P ₂ O ₅ g	N g
			%	abs.	%	%
6—8	317	1005	0,32	1,01	0,026	0,241
8—10	370	1007	0,42	1,55	0,032	0,207
10—12	122	1011	0,54	0,65	0,101	0,459

Man sieht die starke Verminderung der Harnmenge, gleichzeitig damit das Ansteigen des spezifischen Gewichts von 1007 auf 1011, der prozentualen Kochsalzwerte von 0,42 auf 0,54 und ebenso eine Erhöhung der Werte für Phosphor und Stickstoff.

Versuch 44. Tabelle 19.

E. S., Mitralinsufficienz mit Vorhofflimmern. Vorperiode von 6—10¹/₂, von 10¹/₂—12 steht Patientin auf. Alle 1¹/₂ Stunden Zufuhr von 100 Wasser + 50 Milch.

Zeit	Menge	Spez. Gew.	NaCl g		P ₂ O ₅ g	N g
			%	abs.	%	%
6—7 ¹ / ₂	204	1006	0,36	0,73	0,047	0,280
—9	250	1005	0,43	1,07	0,020	0,204
—10 ¹ / ₂	244	1006	0,44	1,07	0,022	0,216
—12	61	1013	0,57	0,34	0,080	0,423

Der Abfall der Urinmenge ist sehr deutlich. Das spezifische Gewicht steigt von 1006 auf 1013 und entsprechend nehmen auch die prozentualen Werte für Chlor, Phosphor und Stickstoff zu.

Versuch 45. Tabelle 20.

E. K., Mitralstenose. Vorperiode 6—10¹/₂. Von 10¹/₂—12 steht Patientin auf. Alle 1¹/₂ Stunden Zufuhr von 100 Wasser + 50 Milch.

Zeit	Menge	Spez. Gew.	NaCl g		P ₂ O ₅ g	N g
			%	abs.	%	%
6—7 ¹ / ₂	63	1017	1,1	0,69	0,222	0,42
7 ¹ / ₂ —9	174	1008	0,60	1,04	0,078	0,23
9—10 ¹ / ₂	268	1004	0,43	1,14	0,044	0,146
10 ¹ / ₂ —12	66	1008	0,70	0,46	0,106	0,272

Die einsetzende Oligurie ist wieder sehr stark, das spezifische Gewicht, die Konzentration des Harns an Chlor, Phosphor, Stickstoff nimmt gleichzeitig zu.

Nicht immer verliefen die angestellten Versuche in derselben Weise. Ein 23jähriger Kranker mit Kyphoskoliose, starker Verdrängung des Herzens, Dyspnoe, leichter Cyanose, bekam beim Aufstehen keine Oligurie, sondern im Gegenteil eine Zunahme der Harnmenge von 184 auf 286 mit einer Ausscheidung von 1,31 g NaCl gegenüber 0,79 der Vorperiode. Geschädigte Nieren reagieren ebenfalls anders; weder in den Urinmengen noch in der Ausscheidung der harnfähigen Stoffe kommt da es überhaupt zu nennenswerten Schwankungen. Bei rein Herzkranken, Herzfehlern mit intakter Niere, ist Oligurie beim Aufstehen aber doch die Regel, und das Verhalten der festen Harnbestandteile dabei ganz charakteristisch, es kommt zu erhöhter Konzentration des Urins. Dieselbe Erfahrung macht man auch immer wieder in der Klinik. Herzinsuffizienz geht einher mit Verminderung der Urinmenge und Zunahme der Konzentration des Harns an gelösten Stoffen (Strauß). Wenn Knecht findet, daß irgendeine gesetzmäßige Änderung der Konzentration des Urins während der Aufstehperiode nicht aufzufinden ist, so kann man dieser Meinung nicht beipflichten. Vor allem deshalb nicht, weil aus den Tabellen von Knecht selbst mit aller Deutlichkeit die Zunahme der prozentualen Kochsalzwerte zu ersehen ist. Auch Löb beobachtete bei seinen Aufstehversuchen an Normalen gleichzeitig mit sinkender Urinmenge eine Zunahme der prozentuellen Kochsalzwerte. Diese Zunahme reicht gewöhnlich nicht aus, um bei einigermaßen deutlicher Harnverminderung die absolute Ausscheidung auf der früheren Höhe zu erhalten, aber sie ist doch unverkennbar.

Sobald man einmal die Richtigkeit dieser Behauptung anerkennt, so muß man auch beim Vergleich mit den mitgeteilten Adrenalinversuchen zu der Überzeugung kommen, daß ausschließlich zirkulatorische Veränderungen die beobachtete Adrenalinwirkung auf die Niere nicht zu erklären vermögen. Denn trotz immer wiederkehrender Oligurie erscheint im Gegensatz zu den Aufstehversuchen die Ausscheidung der prozentualen Chlorwerte ganz gewöhnlich ebenfalls vermindert. Jungmann und Meyer machten darauf aufmerksam, daß bei Piqûre mit Steigerung der Urinmengen auffallenderweise auch die Prozentzahlen von Chlor sich erhöhten, und sehen darin einen Beweis für die Richtigkeit der Vermutung, daß die durch die Piqûre hervorgerufene Wirkung auf die Nierenerven die spezifischen sezernierenden Zellen der Niere direkt beeinflußt. Entsprechend lautet auch unsere Argumentation: Oligurie mit

gleichzeitigem Sinken der Chlorkonzentration ist nicht vereinbar mit der Annahme einer rein zirkulatorischen Störung.

Die Funktion der verschiedenen Nierenabschnitte bei der Sekretion des Harns hat in den letzten Jahren weitgehende Abklärung gefunden. Die rein mechanistische Auffassung, die abschließliche Erklärung der Harnsekretion durch Filtration, Osmose und Diffusion konnte schon von den Schülern von Ludwig nicht mehr aufrecht erhalten werden. Jedenfalls den Epithelien der Tubuli mußte eine gewisse Drüseneigenschaft zuerkannt werden. Die Ausscheidung von lipoidunlöslichen Farbstoffen hat die Richtigkeit dieser Annahme weiterhin wahrscheinlich gemacht. Die Nierenzellen im Bereich der Tubuli contorti lassen die Ausscheidung dieser Farbstoffe wie auch die Ausscheidung von Harnsäure mikroskopisch verfolgen, in vakuolenartigen Gebilden werden die betreffenden Stoffe vom basalen Teil der Epithelien aufgenommen und nach dem Lumen der Harnkanälchen transportiert. In ähnlicher Weise kann man sich auch die Ausscheidung der gewöhnlichen harnfähigen Stoffe denken.

So nähert man sich doch wesentlich den schon von Heidenhain vertretenen Anschauungen. In den Glomerulis erfolgt die Abscheidung des Wassers, in den Tubuli ganz vorwiegend die Sekretion der harnfähigen Substanzen.

Adrenalin bewirkt zweifellos eine Gefäßkontraktion im Bereich der Niere und damit eine Verminderung der ausgeschiedenen Flüssigkeitsmengen. Außerdem erscheinen aber auch speziell die Zellen der Tubuli in ihrer Tätigkeit gehemmt, und dadurch kommt es zu Chlorretention. Schon in der Arbeit von Hößlin über NaCl-Wechsel und Nierenfunktion findet sich eine ähnliche Bemerkung über die Wirkungsweise des Adrenalins. Der Extrakt der Nebenniere ist ein Kochsalz-Adiuretikum; er entfaltet genau gegensätzliche Wirkungen wie manche Diuretika der Puringruppe, bei deren Einverleibung nicht nur die Harnmengen, sondern auch die Kochsalzwerte eine Steigerung erfahren (Löwit, Pototzky, E. Meyer).

Auffallend ist das verschiedene Verhalten von Chlor gegenüber den anderen ausgeschiedenen festen Bestandteilen, eine Erscheinung, die man schon mehrfach bei ganz anderen Fragestellungen bemerkte. Das Kochsalz scheint eine Sonderstellung einzunehmen. Von großem Interesse sind hier die Versuche von Asher und Tropp, welche gleichzeitig mit der Bildung von Hippursäure in der Niere, also sicherlich einem echten Sekretionsvorgang, das

Scheidevermögen der Epithelien der Harnkanälchen für Kochsalz anwachsen sahen und zum Schlusse kommen, das Ausscheidungsvermögen der Niere für Kochsalz sei ein aktiver Zellvorgang.

Ob das Adrenalin als solches auf die betreffenden Teile der Niere einwirkt oder durch Reizung der sympathischen nervösen Fasern, läßt sich vorläufig nicht entscheiden. Bisher mußten alle die Alterationen durch Adrenalin als Wirkung auf den Nerven aufgefaßt werden, wir sind also geneigt, dasselbe auch für die beobachtete Sekretionshemmung der Niere anzunehmen.

IV. Die Konsequenzen der festgestellten Chlorretention durch Adrenalin für Physiologie und Pathologie.

1. Die Nebenniere als Hemmungsapparat der Niere. Schur und Wiesel machten 1907 die aufseherregende Mitteilung von anatomischen Veränderungen der Nebennieren bei Erkrankungen der Nieren im Sinne einer Hyperplasie der „Sympathicusbildungszellen“. Ferner glaubten sie in dem Blutserum chronischer Nephritiker mydriatisch wirkende Substanzen nachgewiesen zu haben, während das Serum von Gesunden und dasjenige bei anderweitigen Erkrankungen niemals eine gleichartige Wirkung auf die Iris des Froschauges ausübten; auf chemischem Wege leisteten sie den Nachweis, daß es sich bei der fraglichen Substanz um Adrenalin handele. Durch diese angeblichen Feststellungen, welche auf die engen Korrelationen zwischen Niere und Nebenniere hinwiesen, erschienen verschiedene Symptome der Nephritis in einem neuen Licht. Die gesteigerte Diurese, der von E. Neubauer nachgewiesene erhöhte Blutzuckerspiegel, auch gewisse, angeblich charakteristische Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes (Hyperglobulie-Neutrophilie), schienen sämtlich mit einer Hyperplasie der Nebennieren oder überhaupt des chromaffinen Systems erklärt werden zu können (Falta), und ganz besonders die Herzhypertrophie der Nephritiker wurde als Folgeerscheinung einer Hyperadrenalinämie aufgefaßt.

Sehr bald setzte aber die Reaktion ein. Bittorf konnte die Hyperplasie der Nebenniere bei Nephritis nicht bestätigen, und auch A sch off fand eine Hyperplasie nur bei 31 % der Fälle von chronischer Nephritis und Arteriosklerose, während unter 63 Fällen ohne jede Nieren-, Herz- oder Gefäßerkrankung 12 Fälle = 19 % die Hypertrophie nachweisen ließen. Schlayer konnte mit der Gefäßstreifenmethode feststellen, daß im Blut von Nephritikern vasokonstriktorische, adrenalinartige Substanzen nicht vermehrt,

sondern im Gegenteil gewöhnlich vermindert sind, und ebenso fand A. Fränkel mittels der myographischen Methode das Serum von Nephritikern weniger wirksam als normales Serum. Aschoff hält die sog. Sympathicusbildungszellen bei Nebennierenhypertrophie für lymphatische Zellwucherungen mit reichlicher Bildung von Plasmazellen und macht speziell darauf aufmerksam, daß die Herzhypertrophie bei chronischer Nephritis und Arteriosklerose in keiner direkten Beziehung zu einer nachweisbaren Hypertrophie des Nebennierenmarkes steht. Bayer hebt hervor, daß bei Nierenerkrankungen und Herzhypertrophie sich allerdings Veränderungen der Nebennieren ziemlich häufig vorfinden; das konstante Symptom scheint dabei eine Hyperämie zu sein, an die sich in gewissen Fällen eine Vermehrung der zelligen Elemente in Rinde und Mark anschließen kann, jedoch „ist nicht zu übersehen, daß bei zahlreichen Nephrosen auch mit Herzhypertrophie eine Veränderung am chromaffinen System nicht nachweisbar ist“. Die Untersuchungen auf mydriatische Stoffe im Harn führten zu Resultaten, welche für Nephritis „ganz und gar nicht charakteristisch“ sind. Die Blutuntersuchungen ergaben ebenso Resultate, die sich zum Teil diametral gegenüberstehen.

Die Schur-Wiesel'sche Lehre der Hypertrophie des Nebennierenmarkes bei chronischen Erkrankungen der Nieren und des Gefäßapparats kann also in ihrer ursprünglichen Fassung kaum mehr aufrecht erhalten werden, und man wird überhaupt jeder neuen Anschauung über engere Beziehungen zwischen Nebenniere und Niere mit berechtigtem Mißtrauen entgegentreten.

Trotzdem ist an der Richtigkeit der durch Adrenalin herbeigeführten Hemmung der Nierentätigkeit, speziell an der Richtigkeit der Adrenalin-Chlorretention im Hinblick auf die mitgeteilten Versuche nicht zu zweifeln. Die Niere steht in einer gewissen Abhängigkeit von der Tätigkeit der Nebenniere. In welcher Weise diese ihren Einfluß geltend macht ist nicht zu entscheiden. Möglicherweise spielen dabei die von verschiedener Seite nachgewiesenen direkten nervösen Verbindungen zwischen Nebenniere und Plexus renalis eine wichtige Rolle; Jacobj sah auch nach elektrischer Reizung der Nebenniere die Harnsekretion sich ganz erheblich verringern.

Für die Physiologie der Nierenfunktion kann es nicht gleichgültig sein, daß das Adrenalin, welches im Nebennierenvenenblut ca. $\frac{1}{2}$ Millionstel Adrenalin pro ccm enthalten soll (Ehrmann) und nach einer Berechnung von Biedel in 24 Stunden in einer

Menge von 4,3 mg an das Blut abgegeben wird, spezifisch hemmende Wirkungen auf Gefäße und Epithelien der Niere zu entfalten vermag. Als wesentliche Stütze für die Bedeutung der Tätigkeit des Adrenalin produzierenden chromaffinen Systems müssen die mitgeteilten Versuche am Kaninchen angeführt werden, in denen es bei intravenöser Infusion stark verdünnter Adrenalinlösungen (1:250 000) zu deutlicher Hemmung der Chlorausscheidung im Urin kam.

Unter den pathologischen Zuständen interessieren wieder vor allem die Erkrankungen der Niere, und es mußte wenigstens an einigen Fällen untersucht werden, ob Nierenkranke auf Adrenalin in ähnlicher Weise reagieren wie Normale oder ob sich gewisse charakteristische Differenzen auffinden ließen.

Die im folgenden mitgeteilten Versuche beziehen sich auf nur 4 Fälle. Wenn auch von gewisser Seite Adrenalin direkt zur Therapie speziell von hämorrhagischer Nephritis empfohlen wird, so sind solche Versuche für den Experimentator doch immer unangenehm, weil die Adrenalininjektion auch in den kleinen angewandten Dosen eine unverkennbare Belastung, vielleicht auch Schädigung des Individuums darstellt. In allen Versuchen suchte man in einer Vorperiode die Werte für Urinmenge und gelöste Harnbestandteile möglichst konstant zu bekommen und injizierte sodann 0,5—0,7 mg Adrenalin subkutan.

Versuch 46. Tabelle 31.

E. P., 19jährig. Hämorrhagische Nephritis in Abheilung. Albumen $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ ‰. Blutdruck 110. Im Sediment vereinzelte granulierte Zylinder und Erythrocyten.

Beginn des Versuchs 6,00^h. 11,00^h 0,7 Adrenalin subkutan.

Zeit	Menge	Spez. Gew.	NaCl g		P ₂ O ₅ g	N g
			‰	absol.	‰	‰
6—7	138	1007	0,62	0,85	0,101	0,389
7—8	320	1003	0,398	1,27	0,054	0,204
8—9	430	1004	0,374	1,60	0,032	0,171
9—10	314	1005	0,351	1,10	0,041	0,176
10—11	375	1001	0,292	1,09	0,033	0,160
11—12	345	1001	0,222	0,76	0,03	0,151
12—1	130	1004	0,433	0,56	0,106	0,389
1—2	250	1003	0,246	0,61	0,05	0,218
2—3	285	1002	0,234	0,66	0,05	0,182

Der Versuch, bei dem stündlich 200 Wasser + 50 Milch zugeführt wurden, verlief ähnlich wie bei einem Normalen. Eine Stunde nach erfolgter Injektion kommt es zu einem unwesentlichen

Abfall der Urinmenge von 375 auf 345. Die prozentualen Werte für Phosphor und Stickstoff erfahren keine nennenswerte Veränderung, so daß die absolute Menge dieser Substanzen eine leichte Verminderung aufweist. Dagegen ist das Sinken der prozentualen Zahlen für Kochsalz von 0,29 auf 0,22 unverkennbar, wenn auch gering. Die Gesamtzufuhr an Flüssigkeit beträgt 2250, die Gesamtausfuhr 2587 ccm; es kommt also hier wie im Tierversuch zu den Erscheinungen der Wasserdiurese. Der Vergleichsversuch 38 mit 0,7 Adrenalin beim Normalen zeigt ganz ähnliche Werte.

Versuch 47. Tabelle 22.

E. G., 48jährig, chronische hämorrhagische Nephritis. Albumen 2 ‰. Blutdruck 140. Im Sediment hyaline und granulierte Zylinder, reichlich Erythrocyten.

Beginn des Versuchs 6,00^h. Stündliche Zufuhr von 100 Wasser + 50 Milch. 12,00^h 0,5 mg Adrenalin subkutan.

Zeit	Menge	Spez. Gew.	NaCl g		P ₂ O ₅ g	N g
			%	absol.	%	%
6—7	26	—	1,29	0,34	—	1,142
7—8	53	1018	1,29	0,68	—	0,907
8—9	64	1016	1,38	0,88	0,142	0,774
9—10	61	1015	1,22	0,79	0,122	0,768
10—11	73	1014	1,06	0,77	0,103	0,702
11—12	90	1007	0,70	0,63	0,082	0,504
12—1	70	1013	0,90	0,63	0,128	0,722
1—2	69	1009	0,63	0,43	0,103	0,641

Es wurde in diesem Versuch nur 1/2 mg Adrenalin injiziert. Trotzdem sieht man, daß der Abfall der prozentualen Chlorwerte von 0,90 auf 0,63 — wenn auch erst in der zweiten Stunde nach erfolgter Injektion — ganz beträchtlich ist. Die Urinmengen werden kaum beeinflußt, ebensowenig Stickstoff und Phosphor. Es muß hervorgehoben werden, daß die Ausfuhr gegenüber der Flüssigkeitszufuhr bedeutend zurückbleibt. Es werden im ganzen 506 ccm ausgeschieden, während 1200 aufgenommen worden sind.

Versuch 48. Tabelle 23.

E. N., chronische hypertensive Nephritis. 52jährig. Albumen 5—10 ‰. Blutdruck 200. Im Sediment wenig hyaline und granulierte Zylinder sowie Erythrocyten. Mäßige Herzvergrößerung. Anämie (50 ‰ Hb).

Beginn des Versuchs 6,00^h. Stündliche Zufuhr von 200 Wasser + 50 Milch. 12,00^h 1/2 mg Adrenalin.

Zeit	Menge	Spez. Gew.	NaCl g		P ₂ O ₅ g %	N % g
			%	abs.		
6—7	55	—	0,585	0,29	—	0,302
7—8	72	1011	0,585	0,40	0,114	0,325
8—9	41	—	0,562	0,23	—	0,412
9—10	80	1010	0,585	0,47	0,104	0,386
10—11	78	1009	0,608	0,47	0,120	0,342
11—12	85	1009	0,526	0,44	0,114	0,319
12—1	57	—	0,468	0,26	0,134	0,384
1—2	55	—	0,421	0,23	0,128	0,355
2—3	100	1007	0,374	0,37	0,084	0,274

Auf die Injektion von nur 0,5 Adrenalin fällt die Menge des ausgeschiedenen Urins von 85 auf 57 und 55. Die prozentualen Zahlen für Phosphor und Stickstoff steigen nur wenig an. Bemerkenswert ist aber vor allem wieder das Verhalten der Chloride, indem die Prozentwerte trotz der einsetzenden Oligurie fallen von 0,52 auf 0,46 und 0,42. Wie in dem vorangehenden Versuch bleibt die Ausfuhr von Flüssigkeit mit 624 ccm weit zurück gegenüber der während des Versuchs zugeführten Menge von 2250.

Versuch 49. Tabelle 24.

E. T., 50jährig. Chronische Nephritis mit Hypertonie. Albumen 4—6 ‰. Blutdruck 160. Im Sediment zahlreiche granulierte Zylinder. Kein Ödem.

Beginn des Versuchs 6,00^h. Stündliche Zufuhr von 200 Wasser + 50 Milch. 1,00^h 0,7 mg Adrenalin.

Zeit	Menge	Spez. Gew.	NaCl.		P ₂ O ₅ %	N %
			%	abs.		
6—7	43	—	0,538	—	—	0,781
7—8	67	—	1,26	0,23	0,13	0,683
8—9	78	—	1,32	0,84	0,138	0,704
9—10	65	1013	0,62	0,40	0,132	0,648
10—11	80	1012	0,678	0,54	0,132	0,622
11—12	69	1011	0,585	0,40	0,136	0,676
12—1	72	1011	0,62	0,44	0,140	0,655
1—2	49	—	0,503	0,24	0,134	0,699
2—3	31	—	0,37	0,11	—	0,767
3—4	46	—	0,397	0,17	0,136	0,63
4—5	148	1001	0,175	0,25	0,066	0,314

Die lange Vorperiode führte zu einer zuverlässigen Konstanz der verschiedenen Werte. Die Injektion von nur 0,7 mg Adrenalin hat sehr deutliche Wirkung. Einmal fällt die Urinmenge von 72 auf 49 und 31 ccm in der Stunde und gleichzeitig die relativen Kochsalzwerte von 0,62 auf 0,50 und 0,37. Die Adrenalinwirkung hält volle drei Stunden an, und erst in der letzten Periode kommt

es zu einer ungewöhnlich hohen Urinmenge, welche den Körper von dem retinierten Wasser zum Teil befreit und auch die Kochsalzausscheidung von 0,11 auf 0,25 heraufbringt. Dieser letztere Wert ist immer noch bedeutend unter den relativen Chlorwerten vor der Injektion. Die Verschiebungen der Phosphor- und Stickstoffwerte sind nur gering. Patient schied 748 ccm aus, wogegen 2750 zugeführt wurden.

Aus den mitgeteilten Versuchen, bei welchen meistens geringere Adrenalinmengen verwendet wurden als in den früher unternommenen Normalversuchen, zeigen eindeutig, daß Nierenkranke prinzipiell in derselben Weise reagieren, wie Normale. In gewissen Fällen scheint sogar eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin zu bestehen (Versuch 48 und 49).

Was über die Bedeutung der Adrenalinnierenwirkung unter physiologischen Bedingungen gesagt wurde, gilt also in vermehrtem Maße für die erkrankte Niere. Der hemmende Einfluß des Adrenalins auf die Nierensekretion kann für die Intensität der Ausscheidungsvorgänge nicht gleichgültig sein. Ausgedehntere Versuche müssen zeigen, welche Formen der Nierenerkrankungen besonders unter Adrenalin zu Chlorretention neigen. Man könnte auch vermuten, daß hypertrophische Nebennieren besonders leicht Chlorretention herbeizuführen imstande seien. Die Nebenniere ist ein Hemmungsapparat für die Tätigkeit der Niere.

Auffallend ist das Ergebnis des Adrenalinversuchs bei einer Patientin, welche eine Schmierkur durchmachte und daher unter einer gewissen Quecksilbereinwirkung stand.

Versuch 50. Tabelle 25.

E. S., 28jährig. Ulcus cruris lueticum. Alb. —. Sediment ohne Besonderheiten. Blutdruck 110 Hg. Schmierkur (Beginn vor 9 Tagen).

Beginn des Versuchs 6,00^h. Stündliche Zufuhr von 200 Wasser + 50 Milch. 12,00^h 0,7 Adrenalin.

Zeit	Menge	Spez. Gew.	NaCl g		P ₂ O ₅ g %	N g %
			%	abs.		
6—7	283	1005	0,44	1,24	0,02	0,185
7—8	320	1001	0,28	0,89	0,022	0,090
8—9	333	1005	0,43	1,43	0,012	0,129
9—10	350	1005	0,30	1,05	0,014	0,109
10—11	244	1003	0,36	0,87	0,017	0,115
11—12	287	1003	0,33	0,94	0,020	0,126
12—1	116	1005	0,42	0,49	0,032	0,221
1—2	232	1003	0,076	0,18	0,026	0,101
2—3	144	1005	0,176	0,25	0,036	0,221

Nach Adrenalin kommt es einmal zu einem ziemlich starken Abfall der Urinmengen; während in der Vorperiode durchschnittlich 302 ccm ausgeschieden werden, beträgt der Durchschnittswert der Adrenalinproben nur 164. Ferner ist das Sinken der relativen Chlorzahlen außergewöhnlich stark, die Werte fallen von 0,33 auf 0,07, ganz im Gegensatz zu N und Phosphor, wo die relativen Zahlen durchwegs höher liegen als in der Vorperiode.

Es scheint naheliegend, die Erklärung für die beobachtete starke Hemmung der Chlorausscheidung darin zu suchen, daß die Niere sich unter dem Einfluß der Quecksilberwirkung in einem Zustand großer Empfindlichkeit befand, obschon nicht die klinischen Symptome der Nephritis vorhanden waren.

Nicht unerwähnt möchte ich ferner den Versuch an einem Kranken mit Morbus Addisonii lassen. Patient erhielt alle $\frac{1}{2}$ Stunde je 200 Wasser + 50 Milch. Beginn des Versuchs 6,00^h. 12,00^h 1 mg Adrenalin subkutan.

Zeit	Harnmenge	Spez. Gew.	NaCl g		N g		Harnsäure		Bemerkungen
			%	abs.	%	%	%	%	
6—7	70	1022	0,878	0,615	0,686	0,011			
7—8	155	1006	0,421	0,653	0,381	0,006			
8—9	320	1005	0,316	1,011	0,238	0,004			
9—10	330	1004	0,269	0,888	0,204	0,003			
10—11	360	1004	0,246	0,886	0,204	0,003			
11—12	340	1004	0,246	0,836	0,196	0,007			
12—1	140	1006	0,269	0,377	0,274	0,004			
1—2	40	1016	0,257	0,103	1,025	0,037			
2—3	75	1017	0,374	0,281	0,941	0,010			

Hier war die Adrenalineinwirkung auf die Urinausscheidung wieder ganz auffallend stark. Von 340 fallen die Mengen auf 140, 40 und 75 ccm, und trotz dieser exzessiven Verminderung der Mengen bleibt der prozentuale Gehalt des Urins an Chlor fast unverändert, hält sich zwischen 0,24 und 0,26. Im Gegensatz dazu zeigt sowohl Stickstoff wie Harnsäure gleichzeitig mit der einsetzenden Oligurie starke Zunahme der Konzentration.

Eine einigermaßen befriedigende Erklärung dieser Beobachtung kann nicht gegeben werden.

2. Die Chlorretention bei Fieber. Seit langer Zeit ist bekannt, daß bei Masern, Scharlach, besonders häufig aber bei Pneumonie in Beginn der Erkrankung, der Chlorgehalt des Urins oft eine auffallend starke Verminderung zeigt. Experimentell findet

man dieselbe Erscheinung nach Injektion der Tiere mit *Pyocyaneus*-kulturen (Grünbaum), Heuinfus (Höslin) und bei experimenteller Eiterinfektion (Senator).

Ungenügende Kochsalzaufnahme oder abnorme Kochsalzausscheidung durch Darm oder Haut kommt für die Erklärung der beobachteten Erscheinung nicht in Betracht. Das Chlor bleibt tatsächlich im Körper zurück. Der Chlorgehalt des Serums ist nicht erhöht, infolgedessen ist man gezwungen, eine Chlorretention im Gewebe anzunehmen.

Wo liegt die Ursache für die beobachtete Erscheinung, im Ausscheidungsorgan, der Niere, oder extrarenal?

Die Mehrzahl der Autoren scheint der Ansicht zu sein, daß eine Veränderung der Nierentätigkeit nicht in Frage komme, weil die Nieren anatomisch intakt sind und eine Anhäufung von Chlor im Blut nicht nachweisbar ist.

Diese Argumentation ist an sich unrichtig, denn auch beim Nephritiker mit verschlechterter Kochsalzausscheidung sind gewöhnlich die Chlorwerte im Blut nicht erhöht; der Gefrierpunkt des Blutes wird bei Nephritis nicht durch Kochsalz, sondern vielmehr durch stickstoffartige Substanzen erniedrigt. Auch die mitgeteilten Versuche hatten das Ergebnis, daß trotz vorhandener Chlorretention die Chlorwerte des Blutserums beim Kaninchen nicht anstiegen.

Andererseits zeigen die Untersuchungen dieser Arbeit, wie auch die experimentellen Beobachtungen von Asher und Jost, Jungmann und Meyer, Grek, daß auf nervösem Wege die Urinsekretion in charakteristischer Weise beeinflußt werden kann. In dem Schüttelfrost der Pneumonie, dem akuten Fieberanstieg, sieht man die Folgeerscheinungen zentraler nervöser Erregung. In ähnlicher Weise kann auch das Sympathikuszentrum durch das betreffende Toxin erregt werden und auf dem Wege des Splanchnikus die beobachtete Chlorretention herbeiführen.

Die zahlreichen Theorien über das Zustandekommen der Chlorretention im Fieber machen eher einen gezwungenen Eindruck gegenüber der Annahme, diese Chlorretention sei ein nervöser Vorgang, eine Hypothese, welche in den Versuchen mit Splanchnikusreizung und auch in den hier mitgeteilten Adrenalinversuchen eine gute Stütze findet.

3. Die Beziehungen zwischen Nebenniere und Hypophyse. Schon in der Einleitung wurde auf den Widerspruch

hingewiesen, welcher darin besteht, daß der Hypophysenextrakt die Chlorausscheidung elektiv begünstigt, Adrenalin dagegen direkt hemmend wirkt, während nach F a l t a die beiden Drüsen als Glieder derselben Gruppe von Drüsen mit innerer Sekretion gleichsinnige Wirkungen entfalten sollen. An der Gegensätzlichkeit der beiden Substanzen bezüglich ihrer Einwirkung auf die Niere ist aber nicht zu zweifeln, und es erinnert diese Tatsache an die Erscheinung der Adrenalinhyperglykämie, welche durch Pituitrin gehemmt werden kann (Stenström).

Ob man mit B a b die Hypophyse als Regulator des Kochsalzstoffwechsels ganz allgemein betrachten kann, erscheint zweifelhaft, ist jedenfalls nicht bewiesen. Der fördernde Einfluß des Extrakts der Hypophyse auf die Chlorausscheidung ist sichergestellt; unabhängig davon kann man aber auch dem Extrakt der Nebenniere elektiv hemmende Eigenschaften auf die Ausscheidung der Chloride im Harn zusprechen.

Zusammenfassung.

1. Die subkutane Injektion von Adrenalin bewirkt beim Menschen wie beim Kaninchen eine Hemmung der Kochsalzausscheidung im Harn, in auffallender Unabhängigkeit von der Urinmenge und auch ohne feste Beziehung zu der Ausscheidung der übrigen harnfähigen Stoffe.

Es kommt zu einer Retention von Kochsalz in den Geweben. Weder in den Nieren noch im Blut sind erhöhte Kochsalzwerte nachweisbar.

2. Die Urinmenge zeigt beim Kaninchen während intravenöser Infusion adrenalinhaltiger Ringerlösung einen deutlichen Abfall. Beim Menschen kommt es nach subkutaner Injektion von Adrenalin zu Oligurie, zuweilen nach vorübergehender Polyurie.

3. Die Stickstoffausscheidung zeigt beim Kaninchen unter Adrenalineinwirkung ähnliche Schwankungen wie das Kochsalz, in den Versuchen beim Menschen geht die Ausscheidung gewöhnlich parallel den Harnmengen.

Ähnlich verhält sich die Ausscheidung der Phosphate und der Harnsäure.

4. Der Angriffspunkt des Adrenalins ist die Niere selbst.

Die Kontraktion der Nierengefäße bedingt die einsetzende Oligurie, der direkt hemmende Einfluß des Adrenalins auf die Nierenzellen die verschlechterte Ausscheidung des Kochsalzes.

5. Die Bedeutung der Adrenalinierenwirkung für die Physiologie geht daraus hervor, daß es gelingt, durch intravenöse Zufuhr stark verdünnter Adrenalinlösung (1:250 000) eine deutliche Chlorretention herbeizuführen.

6. Nierenkranke reagieren prinzipiell in derselben Weise wie Normale; in gewissen Fällen scheint sogar eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin zu bestehen.

Literatur.

- Aschner, Hypophyse und Diabetes insipidus. Münchener med. Wochenschr. Jahrg. 1911, 3, S. 80.
- Aschoff u. Cohn, Bemerkungen zu der Schur-Wiesel'schen Lehre von der Hypertrophie des Nebennierenmarkes bei chron. Erkrankungen der Nieren und des Gefäß-Apparates. Verh. path. Ges. 1908, 12, 131.
- Asher u. Tropp, Das Scheidevermögen der Niere für NaCl bei der Anwendung der Aktivitätsmethode. Zeitschr. Biol. 1904, 45, 143.
- Asher, Kritik diuretischer Versuche. Zeitschr. Biol., 1905, 46, 61.
- Asher u. Jost, Die sympathische Innervation der Niere. Zeitschr. Biol. 1914, 46, 441.
- Bab, Die Hypophyse als Regulator der Nieren und des spezifischen Gewichts des Harnes. Münchener med. Wochenschr. 1916, 48/50, S. 1685.
- Bayer, Die norm. u. path. Physiologie des chromaffinen Gewebes der Nebennieren. Lubarsch-Ostertag, 1910, Bd. 14, 2, S. 1.
- Bernard, Leçons sur les propriétés physiologiques et les alterations pathologiques des liquides de l'organisme. Bd. II.
- Biach, Ges. inn. Med. Kinderheilkunde. Wien 1914, Jan.
- Biberfeld, Über die Wirkung des Suprarenins auf die Harnsekretion. Pflüger's Arch. 1907, 119, 341.
- Bittorf, Zur Pathologie des Wasser- und Salzstoffwechsels. Deutsches Arch. 1908, 94, 84.
- Eckhard, Untersuchungen über Hydrurie. Beitr. Anat. Physiol. Gießen 1869 bis 70, Bd. IV/VI.
- Eisner, Die hemmende Beeinflussung der Polyurie bei Diab. insip. d. Hypophysenextrakt. Deutsches Arch. 120, Heft 5 u. 6.
- Falta, Über Beziehungen der inneren Sekretion zum Salzstoffwechsel. Kongr. inn. Med. 1909, 26, 138.
- Frey u. Kumpieß, Die Beeinflussung der Harnausscheidung beim Menschen durch Pituglandol. Zeitschr. exp. Med. 1914, 2, 380.
- Graul, Über einen mit Hypophysin erfolgreich behandelten Fall von Diab. insip. Deutsche med. Wochenschr. 1915, 37, S. 1095.
- Grek, Über den Einfluß der Durchtrennung und Reizung des Nerv. splanchnicus auf die Ausscheidung der Chloride durch die Nieren und das Auftreten von Glykosurie bei Reizung des Nervus splanchnicus. Arch. exp. Path. 1912, 68, 305.
- Grünbaum, Chlorretention bei künstlich erzeugtem Fieber. Phys. med. Soz., Erlangen 1907, 39, 105.
- Höblin, Experiment. Unters. z. Physiologie und Pathologie des Kochsalzstoffwechsels. Habilitationsschr. München 1909.
- Höblin u. Kashiwado, Exp. Untersuchungen über NaCl-Wechsel und Nierenfunktion. Deutsches Arch. 1911, 102, 524.
- Hoppe-Seyler, Über die Beziehungen des Diab. insip. zur Hypophyse und seine Behandlung mit Hypophysenextrakt. Münchener med. Wochenschr. 1915, 48, S. 1633.

- Jacobj, Beiträge zur physiol. und pharmakol. Kenntnis der Darmbewegungen mit besonderer Berücksichtigung der Beziehungen der Nebenniere zu denselben. Arch. exp. Path. 1892, 29, 171.
- Jungmann u. Meyer, Über exp. Beeinflussung der Nierentätigkeit vom Nervensystem aus. Kongr. inn. Med. 1913, 30, 211.
- Dies., Exp. Untersuchungen über die Abhängigkeit der Nierenfunktion vom Nervensystem. Arch. exp. Path. 1913, 73, 49.
- King and Stoland, The effect of pituitary extract upon renal activity. Americ. Journ. phys. 1913, 32, 405.
- Knecht, Über den Einfluß des Aufstehens auf die Urinausscheidung Herzkranker. Deutsches Arch. 1905, 83, 266.
- Konschegg, Über die Zuckerdichtigkeit der Nieren nach wiederholten Adrenalininjektionen. Arch. exp. Path. 1912, 70, 311.
- Konschegg u. Schuster, Über die Beeinflussung der Diurese durch Hypophysenextrakt. Deutsche med. Wochenschr. 1915, 37, 1091.
- Löb, Klin. Untersuchungen über den Einfluß von Kreislaufänderungen auf die Urinzusammensetzung. Deutsches Arch. 1905, 83, 452.
- Löwi, Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktion. Arch. exp. Path. 1902, 48, 410.
- Motzfeld, Hypophyse und Diurese. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1915, 51, 1530.
- Nencki u. Schoumow-Simanowski, Studien über das Chlor und die Halogene im Tierkörper. Arch. exp. Path. 1894, 34, 313.
- Pototzky, Über den Einfluß einiger Diuretika auf die NaCl-Ausscheidung insbesondere beim kochsalzarmen Tier. Pflüger's Arch. 1902, 91, 584.
- Rhode u. Ellinger, Über die Funktion der Nierennerven. Zeitschr. Physiol. 1913, 27, 12.
- Rosenfeld, Zur Behandlung des Diab. insip. mit Hypophysenpräparaten. Berliner klin. Wochenschr. 1916, 21.
- Schiff, Demonstration von einem Fall mit multipler Blutdrüsenerkrankung mit schwerem Diab. insip. K. K. Ges. d. Ärzte Wien 1915, 5. Nov.
- Schlager, Zur Frage drucksteigernder Substanzen im Blute bei chron. Nephritis. Deutsche med. Wochenschr. 1907, 46, 1897.
- Schur u. Wiesel, K. K. Ges. d. Ärzte Wien, 28. Juni 1907. Ref. Wiener klin. Wochenschr. 1907, 27, 841.
- Dies., Über eine der Adrenalinwirkung analoge Wirkung des Blutserums des Nephritikers auf das Froschange. Wiener klin. Wochenschr., 1907, 23, 698.
- Senator, Zit. nach Morawitz. Handb. Oppenheimer Bd. IV, 2, 287.
- Stenström, Das Pituitrin und die Adrenalinhyperglykämie. Biochem. Zeitschr. 1914, 58, 472.
- Strauß, Zur Frage der NaCl- und Flüssigkeitszufuhr bei Herz- und Nierenkranken. Ther. Gegenw., Okt. 1903, 433.
- v. d. Velden, Die Nierenwirkung von Hypophysenextrakten beim Menschen. Berliner klin. Wochenschr. 1913, 45, 2083.

Aus der III. mediz. Abt. des k. k. Kaiserin-Elisabetospitals in Wien
(Vorstand Prof. Dr. W. Falta).

Ist die Wärmebildung bei Diabetes mellitus krankhaft gesteigert?

Eine historisch-kritische Studie.

Von

W. Falta.

Eines der hervorstechendsten Symptome des schweren Diabetes mellitus ist die **Abmagerung**. Besonders dann, wenn die Krankheit nicht bald erkannt wird, können in einer verhältnismäßig kurzen Zeit Körpergewichtsverluste von 10, 15 ja 20 kg eintreten, obwohl die Nahrungsaufnahme gesteigert ist. Wenn nun auch bei frischen Fällen durch rationelle Ernährung das frühere Körpergewicht oft wieder erreicht und dann oft durch sehr lange Zeit ein Gleichgewichtszustand erzielt werden kann, so läßt sich später bei den progressiv verlaufenden Fällen trotz reichlicher Kalorienzufuhr der Körpergewichtsverlust nicht mehr vermeiden und in jenen Fällen, bei denen durch vorsichtige Behandlung das tödliche Koma für sehr lange Zeit hinausgeschoben wird, kommt es schließlich zu extremer Magerkeit. In solch schweren Fällen hat also die Krankheit entschieden einen **konsumptiven Charakter**, ähnlich wie die Lungenphthise oder die schwere Form der Basedow'schen Krankheit.

Der schwere Diabetes unterscheidet sich von den beiden eben erwähnten Krankheiten und von allen anderen zehrenden Krankheiten dadurch, daß bei ihm ein Teil der in der Nahrung zugeführten chemischen Spannkraft nicht verwertet werden kann, sondern in Form von Zucker oder Ketonkörpern den Körper ungenützt im Harn verläßt. Sicher liegt darin die Hauptursache für den konsumptiven Charakter dieser Krankheit. Es wäre aber möglich, daß neben der Assimilationsstörung noch ein anderer Grund vorhanden ist. Es könnten nämlich bei der schweren progressiven Form des Diabetes ähnlich wie bei der Basedow'schen Krankheit

die im Protoplasma sich abspielenden Oxydationsvorgänge und damit die Wärmebildung gesteigert sein, eine Ansicht, die seit dem Beginn der experimentellen Ära immer wieder geäußert und in jüngster Zeit von sehr vielen Autoren verfochten wurde.

Die Bestimmung der im tierischen Organismus erfolgenden Wärmebildung kann technisch auf verschiedene Weise erfolgen. Man kann die Wärmebildung direkt messen — direkte Kalorimetrie. — Diese Methode konnte früher wegen ihrer Kompliziertheit nur bei kleineren Tieren angewendet werden. Amerikanischen Forschern ist es gelungen, in ingenieurer Weise einen Apparat zu konstruieren, in dem auch am Menschen derartige Versuche durchgeführt werden können.

Die Wärmebildung kann ferner indirekt durch Untersuchung des Gaswechsels ermittelt werden. In solchen Versuchen wird die Kohlensäureproduktion und die Sauerstoffaufnahme gemessen und aus diesen beiden Größen unter Heranziehung der N-Ausscheidung berechnet, in welchem Umfange sich Eiweiß, Fett und KH an der Zersetzung beteiligen; daraus wird dann die Wärmebildung berechnet — indirekte Kalorimetrie.

Endlich kann man sich eine ziemlich genaue Vorstellung über den Umfang der Wärmebildung durch den einfachen Stoffwechselversuch verschaffen. Man ermittelt, mit welcher Menge einer Nahrung, deren Wärmewert uns genau bekannt ist, das betreffende Individuum bei einer bestimmten Lebensweise sich durch längere Zeit im Körpergleichgewicht erhalten kann. Wenn man nun gleichzeitig den Wärmeverlust durch Harn und Stuhl bestimmt, so entspricht die Differenz der tatsächlich erfolgenden Wärmebildung.

Da das Verhalten des Körpergewichtes nur ein unsicherer Maßstab für die Konstanz der Stoffwechselfvorgänge ist, so wird dieses Verfahren nur in langfristigen Versuchen und unter genauer Berücksichtigung einer Reihe von jetzt nicht näher zu beschreibenden Umständen einen sicheren Schluß zulassen. Durch diese Methode wird also der Kalorienbedarf bestimmt, das heißt die Kalorienmenge, die der Organismus notwendig hat, um bei einer bestimmten Lebensweise seinen Eiweiß- und Körperbestand zu erhalten.

Das wäre die technische Seite der Versuchsanordnung. Daneben müssen aber auch biologische Gesichtspunkte berücksichtigt werden; denn für unsere Frage ist nicht viel gewonnen, wenn wir bloß feststellen, wie groß die Wärmebildung resp. der Kalorienbedarf eines bestimmten diabetischen Individuums ist. Wir wollen wissen, ob der von uns ermittelte Wert normal oder

krankhaft verändert ist, und dies ist nur möglich, wenn wir eine sichere Vergleichsbasis haben.

Eine solche zu gewinnen ist nur möglich, wenn wir über die wichtigsten Faktoren, welche die Wärmebildung und damit auch den Kalorienbedarf beeinflussen, im klaren sind. Unter diesen nehmen vor allem Muskelbewegung und Nahrungsaufnahme den ersten Platz ein. Wir können also die Wärmebildung messen, indem wir diese beiden Faktoren möglichst ausschalten, das heißt wir untersuchen im nüchternen Zustand (12 bis 16 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme) und bei vorsätzlicher Muskelruhe. Damit ist aber noch nicht allen Forderungen genügt; denn auf die sogenannten Ruhenüchternwerte hat auch der Ernährungszustand Einfluß. Es ist zum Beispiel bekannt, daß fette Individuen eine geringere Wärmebildung — bezogen auf die Gewichtsmasse oder auf die Körperoberfläche — zeigen als magere Individuen. Deshalb dürfen wir nur gleich große und gleich schwere Individuen miteinander vergleichen. Ferner hat sich gezeigt, daß auch die Ernährungsweise von Einfluß auf die Ruhenüchternwerte ist. Bei extremen Änderungen der Ernährungsweise, z. B. bei eiweißreicher strenger Kost einerseits und fettreicher eiweißarmer Kost andererseits finden sich nach unseren Untersuchungen nicht unbedeutliche Unterschiede in den Ruhenüchternwerten. Daher sollten nur Individuen bei gleicher Ernährungsweise miteinander verglichen werden und wir sollten nur dann die Ruhenüchternwerte als Grundumsatz bezeichnen, wenn die Versuchspersonen durch einige Zeit hindurch auf einer Standardkost gehalten worden sind.

Mit der Bestimmung des Grundumsatzes, resp. der Ruhenüchternwerte ist die Frage aber noch nicht völlig gelöst. Es wäre denkbar, daß die Grundumsätze zweier Individuen gleich sind, daß aber die 24-Stundenwerte und der Kal.-Bedarf differieren. Zum Beispiel könnte die Steigerung der Wärmebildung durch den Nahrungsreiz bei dem einen Individuum größer sein als bei dem anderen. Oder es wäre möglich, daß von zwei sehr mageren Individuen das diabetische bei gewöhnlicher Lebensweise infolge großer Müdigkeit seine Bewegungen stärker einschränkt als das nichtdiabetische Individuum. Ich möchte mich hier mit diesen wenigen Beispielen begnügen und auf die späteren Ausführungen im IV. Kapitel verweisen. Jedenfalls sehen wir schon daraus, daß bei Bestimmung der 24-Stundenwerte resp. bei Ermittlung des Kal.-Bedarfes eine exakte Vergleichsbasis viel schwerer zu gewinnen ist.

Man kann das Problem noch von einer anderen Seite zu lösen versuchen. Man kann untersuchen, ob sich im Symptomenbild des schweren Diabetes mellitus Zeichen gesteigerter Wärmebildung finden. Bei allen Krankheiten, bei denen die Oxydationsprozesse gesteigert sind, finden sich bisher auch Zeichen gesteigerter Tätigkeit gewisser Organe; z. B. die gesteigerte Herzaktion bei gewissen fieberhaften Zuständen oder bei der Basedow'schen Krankheit. Da, wo die Wärmebildung gesteigert ist, finden sich auch Zeichen eines gesteigerten Entwärmungsbedürfnisses resp. einer gesteigerten Entwärmung, z. B. die stets feuchte Haut der der Basedow-Kranken.

Ich wollte mit diesen wenigen einleitenden Bemerkungen nur das Problem zu skizzieren versuchen und möchte nun erst eine Übersicht über die bisher vorliegenden Untersuchungen und die aus ihnen geschöpften Ansichten geben.

I. Kapitel.

Historische Übersicht.

Die ersten Untersuchungen stammen von Pettenkofer und Voit. Diese ermittelten bei einem schweren Diabetiker die Kohlensäure-Abgabe und Sauerstoffaufnahme und die N- und S-Abgabe im Harn sowohl im Hunger als auch bei verschiedener Kostform (sehr reichlich gemischte Kost, mittlere Kost, eiweißfreie und eiweißreiche Kost). Zum Vergleich diente ein gesunder kräftiger Arbeiter von viel größerem Körpergewicht und ein abgemagerter schwacher Nicht-Diabetiker von annähernd gleichem Körpergewicht. Pettenkofer und Voit kamen hauptsächlich auf Grund des Hungerversuchs zu dem Schluß, daß die Sauerstoffaufnahme beim schweren Diabetiker bedeutend verringert ist. Schon Leo hat auf Grund später noch zu erwähnender Versuche die von Pettenkofer und Voit gezogenen Schlußfolgerungen kritisiert; der Vergleich zwischen dem Diabetiker einerseits und dem kräftigen Arbeiter andererseits sei unzulässig, der Vergleich mit dem mageren Individuum ergäbe, daß der Sauerstoffverbrauch beim Diabetiker nicht vermindert, sondern eher erhöht ist. Karl Voit hat durch Fritz Voit und später durch Lusk diese Kritik anerkannt. Daß der Arbeiter von 70 kg mehr Sauerstoff verbraucht wie der abgemagerte 54 kg schwere Diabetiker, sei selbstverständlich. Vergleicht man den Kalorienumsatz des Diabetikers mit dem des schwächlichen Individuums pro qm Körperoberfläche, so finde sich kein deutlicher

Unterschied (Gesamtkalorienproduktion: 1796 resp. 1764; Kalorienproduktion bezogen auf 1 qm: 1015 Kal. resp. 1020 Kal.). Lusk hat ferner darauf hingewiesen, daß bei gleicher gemischter Kost der Diabetiker mehr Fett zersetzt als das nichtdiabetische Individuum, weil die in der Nahrung zugeführten Kohlehydrate im Harn als Zucker erscheinen, und daß die Eiweißzersetzung auch bei Mehrzufuhr von Fett beim Diabetiker wegen des Ausfalls der eiweißsparenden Kohlehydrate gesteigert ist. Ich habe die Versuche von Pettenkofer und Voit selbst noch einmal durchgerechnet, wobei ich auch den respiratorischen Quotienten ermittelte. Ich stelle die Untersuchungen noch einmal in folgender Tabelle zusammen:

	g pro 24 Stunden		R.Q.
	CO ₂	O ₂	
Hunger			
Diabetiker	502	344	1,06 ¹⁾
Arbeiter	738	761	0,706
Eiweißfreie Kost			
Diabetiker	618	591	0,760
Arbeiter	839	808	0,754
Reichlich gemischte Kost			
Diabetiker	795	792	0,730
Arbeiter	1003	808	0,858
Mittlere gemischte Kost			
Diabetiker	621	680	0,664
Arbeiter	928	832	—
Schwacher Mann	695	601	0,804

Bei Betrachtung dieser Tabellen ergibt sich 1. daß der Hungerversuch beim Diabetiker analytisch nicht richtig sein kann, da ein R.Q. von 1,06 bei einem hungernden Diabetiker höchst unwahrscheinlich ist, 2. daß in allen übrigen Versuchen beim Diabetiker die Sauerstoffaufnahme im Verhältnis zur CO₂-Produktion höher liegt als bei den normalen Individuen. Besonders deutlich ist dies in den Versuchen bei dem Diabetiker und bei dem schwachen Mann mit mittlerer Kost und 3. daß die Kohlensäureproduktion in den ebenerwähnten Versuchen mit mittlerer Kost beim Diabetiker deutlich erniedrigt ist.

Nebenbei bemerkt lassen sich auch gegen die Versuche X und XII, die ich hier nicht mit aufgenommen habe, Bedenken erheben,

$$1) 502 \text{ g CO}_2 = 255,3 \text{ l CO}_2, 344 \text{ g O}_2 = 240,6 \text{ l O}_2. \quad \frac{\text{CO}_2}{\text{O}_2} = \frac{255,3}{240,6} = 1,06.$$

denn dort finden sich R.Q. von 0,840 resp. 0,831 in Versuchen, bei denen die Zuckerausscheidung 394,5 resp. 535,3 g beträgt. Das ist sehr unwahrscheinlich und läßt analytische Fehler vermuten

Leo führte die ersten Untersuchungen mit dem Zuntz-Geppert'schen Apparat durch. Er fand bei schweren Fällen von Diab. mell. den Sauerstoffwert, auf das kg Körpergewicht bezogen, höher als bei normalen Individuen. Zu dem gleichen Resultat kam später St ü v e.

Auf die Untersuchungen von Leo fallen zeitlich am nächsten die von Weintraud und Laves an einem Diabetiker und an einem pankreas-diabetischen Hund mittels eines nach dem Reignault-Reiset'schen Prinzip von Hoppe-Seiler gebauten Apparates. Weintraud und Laves wenden sich, gleich Leo, gegen die Deutung, die Pettenkofer und Voit ursprünglich ihren Versuchen gegeben haben. Magnus-Levy hat später gegen die technische Durchführung der Weintraud-Laves'schen Versuche Bedenken erhoben; soweit sie sich auf die Versuche am pankreas-diabetischen Hund beziehen, sind sie sicher berechtigt. Falta, Grote und Staehelin haben bereits darauf hingewiesen, daß so hohe R.Q. bei einem pankreas-diabetischen Hund nicht möglich sind. Tatsächlich betonen Weintraud und Laves selbst, daß die zur Aufnahme des Versuchstieres dienende Glocke zu klein war, so daß eine ausreichende Ergänzung des aus der Luft des Raumes verbrauchten Sauerstoffes nicht bewerkstelligt werden konnte. Auch in den späteren zweistündigen Versuchen konnte dieser Mißstand nicht ganz behoben werden. — Gegen die Versuche am Menschen liegen Bedenken nicht vor. Es läßt sich heute nicht mehr beurteilen, ob anderweitige technische Versuchsfehler vorhanden gewesen sein können. Der einzige Einwand, den man vielleicht erheben kann und den bereits Magnus-Levy erhoben hat, ist der Befund eines R.Q. von 0,617 in dem einen Versuch beim Diabetiker. In Anbetracht dessen, daß der bei strenger Kost lebende Diabetiker keinen Zucker ausschied, ist dieser Wert außerordentlich tief.

Das Resultat der Versuche habe ich in abgekürzter Form in folgender Tabelle zusammengestellt (p. 210).

Abgesehen von dem sehr niedrigen R.Q. im Versuch 2, den Magnus-Levy schon beanstandet hat, läßt sich m. E. aus diesen Versuchen kein Anhaltspunkt für die Annahme einer fehlerhaften Technik gewinnen. Hingegen möchte ich hier schon betonen, daß sich die Versuchsergebnisse an Diabetikern mit denjenigen am normalen Individuum nicht o. W. vergleichen lassen. An und für sich

	CO ₂ pro kg und Min.	O ₂ pro kg und Min.	R.Q.	D.	Keton- urie
I. Strenge Kost	4,42	6,32	0,700	0	+
II. " "	3,79	6,16	0,617	0	+
III. " "	3,65	5,74	0,640	0	+
IV. Strenge Kost + 200 g Laevulose (9h)	3,81	5,50	0,699	—	
V. Strenge Kost + 440 g Brot	4,12	5,53	0,742	101,7 24,1	

Normaler Mann von 66,2 kg.

	CO ₂	O ₂	R.Q.
I. Gemischte Kost	3,81	4,32	0,885
II. Mehr Brot wenig Fleisch	4,17	4,58	0,91
III. " " " "	3,32	3,72	0,891
IV. " " " "	3,12	3,75	0,834
V. " " " "	3,59	4,02	0,885
VI. " " " "	3,57	4,25	0,841
VII. " " " "	3,07	4,06	0,757

ist ein Vergleich solcher bei Zimmerruhe gewonnener Versuche schon bedenklich, da wir keine Gewähr dafür haben, daß von beiden Individuen die gleiche Ruhe eingehalten wurde. Wichtiger aber scheint mir die völlig verschiedene Kost bei dem Diabetiker resp. bei dem Normalen. Die CO₂-Werte unterscheiden sich bei beiden Versuchspersonen nicht wesentlich, hingegen liegen die Sauerstoffwerte beim Diabetiker durchwegs viel höher als bei den normalen Versuchspersonen. Wir werden später sehen, daß wir nicht o. w. berechtigt sind, aus diesem Umstand auf eine im Wesen des Diab. mell. gelegene, krankhafte Erhöhung der Wärmebildung zu schließen.

Die Versuche von Weintraud und Laves sind noch in anderer Beziehung von großem Interesse, Weintraud und Laves weisen schon darauf hin, daß die Ursache des niedrigen R.Q. beim Diabetes in der Bildung von Ketonkörpern (aus Fett) gelegen sein könne. Sehr interessant ist ferner der Ausfall des Versuchs mit 200 g Lävulose nach einer längeren Periode mit strenger Kost. Hier führte die Zulage von 200 g Lävulose nicht zur Zuckerausscheidung und (wenigstens in den anschließenden 9 Stunden des Versuchs) nicht zur Steigerung des R.Q. Auch in dem Versuch V mit Zufuhr von Brot, in dem ein beträchtlicher Teil des zugeführten

Kohlehydrates nicht als Zucker im Harn erscheint, findet nur eine verhältnismäßig geringe Steigerung des R.Q. statt; Weintraud und Laves schließen daraus (ebenso wie später Nehring und Schmoll aus ähnlichen Untersuchungen), daß die eingeführten KH in diesem Fall im Körper nicht zersetzt, sondern als Glykogen aufgespeichert wurden.

In eingehender Weise hat sich später 1905 und 1906 Magnus-Levy mit der Frage des Grundumsatzes bei Diab. mell. beschäftigt. Er kommt auf Grund seines eigenen und des in der Literatur bereits vorliegenden mit dem Zuntz-Geppert'schen Apparate gewonnenen Materials (Leo, Nehring und Schmoll, Stüve und Magnus-Levy) zu der Anschauung, daß in schweren Fällen von Diab. mell. ungewöhnlich hohe Sauerstoffwerte pro kg Körpergewicht und Min. verzeichnet werden. Auf die Frage des R.Q. beim Diab. mell., die Magnus-Levy zum erstenmal ausführlich diskutiert, soll an anderer Stelle genauer eingegangen werden. Ich will mich hier auf die Frage des Sauerstoffverbrauchs beschränken. Magnus-Levy weist auf den Widerspruch hin, der zwischen dem Befund eines erhöhten O₂-Verbrauchs und zwischen der von Naunyn besonders auf Grund der Arbeiten von Weintraud vertretenen Anschauung besteht, daß der Diabetiker nach Entzuckerung mit ungewöhnlich niedrigen Kalorienmengen auskommt. Magnus-Levy diskutiert zuerst die Möglichkeit, daß bei der hochgradigen Abmagerung des Diabetikers die Oberfläche sich weniger ändert als die Körpermasse und daß man daher, wenn dies zutrifft, die ermittelten Sauerstoffwerte nicht auf das momentane Körpergewicht, sondern auf das höhere vor Ausbruch der Krankheit bestehende Körpergewicht beziehen müsse. Gegen diese Annahme haben später Benedikt und Joslin eingewendet, daß die Haut des abgemagerten Diabetikers nicht faltig sei, daß also bei der Abmagerung die Oberfläche doch kleiner werden müsse. Die zweite Möglichkeit zur Erklärung des hohen Sauerstoffverbrauchs besteht nach Magnus-Levy in dem Umstand, daß der schwere Diabetiker gewöhnlich überernährt werde. Nüchternversuche würden nicht ohne weiteres einen Schluß auf den Kalorienbedarf erlauben. Magnus-Levy nimmt an, daß der Kalorienbedarf beim Diabetiker nur so lange so niedrig sei, solange er nicht einen einigermaßen befriedigenden Gewichtsstand erreicht habe. Der von Naunyn hervorgehobene niedrige Kalorienbedarf mancher schwerer Diabetiker sei nur auf eine gewisse Periode beschränkt. Die auf ihrem Gaswechsel bisher untersuchten schweren Diabetiker hätten sich aber sicher nicht in dieser Epoche befunden.

Magnus-Levy drückt sich zum Schluß sehr vorsichtig aus. Der Sauerstoffverbrauch bei schweren nüchternen Diabetikern schein etwas erhöht zu sein, doch brauche der 24-Stundenumsatz infolge herabgesetzter körperlicher Tätigkeit nicht über den des Gesunden hinauszugehen. Wir sehen, daß dieser und der vorhin herangezogene Satz nicht recht zueinander passen. Man fühlt aus den Deduktionen Magnus-Levy's heraus, daß er selbst seine Erklärungsversuche als nicht ganz befriedigend betrachtet.

Einen neuen Impuls erfuhr die Frage durch die Untersuchungen am pankreasdiabetischen Hund. Falta, Grote und Staehelin fanden in Untersuchungen, die im Jaquet'schen Respirationsapparate durchgeführt wurden, den Umsatz des pankreasdiabetischen Hundes im Hunger bedeutend erhöht. Sie verweisen auf die Schwierigkeiten, die dadurch entstehen, daß pankreasdiabetische Hunde außerordentlich zu Eiterungen der Laparotomiewunde neigen. In einem Versuch, bei dem die Temperatur während der Versuchszeit sicher nicht gesteigert war und sich auch sonst keine Anzeichen eines infektiösen Prozesses fanden, war der Umsatz gegenüber dem vor der Operation ermittelten um ca. 42 % gesteigert. Der Quotient D:N betrug in diesem Versuch 2,8. Man konnte also in diesem Falle sicher mit einer totalen Entfernung des Pankreas rechnen. Falta, Grote und Staehelin wiesen auch darauf hin, daß bei totalem Pankreasdiabetes der Eiweißumsatz um ca. das 3—4fache des Normalen erhöht ist. Es läßt sich aber leicht berechnen, daß die Steigerung der Kalorienproduktion viel größer ist, als der spezifisch-dynamischen Wirkung des mehrzersetzten Eiweißes entspricht. Zu einem ähnlichen Resultat kam später Mohr. Die Umsatzsteigerung ist in Mohr's Versuchen allerdings nicht so bedeutend, aber auch die Steigerung der Eiweißzersetzung ist geringer und der Quotient D:N liegt tiefer, so daß wohl mit Recht geschlossen werden kann, daß bei Mohr's Tieren kein totaler Pankreasdiabetes bestanden hat. Darauf wurde später in den Arbeiten von Eppinger, Falta und Rudinger und von Falta und Whitney hingewiesen. Die Untersuchungen von Falta, Grote und Staehelin sind neuerdings von Murlin und Kramer vollinhaltlich bestätigt worden. Auch mittels direkter Kalorimetrie fanden Murlin und Kramer drei Tage nach der Herausnahme des Pankreas bei einem Quotienten D:N von 3,08 eine Steigerung der Wärmeproduktion von 42 %. Der Hund zeigte völlig normale Temperatur, der respiratorische Quotient schwankte zwischen 0,651 und 0,76.

Wir können also heute mit Sicherheit annehmen, daß beim.

pankreasdiabetischen Hund nicht nur der Eiweißumsatz sondern auch die Wärmebildung bedeutend gesteigert ist und daß sich diese Steigerung der Wärmebildung nur zum kleinen Teil aus der Steigerung des Eiweißumsatzes erklärt.

Der Nachweis einer Umsatzerhöhung beim pankreasdiabetischen Hund hat begreiflicherweise die Aufmerksamkeit auf den Umsatz beim menschlichen Diabetes zurückgeführt und eine neuerliche Aufnahme dieser Untersuchungen als wünschenswert erscheinen lassen. Anlässlich einer Studienreise in Amerika habe ich gemeinsam mit Benedikt und Joslin das Studium dieser Frage von neuem aufgenommen. Die gemeinsamen Untersuchungen wurden im Atwater-Benedikt'schen Respirationskalorimeter und zwar im sogenannten Stuhlkalorimeter durchgeführt. Bei der Besprechung der einzuschlagenden Versuchsanordnung zeigte sich eine gewisse Divergenz in den Anschauungen Benedikt's und Falta's. Während ich größeren Wert auf möglichst genaue Untersuchung eines einzelnen schwerdiabetischen Individuums unter wechselnden Bedingungen und auf den Vergleich der so gewonnenen Resultate mit denjenigen bei einem normalen Individuum von möglichst gleicher Körperbeschaffenheit legte, vertrat Benedikt die Ansicht, daß diese Frage durch möglichst zahlreiche Untersuchungen bei großen Gruppen diabetischer Individuen und durch Vergleich des so gewonnenen Mittelwertes mit dem bei normalen Individuen ermittelten zu entscheiden sei. Ich habe es für richtig gehalten, die divergierende Fragestellung hier zu detaillieren, weil ich der Ansicht bin, daß es sich hier um ein für die Lösung biologischer Probleme wichtiges Prinzip von allgemeiner Bedeutung handelt. Ich werde im Verlaufe meiner Darstellung mehrfach darauf zurückzukommen haben.

In meiner Mitteilung auf dem Kongreß für innere Medizin im Jahre 1909 formulierte ich die Frage folgendermaßen: Gibt es schwere Fälle von Diab. mell., welche trotz reichlicher Zuckerausscheidung im Hungerzustande keine Erhöhung der Wärmeproduktion zeigen?

Diese Fragestellung setzt voraus, daß die Diabetiker sich in einer Kostperiode befinden, in der sie weder mit Kohlehydraten noch mit Eiweiß überfüttert werden, da ja sonst mit der Möglichkeit gerechnet werden muß, daß die in der 14.—20. Stunde nach der letzten Nahrungsaufnahme erfolgende Zuckerausscheidung noch zu sehr unter dem Einfluß der Überfütterung steht. Denn es gelingt ja auch bei einem mittelschwer- oder leichtdiabetischen In-

dividuum leicht, durch die für ihn unzweckmäßige Überernährung so bedeutende Zuckerausscheidung zu erzielen, daß auch noch längere Zeit nach der letzten Nahrungsaufnahme ein hoher Quotient D:N resultiert und damit würde dieses für die Intensität der Erkrankung wichtige Kriterium sehr an Bedeutung verlieren. Als ein weiteres Kriterium für die Schwere ist auch der Grad der Säurebildung anzusehen. In diesem Sinne spricht außer dem Grad der Ketonurie auch eine abnorm tiefe Einstellung des R.Q.

Die Untersuchungen, die mir bei meiner Mitteilung auf dem Kongreß zu Gebote standen, sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Ruhe = Nüchtern-Versuche.

Versuchsperson	Datum	Alter	Gewicht	Länge	D : N	CO ₂ pro		O ₂ pro	R.Q.	Kal pro	
						Stunde	kg u. Min.			kg u. Min.	Stunde
Nr. I A Diab. m.	4./XI.	47	49,1	171	(4,77)—4,92 —4,71—4,15	—	3,34	4,76	0,701	—	1,39
Nr. III A	18./XI.	47	52,8	171	(4,84)—4,31 —3,0—1,74	19,37	3,06	4,34	—	66,6	1,26
Nr. VII B D. m.	9./XI.	—	60,0	173	(6,13)—4,83 —3,62—2,43	24,07	3,36	4,76	—	84,0	1,49
Nr. IX B D. m.	16./XI.	—	60,0	173	(6,24)—4,88 —3,80—2,98	22,52	3,14	4,33	—	77,8	1,30
Nr. XI C D. m.	21./III.	23	59,2	176	(2,23)—1,40 —0,76—0,29	23,93	3,40	4,76	0,722	83,17	1,45
Mittel	—	—	—	—	—	—	3,26	4,59	—	—	1,34
A. W. W.	21./III.	—	57	—	—	—	3,65	4,38	0,832	76,55	1,35
Normal	15./III.	—	57	—	—	—	3,65	4,10	0,840	76,55	1,37

Die vorhin geforderten Bedingungen sind in den Fällen A und B erfüllt. Wie aus der Tabelle hervorgeht, zeigte sich besonders in den Versuchen Nr. I, VII und IX während der ganzen Versuchszeit ein hoher Quotient D:N, der ganz besonders in Versuch I während des Hungers nur um wenig abfiel, während beim mittelschweren Diabetiker C ein rascher Abfall des Quotienten D:N bis 29 erfolgte. Die mittels direkter Kalorimetrie ermittelten Werte zeigen bei den schweren Diabetikern keinen Unterschied gegenüber denen, die bei den mittelschweren Diabetikern und dem normalen Individuum ermittelt worden sind. Der Sauerstoffverbrauch ist bei den Diabe-

tikern etwas höher, die CO_2 -Produktion etwas tiefer als bei der normalen Versuchsperson.

Auf Grund dieser Untersuchungen kam ich zu dem Schluß, daß der Ruhe-Nüchternumsatz bei schweren Diabetikern normal hoch sein kann.

In der Diskussion wies Weintraud darauf hin, daß damit noch nicht bewiesen ist, daß bei irrationeller Überernährung der Diabetiker nicht doch einen erhöhten Umsatz zeigen könne. Im Zustand irrationeller Überernährung könne man beobachten, daß schwere Diabetiker kolossale Kalorienmengen Tag für Tag zu sich nehmen und daß sie dabei doch nicht gedeihen. Wenn man den Kalorienwert des ausgeschiedenen Zuckers in Abrechnung bringt, könne die Kalorienzufuhr in solchen Fällen noch weit über dem normalen Kalorienbedarf liegen und doch könne das Körpergewicht dabei abnehmen. Weintraud betonte, daß in solchen Fällen allerdings kolossale Eiweißmengen in der Kost vorhanden zu sein pflegen und daß man daher die spezifisch-dynamische Wirkung dieser großen Eiweißmengen auf den Gesamtkraftumsatz nicht unberücksichtigt lassen dürfe. Ich werde auf diesen Punkt später ausführlich zu sprechen kommen.

Kurz nach der Mitteilung Falta's auf dem Kongreß erschienen Untersuchungen von Dubois und Veeder, die mittels eines Pettenkofer'schen Respirationsapparates an der I. Med. Klinik in Berlin angestellt worden sind. Es sind langfristige Untersuchungen bei Zimmerruhe. Die beiden Autoren kommen zum Schluß, daß der Energiebedarf bei ihrem Fall von schwerem Diab. mell. nicht erhöht ist, resp. daß die hier beobachtete geringe Erhöhung noch in die normalen Grenzen fällt. Später sind diese Versuche von Lusk und Benedikt und Joslin dahin gedeutet worden, daß doch eine geringe Erhöhung der Wärmebildung bei dem schweren Fall von Diab. mell. vorhanden gewesen ist. Bei der genauen Durchsicht dieser Versuche finde ich, daß die 3 Versuche sich schwer miteinander vergleichen lassen. Dies zeigt die folgende Tabelle:

	Gewicht	CO_2	Kal.	pro kg	CO_2 pro kg
Normaler	70,1	783,8	2295	32,7	3,95
Schwerer Diab. m.	70,4	748,8	2453	34,3	3,75
Leichter Diab. m.	68,4	778,4	2258	31,7	4,04

Kostformen. Die Untersuchungen sind mit dem Zuntz-Geppert-schen Apparat ausgeführt worden. Nach Leimdörfer zeigt die Gegenüberstellung der von ihm untersuchten Diabetiker und der normalen Individuen, die seinerzeit von Magnus-Levy und Falck untersucht worden waren, daß bei strenger Kost die Diabetiker größtenteils eine Erhöhung des Sauerstoffbedarfs aufweisen und daß an Gemüsetagen und besonders an den nachfolgenden Hafertagen der Sauerstoffbedarf auf die Norm absinkt. Leimdörfer vertritt dabei die Ansicht, daß man aus der bei seinen Diabetikern bei strenger Kost beobachteten Erhöhung des Sauerstoffbedarfes auf eine Steigerung der Wärmebildung nicht schließen darf. Denn nach seiner Ansicht leistet der aufgenommene Sauerstoff nur insoweit Arbeit, als er Zucker zu Kohlensäure verbrennt, während der für die intermediären Prozesse (Zucker-, Acetonkörperbildung aus Eiweiß und Fett usw.) verbrauchte Sauerstoff dem Kraftstoffwechsel nicht zugute kommt.

Der Mehrverbrauch von Sauerstoff bei strenger Kost würde demnach durch die Mehrbildung von Zucker- und Acetonkörpern zu erklären sein und nur ein Teil des Mehrverbrauchs wäre als sekundäre Folge der Acidose infolge Vergrößerung des Atemvolumens zu betrachten. Auch Rolly findet in Versuchen mit einem nach den Regnault-Reiset'schen Prinzip gebauten Apparate bei schweren Diabetikern den Sauerstoffbedarf bedeutend erhöht. Bemerkenswert ist, daß ein sehr schwerer Fall im Beginn der Untersuchung viel höhere Sauerstoffwerte aufwies als später, als der Kranke 6 Wochen hindurch auf eiweißarmer Kost gehalten worden war. Während im Beginn in 5 Untersuchungen zu je einer halben Stunde 6,4 ccm Sauerstoff pro kg und Minute gefunden wurden, ergaben die Untersuchungen nach 6 Wochen nur einen Wert von 4,35 ccm. Dabei hatte das Körpergewicht um 5 kg zugenommen.

Auch Grafe und Wolf machten eine ähnliche Beobachtung mit dem nach dem Regnault-Reiset'schen Prinzip gebauten Apparat der Krehl'schen Klinik. Im Beginn des Versuchs lag der Sauerstoff nach ihrer Ansicht um 10—15 % über der Norm. Nach 21 Tagen war der Sauerstoffbedarf normal. Wir können aber gegen diese Versuche ein gewisses Bedenken nicht unterdrücken.

Beide Versuche sind 14, resp. 13 1/2 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme angestellt worden. Es ist nun kaum verständlich, daß ein schwerer Fall von Diabetes nach 2 tägiger strenger Gemüsekost und 13 1/2 stündigem Hunger einen R.Q. von 0,817 auf-

Erhöhung des Sauerstoffbedarfs erzielen. Zwar sei es auffallend, daß bei experimenteller Acidose die Ketonkörperausscheidung verhältnismäßig nur gering, die Erhöhung des Sauerstoffbedarfes aber sehr bedeutend sei und daß andererseits die Diabetiker trotz schwerer Acidose verhältnismäßig nur geringe Steigerung der Wärmebildung zeigen; man müsse daher annehmen, daß bei Diabetikern allmählich eine Gewöhnung an das Gift eintrete.

Gegen die Schlußfolgerungen Benedikt's und Joslin's, soweit sie die Erhöhung der Wärmebildung beim Diabetes mellitus betreffen, hat schon Lusk im Jahre 1911 und ebenso Gigon im Jahre 1912 Bedenken erhoben, indem sie auf die Ungleichmäßigkeit des Vergleichsmaterials, nämlich der Diabetiker einerseits und der normalen Individuen andererseits hinwiesen. Benedikt und Joslin glauben in ihrer zweiten Mitteilung diesen Einwänden Lusk's Rechnung zu tragen, indem sie die Zahl der normalen Vergleichspersonen wesentlich erhöhten und eine größere Anzahl von Individuen mit niedrigem Körpergewicht in die Gruppe der normalen Individuen einstellten. In den „Erkrankungen der Blutdrüsen“ habe ich 1913 gezeigt, daß auch mit Zuziehung des neuen Materials die Schlußfolgerungen von Benedikt und Joslin nicht berechtigt sind. Der prinzipielle Fehler in den Schlußfolgerungen Benedikt's und Joslin's liegt darin, daß sie bei dem Vergleich großer Gruppen diabetischer Individuen einerseits und normaler nichtdiabetischer Individuen andererseits zu wenig die Körperbeschaffenheit des hochgradig abgemagerten schweren Diabetikers berücksichtigen. Sucht man aus den Zahlen Benedikt's und Joslin's diejenigen Individuen heraus, die annähernd gleiches Körpergewicht und gleiche Höhe haben, so läßt sich feststellen, daß bei den Diabetikern die Kohlensäureproduktion etwas erniedrigt, die Sauerstoffaufnahme etwas erhöht und daß die direkt ermittelten Werte für die Wärmeproduktion einen deutlichen Unterschied zwischen den von diesen Gesichtspunkten aus gewählten diabetischen und nichtdiabetischen Individuen nicht erkennen lassen. Auf Grund dieser kritischen Betrachtungen hielt ich an meiner seinerzeit geäußerten Ansicht fest, daß aus den bisher mittels direkter Kalorimetrie durchgeführten Untersuchungen eine Erhöhung der Wärmeproduktion bei menschlichem Diabetes nicht nachgewiesen ist.

Im Jahre 1912 erschien eine Arbeit von Leimdörfer über den respiratorischen Stoffwechsel des Diabetikers bei verschiedenen

Individuen von Benedikt und Emmes, Roth und Smith und der von Gephardt und Dubois unterschied Lusk 3 Gewichtsklassen. Es finden sich bei Individuen von

45—55 kg	ein Ruhe-Nüchtern-Umsatz von	28,2 Kal. pro kg u. Tag
55—65 „ „	„ „ „ „ „	26,2 „ „ „ „ „
65—75 „ „	„ „ „ „ „	24,4 „ „ „ „ „

Lusk berechnet nun bei den Fällen von Benedikt und Joslin die Kalorienproduktion nach der CO₂-Produktion (1 g CO₂ = 3,26 Kalorien.)

Zahl d. Diabetiker	kg	Kalorien pro kg u. Tag	Steigerung über die Norm in %
4	35—40	34,6	—
8	45—55	29,5	4,6
8	55—65	28,8	10,0
2	65—75	28,8	18,0

Die beiden Fälle zwischen 65—75 kg müssen nach Lusk mit Vorsicht aufgenommen werden, besonders da bei einem derselben nur eine Untersuchung vorliegt. Lusk kommt zum Schluß, daß im allgemeinen die Wärmeproduktion bei schweren Fällen von Diab. mell. um 5—10% (und nicht um 15%, wie Benedikt und Joslin annehmen) erhöht ist. Bei manchen Individuen könne vielleicht eine Steigerung von 15% gefunden werden. Die Vermehrung des Umsatzes bei schweren Diabetikern sei nicht proportional der Acidose, wie Benedikt und Joslin annehmen. Lusk glaubt vielmehr, daß sie auf Erhöhung des Eiweißstoffwechsels und der vermehrten Anwesenheit von Fett im Blute beruhe.

Die bisherige Schilderung ergibt, daß die Ansichten über die Frage der Umsatzsteigerung beim Diab. mell. noch nicht übereinstimmen; deshalb ist eine neuerliche Diskussion dieser Frage berechtigt. Ich fühle mich zu einer kritischen Beleuchtung des Gegenstandes deshalb noch besonders veranlaßt, weil die von mir geäußerten Anschauungen nicht jene Berücksichtigung gefunden haben, die sie meiner Ansicht nach verdienen, und weil in der großen Mehrzahl der in den 3 letzten Jahren erschienenen Publikationen (siehe auch v. Noorden) die Ansicht von Benedikt und Joslin, wie ich glaube mit Unrecht, das Übergewicht gewonnen hat.

Bei der Diskussion des in Frage stehenden Problems scheint es mir, wie schon früher erwähnt, zweckmäßig, Grundumsatz resp. Ruhenüchternumsatz und 24-Stundenumsatz voneinander zu trennen

und jeden für sich zu diskutieren. Nehmen wir einmal an, die sorgfältige Sichtung des Materials ergäbe, daß die Ruhenüchternwerte diabetischer Individuen sich von denen gleichmagerer nichtdiabetischer nicht unterscheiden, dann wäre immer noch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß sich der 24-Stundenumsatz bei beiden nicht deckt, denn der schwere Diabetiker könnte infolge seiner großen Müdigkeit, wenn wir ihn sich selbst überlassen, seine Bewegungen auf ein Mindestmaß einschränken, während es durchaus möglich ist, daß ein nichtdiabetisches, sehr mageres, aber sonst normales Individuum normale Agilität zeigt. Ferner ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß bei gleichen Ruhenüchternwerten Nahrungszufuhr den Umsatz verschieden stark anfacht. Wie schon früher angeführt wurde, geht die Vermutung namhafter Autoren, wie Weintraud und Magnus-Levy, dahin, daß bei Überernährung die Diabetiker eine größere Wärmeproduktion aufweisen als normale.

Wenden wir uns zuerst der Besprechung der Ruhenüchternwerte zu. —

II. Kapitel.

Unter welchen Bedingungen können die Ruhenüchternwerte kranker Individuen mit denen normaler Individuen verglichen werden?

Eine Untersuchung, die feststellen soll, ob die Ruhenüchternwerte eines mit einer bestimmten Krankheit behafteten Individuums von der Norm abweichen, kann nur dann Aussicht auf Erfolg haben, wenn die Versuchsbedingungen auf beiden Seiten möglichst gleichmäßig gestaltet sind. Diese Forderung nach einer sicheren Vergleichsbasis ist eigentlich selbstverständlich. Sie ist aber, wie wir sehen werden, durchaus noch nicht genügend berücksichtigt und hat zu groben Fehlern Veranlassung gegeben, weshalb mir eine ausführliche Diskussion dieser Frage berechtigt erscheint.

Eine sichere Vergleichsbasis setzt voraus:

1. gleiche Versuchsmethode,
2. sorgfältige Auswahl der zu vergleichenden Versuchspersonen.
3. gleiche Ernährungsweise.

Bei Bestimmung der Ruhenüchternwerte muß die Versuchsanordnung neben strikter Einhaltung rein technischer Vorschriften, auf die ich nicht näher eingehen will, die völlige Ausschaltung jeder willkürlichen Muskelbewegung garantieren. Dazu eignen sich nur kurzfristige, 20—30 Minuten dauernde Versuche mit dem

Zuntz-Geppert'schen Apparat oder mit dem Benedikt'schen Respirationsapparat; dazu ist ein vorzügliches Training der betr. Versuchspersonen unbedingt erforderlich. Bestimmte Fragen, wie z. B.: Ob der Umsatz im Schlaf tiefer ist als im wachen Zustand oder ob er während der Tageszeit Schwankungen zeigt, lassen sich nur mit besonders gut trainierten Versuchspersonen entscheiden. Ich verweise auf die Versuchsergebnisse von Magnus-Levy, Sonden und Tigerstedt, Johanssen u. a. In der Frage der Umsatzänderung in Krankheiten kann unter Umständen von der Einhaltung völliger Muskelruhe abgesehen werden, wofern nur die Bedingungen auf beiden Seiten gleich sind. So lassen sich z. B. die längerfristigen (4—6 Stunden dauernden) Versuche im sogenannten Bett- oder im Stuhlkalorimeter, bei denen nicht der Grundumsatz, sondern der Umsatz beim ruhigen Liegen oder Sitzen bestimmt wird, gut verwenden.

Eine ausführlichere Besprechung verlangt der 2. Punkt. Es ist einleuchtend, daß für die Frage, ob der Grundumsatz durch eine Krankheit verändert wird oder nicht, nichts gewonnen ist, wenn man den bei einem kranken Individuum ermittelten Grundumsatz einfach mit dem eines beliebigen Normalindividuums vergleicht. Da der Grundumsatz auch bei normalen Individuen unter dem Einfluß verschiedener Faktoren wie Körpergewicht, Körpergröße, Fettmasse usw. in weiten Grenzen schwankt, so kann auch die Gegenüberstellung großer Gruppen normaler und pathologischer Individuen nicht zum Ziele führen, da wir ja nicht wissen, ob die Fehler sich summieren oder ausgleichen. Man hat daher den Grundumsatz auf das kg Körpergewicht, resp. auf ein Quadratmeter Körperoberfläche reduziert und die so gewonnenen Werte als Vergleichsbasis benützt.

Die Reduktion auf das kg Körpergewicht ist besonders von Zuntz und seiner Schule angewandt und in der größeren Anzahl der Arbeiten, die sich mit dem Studium des Grundumsatzes bei Krankheiten befassen, beibehalten worden. Man hat allerdings bald eingesehen, daß ein Vergleich auf dieser Basis nicht ohne weiteres statthaft ist. Schon die Untersuchungen von Sonden und Tigerstedt und Magnus-Levy und Falck hatten gezeigt, daß bei jugendlichen Individuen der Gaswechsel pro kg Körpergewicht größer ist als bei erwachsenen Individuen und bei diesen wieder größer als bei Greisen. Dies hängt nicht allein von dem Verhältnis von Oberfläche zur Gesamtkörpermasse ab; es muß vielmehr angenommen werden, daß die Verbrennungsprozesse im jugendlichen Gewebe lebhafter verlaufen. Einen gewissen Einfluß hat auch das Geschlecht

der Versuchspersonen. Nach den Untersuchungen von Sonden und Tigerstedt und von Benedikt und seinen Mitarbeitern ist der Umsatz pro kg Körpergewicht beim weiblichen Geschlecht um ein geringes tiefer als beim männlichen. Aber selbst wenn wir die Einschränkung machen, daß wir Kinder nur mit gleichaltrigen Kindern und Greise nur mit Greisen vergleichen, ist damit noch nicht viel gewonnen, denn es zeigen sich auch im Gaswechsel erwachsener Individuen beträchtliche Unterschiede. Schon Magnus-Levy fand, daß der O_2 -Bedarf erwachsener Individuen zwischen 3,3 und 5,0 ccm pro kg Körpergewicht schwanken kann. Bei großen Menschen kann der O_2 -Bedarf nach vielen übereinstimmenden Angaben der Literatur weit unter 3,3 ccm liegen. Das sind also Unterschiede, die mehr als 100 % ausmachen.

Um uns über die Ursache dieser Unterschiede klar zu werden, möchte ich mich kurz mit der Frage befassen, welche Faktoren auf den Grundumsatz bestimmenden Einfluß ausüben. Die Konstanz der Eigenwärme des menschlichen Körpers setzt voraus, daß der beständige Abfluß von Wärme durch entsprechende Wärmebildung gedeckt wird. Bei starker Entwärmung des Körpers muß auch mehr Wärme produziert werden. Nach einer allgemein verbreiteten Ansicht erfolgt diese Mehrbildung durch infolge von Kälteschauern verstärkte Muskeltätigkeit. Ich kann es mir versagen, auf die Frage der Wärmeregulation näher einzugehen, da die uns interessierenden Untersuchungen wohl immer an bekleideten und in angemessener Umgebungstemperatur befindlichen Personen durchgeführt werden. Hingegen müssen wir auf den wichtigsten Faktor, auf das Verhältnis von Oberfläche zur Gesamtkörpermasse zu sprechen kommen. Die Wärmebildung pro kg Körpergewicht variiert bei Änderung dieses Verhältnisses. Kleine Menschen haben einen größeren Umsatz pro kg Körpergewicht als große, schwere Menschen, da bei kleinen Individuen jedes kg Körpergewicht sich in größerem Umfang an der Körperoberfläche beteiligt als bei großen (Gesetz des relativ größeren Umsatzes bei relativ größerer Oberfläche, Magnus-Levy). Ich verweise auf die bekannte Tabelle von W. Loewy, die ich in meinem Buch über die Blutdrüsenkrankungen herangezogen hatte. Die Größe der Oberfläche beeinflußt daher die Intensität der Verbrennungsprozesse in den Geweben des Körpers. Es ist ferner bekannt, daß die einzelnen Gewebe des Körpers sich in sehr verschiedener Intensität an der Wärmebildung beteiligen. Im ruhenden, nüchternen Organismus bildet das Muskel- und Drüsengewebe

und wohl auch das lymphatische Gewebe und das rote Knochenmark mehr Wärme pro kg als z. B. Fettgewebe oder die Kompakta des Knochens. Daraus muß gefolgert werden, daß bei gleicher Oberfläche der Grundumsatz je nach Beteiligung der einzelnen Gewebsarten an der Zusammensetzung des Körpers variieren muß. So konnte schon Zuntz und Schumburg, Loewy und Caspary zeigen, daß muskulöse, gut trainierte Individuen einen größeren Grundumsatz haben als muskelschwache, und Benedikt und Smith haben dies bei der Untersuchung von Athleten bestätigen können. Neben der Entwicklung des Muskelsystems werden wir auch diejenige des Knochensystems berücksichtigen müssen. Bei großen Menschen mit groben Knochen wird die Gesamtmenge der Knochenkompakta ein anderes Verhältnis zur Oberfläche und zur Gesamtmasse des Körpers zeigen wie bei kleinen zierlichen Menschen. Eine besonders wichtige Rolle spielt aber die Entwicklung des Fettpolsters, da Gewebe mit reichlich eingelagertem Fett sicher viel weniger intensiv atmen als die gleiche Gewichtsmasse fettarmen zellenreichen Gewebes.

Als ein weiterer Faktor, der auf den Grundumsatz Einfluß hat, ist die Wärmebildung von seiten jener Organe zu erwähnen, die auch im ruhenden, nüchternen Organismus eine besondere Arbeit leisten, die des Herzmuskels, der Atemmuskeln, der Blutdrüsen, der glattmuskulären Organe, Magen, Darm, Blase, Gefäße usw. Ob bei gesunden, erwachsenen Menschen ein verschiedener Tonus dieser Organe hinreicht, um einen deutlich merkbaren Unterschied im Grundumsatz zu bedingen, möchte ich vorderhand dahingestellt sein lassen. Bei gewissen Krankheiten, z. B. bei der Basedow'schen Krankheit resp. beim Myxödem wäre es nicht unmöglich.

Die beiden ersten Faktoren, nämlich Oberfläche und verschiedene Beteiligung der einzelnen Gewebsarten am Aufbau des Körpers, sind jedenfalls von großer Wichtigkeit und müssen unbedingt beim Vergleich normaler mit pathologischen Individuen berücksichtigt werden. Es ist vollkommen ungenügend, wenn man sich nur daran hält, daß kleine, leichte Menschen einen größeren Umsatz pro Kilo haben, als große, schwere, oder wenn man Gewichtsklassen als Vergleichsbasis benützt, wie Lusk dies tut. Es läßt sich leicht durch Benutzung des großen in der Literatur vorliegenden Materials zeigen, daß bei Zusammenstellung der bei gleichgroßen Menschen gewonnenen Grundumsätze die Wärmeproduktion pro kg bei abfallender Gewichtskurve ansteigt; ebenso finden sich auch bei gleichgewichtigen Menschen Unterschiede bei starken Unter-

schieden in der Körpergröße. Große, magere Menschen haben einen kleineren Umsatz pro kg als gleichgewichtige kleine und dicke Menschen, schon aus dem Grunde, weil sie eine relativ größere Oberfläche haben.

Die Reduktion der absoluten Werte des Grundumsatzes auf das kg Körpergewicht gibt daher eine ganz ungenügende Vergleichsbasis ab. Sie ist nur statthaft, wenn die beiden wichtigsten Faktoren, Körperoberfläche und Zusammensetzung des Körpers wenigstens annähernd gleich sind. Diese Forderung ist annähernd erfüllt, wenn wir nur gleich große und gleich schwere erwachsene Menschen miteinander vergleichen. (Kinder dürfen nur mit gleichaltrigen, gleich schweren und gleich großen Kindern verglichen werden, Greise nur mit Greisen.) Diese Erkenntnis ist nicht neu. Magnus-Levy, v. Bergmann, Leimdörfer haben in ihren Arbeiten mehrfach diese Anschauung vertreten, ohne sich aber selbst in allen Fällen strikt daran zu halten. Nur bei Staehelin finden wir dieses Prinzip durchwegs gewahrt. Eine allgemeine Durchführung dieses Prinzips ist aber dringend notwendig, da es für die Beurteilung des Umsatzes in Krankheiten von größter Bedeutung ist. In Krankheiten, bei denen der Grundumsatz so bedeutend von der Norm abweicht wie bei der Basedow'schen Krankheit und beim Myxödem, wird die strikte Durchführung dieser Regel an unseren bereits festgelegten Anschauungen wohl nichts mehr ändern. Bei anderen für die Stoffwechselfathologie ebenso wichtigen Fragen und speziell bei der uns hier interessierenden Frage des Grundumsatzes beim Diabetes sind aber durch Außerachtlassung dieser Regel grobe Fehler unterlaufen. Hier ist eine Revision unserer Anschauungen notwendig.

Wie steht es nun mit der Reduktion des Grundumsatzes auf das Quadratmeter Oberfläche? Eigentlich geht schon aus dem eben Gesagten hervor, daß diese für unseren speziellen Zweck der Untersuchung des Grundumsatzes in Krankheiten keine sichere Vergleichsbasis abgeben kann. Ich möchte aber auf die Frage doch noch etwas näher eingehen, da sich neuere Arbeiten mit ihr eingehend beschäftigen.

Daß auch das Alter den Grundumsatz pro qm Oberfläche modifiziert, ist bekannt. Kinder haben einen größeren Umsatz pro qm Oberfläche als Erwachsene und diese wieder einen größeren als Greise. Wie steht es nun bei den Erwachsenen? In jüngster Zeit haben sich Gephardt und Dubois bemüht, auf Grund eigener Untersuchungen und auf Grund des großen von Benedikt und

seinen Mitarbeitern beigebrachten Materiales einen Standardwert für den Grundumsatz normaler, ausgewachsener Individuen zu gewinnen. Sie selbst bestimmten sorgfältig den Grundumsatz von 7 Individuen. Von dem Benedikt'schen Material verwendeten sie 72 Fälle (nach Ausschaltung der Fälle über 50 und unter 20 Jahren und von 7 Fällen, deren Gewicht im Verhältnis zur Größe sehr bedeutend abwich). Zusammen mit ihren eigenen Fällen verwenden sie also 79 Fälle. Unter diesen waren 40, deren Grundumsatz nur um 5 % um den Mittelwert schwankte, 28, deren Grundumsatz um 5—10 % und 11, deren Grundumsatz um mehr als 10 % vom Mittelwert abwich. Daher müsse man bedenken, daß, wenn man von einem Normalwert spreche, man eine normale Variation von mindestens 10 % darunter und darüber einschließe und daß um 14 % sogar \pm 10—15 % Abweichungen vorkommen können. Auf jeden Fall könne man erst eine Abweichung von wenigstens 15 % als sichere Norm ansehen.

Die Schlußfolgerungen von Gephardt und Dubois sind unrichtig, da der Weg, auf dem sie zu einem Vergleichswert kommen wollen, ein prinzipiell falscher ist. Vor allem ist die Meeh'sche Formel zur Berechnung der Körperoberfläche unbrauchbar. Gephardt und Dubois haben selbst durch eigene sorgfältige Oberflächenmessungen festgestellt, daß die Meeh'sche Formel ungenau ist. In einem ihrer Fälle war der durch die Meeh'sche Formel erhaltene Wert um 14,3 %, in einem anderen um 7,3 %, in einem 3. um 9,3 % in einem 4. um 13,4 % zu hoch. Wir haben vorderhand gar keine Garantie dafür, daß sich bei Vornahme weiterer Untersuchungen nicht noch größere Fehler herausstellen. Die Meeh'sche Formel kann auch gar nicht richtig sein, denn als einziger variabler Faktor fungiert in ihr das Körpergewicht. Wir haben aber eben gehört, daß bei gleichgewichtigen Individuen die Körperoberfläche sich mit der Körperlänge ändert und ebenso, daß bei gleich großen Individuen die Oberfläche mit der Gewichtszunahme nicht gleichen Schritt hält. Bekanntlich nimmt die Oberfläche ab, je mehr sich der Körper der Kugelgestalt nähert. Besonders groß werden diese Fehler bei extremen Verhältnissen, also bei hochgradig abgemagerten oder bei fettsüchtigen Individuen. Schon E. Voit hat dies betont. Ferner kann die Oberfläche schon deshalb keine Vergleichsbasis abgeben, auch wenn wir eine exakte Formel zur Berechnung für die Oberfläche hätten, weil, wie vorhin schon ausgeführt wurde, die verschiedene Beteiligung der einzelnen Gewebe an der Zusammensetzung des Körpers ebenfalls ein wich-

tiger Faktor ist, der nicht vernachlässigt werden darf. Ein Standardwert würde sich daher immer nur für Klassen von annähernd gleicher Körperbeschaffenheit, d. h. gleicher Größe und gleichem Körpergewicht aufstellen lassen. Wenn wir von dieser elementaren Regel abweichen, muß das Resultat falsch werden, auch wenn die Zahl der Untersuchungen noch so groß ist.

Andererseits möchte ich mich durch den Umstand, daß in dem Verhältnis von Körperoberfläche zum Grundumsatz beträchtliche Variationen vorkommen, nicht verleiten lassen, das Rubner'sche Oberflächengesetz abzulehnen, wie Benedikt dies tut. Es ist von vornherein zu erwarten, daß ein biologisches Gesetz nicht mit mathematischer Genauigkeit stimmt. Unter einem biologischen Gesetz verstehen wir die durch zahlreiche Beobachtungen erhärtete Erfahrung, daß unter den zahlreichen Faktoren, die einen biologischen Vorgang beeinflussen, einer vorherrschend ist; daß hie und da ein anderer etwas mehr hervortritt und dadurch die Vorherrschaft des einen beeinflußt, liegt eben in der Natur des biologischen Vorgangs. Die geniale Konzeption des Oberflächengesetzes wird uns deutlich, wenn wir sehen, daß der Grundumsatz verschiedener in ihrem Körpergewicht weit voneinander abweichender Individuen derselben Tierklasse oder gar verschiedener Tierklassen bei Reduktion auf das qm Oberfläche annähernd gleich ist. Beim Menschen schätzt man den Umsatz pro qm Oberfläche auf 700—800 Kalorien, beim Hund nach Magnus-Levy und Hecker auf ca 950, beim Pferd berechnete Zuntz 800—1000 Kalorien.

Wir können also unsere Anschauung dahin zusammenfassen, daß bei voller Würdigung des Oberflächengesetzes sich ein allgemein gültiger Standardwert als Vergleichsbasis für den Grundumsatz bei pathologischen Verhältnissen nicht aufstellen läßt.

Wir müssen uns nun noch mit der Frage beschäftigen, ob es nicht möglich wäre, den Einfluß von Krankheiten auf den Grundumsatz zu studieren, wenn man ein und dasselbe Individuum im gesunden und im kranken Zustand untersucht, resp. wenn man ein Individuum im kranken Zustand untersucht und dann nach Genesung desselben die Untersuchung wiederholt. Gephard und Dubois haben diesen Weg deshalb als wenig aussichtsreich bezeichnet, weil man nur selten in die Lage kommen wird, bei ein und demselben Individuum die Untersuchung im gesunden und kranken Zustand vorzunehmen. Abgesehen davon lassen sich aber

auch prinzipielle Bedenken dagegen erheben. Wenn man heute einen hochgradig abgemagerten Typhuskranken untersucht und bei demselben Individuum die Untersuchung nach dessen nach Monaten erfolgten Genesung wiederholt, so fehlt uns vollkommen ein genauer Einblick ob sich bei diesem Individuum das Verhältnis von Muskel-Drüsensubstanz einerseits und Fettgewebe andererseits verschoben hat. Es ist eine solche Verschiebung sogar zu erwarten und man kann fast sagen, daß es nicht mehr derselbe Mensch ist, den wir dann untersuchen. Ähnliche Bedenken lassen sich auch gegen eine derartige Untersuchungsreihe bei Diabetikern erheben. Es gelingt durchaus nicht selten schwere, hochgradig abgemagerte, muskelschwache Diabetiker durch entsprechende Ernährung ganz bedeutend zu bessern. Während sie früher schwere Glykosurie und Ketonurie zeigten, können sie nach 3—4 monatlicher Behandlung zucker- und ketonfrei geworden sein, 10—15 Kilo an Gewicht gewonnen und auch ihre frühere Muskelkraft zum Teil wieder erlangt haben. Der Nachweis, daß sich bei solchen Individuen der Grundumsatz unter dem Einfluß der glücklichen Behandlung wesentlich ändert, würde aber nicht beweisen, daß der im Stadium höchst unzweckmäßiger Ernährung und hochgradiger Abmagerung beobachtete Grundumsatz krankhaft verändert gewesen ist. Für viele Fragen der Pathologie hat sich jene Methode sicher als sehr zweckmäßig erwiesen. Rasche Änderung des Grundumsatzes, wie man sie durch Schilddrüsenfütterung oder im Tierversuch durch Herausnahme des Pankreas erzielen kann, werden so in einwandfreier Weise festgestellt und dürfen mit Recht auf den therapeutischen oder operativen Eingriff resp. auf den Fortfall der Pankreasfunktion bezogen werden. Bei so bedeutenden Änderungen des Körperbestandes, wie sie eine allmählich fortschreitende Genesung oder eine langdauernde therapeutische Diätänderung mit sich bringt, scheint mir diese Methode aber unbrauchbar.

Wenn wir das Gesagte überblicken, so muß nochmals betont werden, daß der einzige gangbare Weg zur Feststellung, ob ein krankhafter Prozeß zu einer Steigerung oder einer Herabsetzung des Grundumsatzes führt, vor derhand der ist, daß man den Umsatz solcher kranker Individuen mit demjenigen gleichaltriger, gleichgewichtiger und gleichgroßer nichtkranker Individuen vergleicht. Es ist dann gleichgültig, ob man die absoluten Werte miteinander vergleicht oder ob

man sie auf das kg Körpergewicht oder auf das qm Oberfläche reduziert. Selbstverständlich ergeben sich auch dann noch Fehlerquellen, vor allem dadurch, daß auch bei gesunden Individuen gleichen Alters, gleicher Größe und gleichen Gewichtes der Grundumsatz nicht immer ganz gleich ist, teilweise bedingt durch gewisse Verschiedenheiten in der Beteiligung der Gewebe an der Zusammensetzung des Körpers, teilweise wohl auch durch Faktoren, die wir noch nicht genau überblicken. Wir dürfen daher auch dann auf kleine Ausschläge nicht allzuviel Gewicht legen. Bei großen Ausschlägen aber können wir das Resultat als gesichert betrachten.

Bei glücklicher Auswahl der Versuchspersonen kann unter diesen Umständen schon ein einziges Experiment die Entscheidung bringen. Das Resultat wird gefestigt werden, wenn es gelingt möglichst viel solcher Vergleichspaare einander gegenüber zu stellen. Von der Anwendung des Gruppensystems kann man sich nur dann, wenn es in dieser Weise durchgeführt wird, Erfolg versprechen.

Als dritten Punkt, der für eine sichere Vergleichsbasis notwendig ist, habe ich die gleiche Ernährungsweise bezeichnet. Gemeinsam mit Bernstein habe ich in dieser Zeitschrift auf Grund experimenteller Untersuchungen dargelegt, wie notwendig die Beachtung dieses Momentes ist. Wir haben uns in unseren Versuchen als Paradigmen extremer Änderung in der Ernährungsweise einerseits der strengen KH freien Kost, andererseits der reinen Amylaceen-Fettkost bedient. Ich möchte die Resultate dieser Untersuchungen, soweit sie das in Diskussion befindliche Thema berühren, folgendermaßen skizzieren.

Die übliche Verwendung der O_2 -Werte als Maß der Wärmebildung gibt zu unrichtigen Vorstellungen Anlaß, wenn die R.Q. der Vergleichspersonen stark voneinander abweichen, da das kalorische Äquivalent von 1 cm O_2 sich beträchtlich ändert, je nachdem der O_2 der Oxydation von Eiweiß und Fett oder von KH dient. In solchen Fällen kann daher nur die Berechnung der Wärmebildung einen richtigen Vergleich ermöglichen. Zur Berechnung der gebildeten Wärme bedienen wir uns des Zuntz'schen Verfahrens.

Beim Übergang von gemischter Kost zu einer strengen KH-freien Kost ändern sich die Ruhenüchternwerte normaler Individuen nicht wesentlich, wofern der Eiweißgehalt der strengen Kost in mäßigen Grenzen bleibt. Bei größerem Eiweißgehalt der-

selben tritt eine deutliche Steigerung der Ruhenüchternwerte ein. Andererseits sinken die Ruhenüchternwerte normaler Individuen beim Übergang von gemischter Kost zu eiweißarmer Amylaceen-Fettkost nicht unbedeutend ab. Auf Grund von Überlegungen, auf die ich hier nicht näher eingehen will, kamen wir zu dem Schluß, daß diese Änderung der Ruhenüchternwerte durch den verschiedenen Eiweißgehalt der Kostformen bedingt ist.

Bei normalen Individuen führt die Mast mit eiweißreicher und auch an N-freien Energieträgern reicher Kost nur dann zu einer Erhöhung der Ruhenüchternwerte, wenn die Eiweißzersetzung dadurch stark gesteigert wird. Bei vielen Individuen tritt aber unter diesen Verhältnissen eine enorme Speicherung von N ein und dann findet sich auch keine oder nur geringe Erhöhung der Ruhenüchternwerte.

Es ist einleuchtend, daß diese Momente gerade bei Diabetikern sorgfältige Berücksichtigung erfahren müssen; denn erstens werden die Diabetiker oft lange Zeit auf eiweißreicher strenger Kost gehalten, und zweitens führt eiweißreiche gemischte Kost bei Diabetikern infolge des Ausfalls der eiweißsparenden Kohlehydrate gewöhnlich nicht zur Speicherung von Stickstoff, sondern zu beträchtlicher Steigerung des Eiweißumsatzes.

(Fortsetzung folgt.)

**Aus der Medizinischen Abteilung des städtischen Krankenhauses
zu Altona.**

(Direktor früher: Prof. G. von Bergmann, Marburg.)

Über die zentrale Wirkung der Digitalis.*)

Von

Dr. Pongs,

ehem. Sekundärarzt der Abteilung. Assistent der med. Klinik Marburg.

Das Thema lautet: Über die zentrale Wirkung der Digitalis. Ich glaube aber das Verständnis zu erleichtern, wenn ich als erstes einen kurzen Überblick gebe über die Bedeutung, die dieser zentralen Quote im Rahmen der gesamten Digitaliswirkung zukommt. Kurz sei rekapituliert, was uns die Pharmakologie bisher über die Digitalis an Resultaten geschenkt hat, anschließend dann was zurzeit an klinischen Auffassungen vorliegt.

Die tierexperimentellen Ergebnisse sind auf einer Tabelle zusammengefaßt, die sich im wesentlichen an den Effekt therapeutischer Dosen hält. Die linke Hälfte der Tabelle beschäftigt sich mit dem Froschherzen. Als Wirkung ist angegeben: Tonisierung der Systole, Detonisierung der Diastole; Verlangsamung der Herzschlagfolge in regelmäßigem Rhythmus: und zwar für alle drei Voraussetzungen — ob nun der Hemmungsapparat intakt ist, ob der Vagus durchschnitten oder endlich ob die Vagusendigungen im Herzen durch Atropin gelähmt sind. Das sind also überaus klare Verhältnisse, die ich wohl noch etwas erläutern darf im Eingehen auf die Worte Tonisierung und Detonisierung.

Bekanntlich gibt es einen Herzmuskeltonus sowohl in der Systole wie in der Diastole. Geringe Digitalisdosen setzen eine Tonusminderung dergestalt, daß vor allem die diastolische Spannung verringert wird, immerhin auch die systolische; diese Wirkung

*) Nach einem Vortrag, gehalten am 25. X. 1916 im Altonaer Ärzteverein.

Digitaliswirkung mittlerer Dosen.

Frosch.		Säuger.
Tonisierung der Systole, Detonisierung der Diastole, Pulsverlangsamung.	<i>Intakter Hemmungs- apparat.</i>	Tonisierung der Systole, Detonisierung der Diastole, Pulsverlangsamung, Blutdrucksteigerung.
dasselbe.	<i>Vagusdurchschneidung.</i>	Tonisierung und Detoni- sierung, Geringe Pulsverlang- samung, Blutdrucksteigerung.
dasselbe.	<i>Atropinlähmung der Vagusendigungen.</i>	Tonisierung und Detoni- sierung, Keine Pulsverlang- samung, Blutdrucksteigerung.

kann soweit gehen, daß das Froschherz in Diastole verharret. Weit bekannter ist der entgegengesetzte Effekt, die tonisierende Wirkung großer Digitalisdosen auf das Froschherz mit ihrem Endergebnis, dem systolischen Stillstand. Was geschieht? Es wird die Kontraktionsneigung sowohl für die Diastole wie für die Systole in einem Maße vermehrt, das schließlich ein tetanischer Zustand erreicht ist. — Mittlere Digitalismengen bewirken dann, was die Tabelle als charakteristisch notiert: in der Diastole noch die spannende Wirkung kleiner Dosen, in der Systole bereits die spannende der großen. Es ist das die moderne Auffassung der Digitalismuskelwirkung, wie wir sie Schmiedeberg verdanken. Ich bitte zu beachten, daß die Pharmakologie des Froschherzens eine Pulsverlangsamung als reine Muskelwirkung kennt.

Wie steht es um das Säugerherz? Bei intaktem Nervenapparat genau die gleichen Dinge: Tonisierung der Systole, Detonisierung der Diastole; Pulsverlangsamung bei regelmäßigem Rhythmus (über die Blutdrucksteigerung nachher). Dann aber sehen wir, daß nach Vagusdurchschneidung sich der Puls viel weniger verlangsamt, ja daß Atropinvergiftung der Vagusendigungen imstande ist, jede Frequenzänderung durch Digitalis zu inhibieren. Das ist etwas Neues. Wir lernen: Tonisierung und Detonisierung mit ihren Folgen sind reine Herzmuskelwirkungen; der Frequenzeffekt dagegen setzt einen intakten Vagus voraus. Und zwar muß die Digitalis ebensowohl am Zentrum angreifen wie peripher: sonst

könnte nicht Vagusdurchschneidung einen lediglich partiellen Effekt haben.

Noch ein Wort über die Blutdruckwirkung des Säugerkreislaufs. Wir sehen, auch bei entnervten Herzen besteht sie; ich will hinzufügen, auch bei gelähmtem Vasomotorius. Sie muß also das Ergebnis sein eben jener Herzmuskelveränderung im Sinne von Spannung und Entspannung, die das Säugerherz teilt mit dem Froscherzen. In der Tat bedeutet das Wort „tonisierte“ Systole eine energischere, kürzere Blutaustreibung — bis zu besserer Bewältigung des Reservebluts. Das Wort „detonisierte“ Diastole eine stärkere Ausdehnung und damit größere Fassungskraft der Kammern: so daß aus alledem resultiert ein vermehrtes Schlagvolumen und beim Säugerkreislauf eine Blutdrucksteigerung.

Damit sind wir am Ende der hier in Betracht kommenden tiexperimentellen Ergebnisse angelangt. Als einzige zentrale Wirkung steht die Pulsverlangsamung bei regelmäßigem Rhythmus da. — Daß die Tabelle über die Diurese nichts aussagt, liegt an der Dosierungsfrage. Die Gefäßwirkung der Digitalis setzt im Tierexperiment erst bei toxischen Dosen ein.

Immerhin: was die Pharmakologie dem Kliniker als Grundtatsachen darbietet, ist so schön und exakt auseinander gelegt, wie wir es uns nur wünschen können. Kein Zweifel: wäre die Digitalis von pharmakologischer Seite in die Klinik lanciert — wie das bei neueren Medikamenten ja zu sein pflegt — der Internist wäre mit Feuereifer diesen Anregungen gefolgt. Das aber war nicht so. Die Geschichte der Digitalis ist alt und ist eine Geschichte der Indikationsstellungen gewesen, die alle Stufen bereits durchlaufen hatte, als die pharmakologische Aufklärung kam. Von Withering gegen Wassersucht bei Herzschwäche eingeführt; sehr bald als Herzberuhigungsmittel angesehen, dann als Beruhigungsmittel schlechthin für alle Krankheiten die der Kalmierung bedurften; dann endlich wieder als das Herztonikum Withering's anerkannt —: so war die Droge dem Kliniker in ihrer Wirkung auf das kranke Herz etwas klar umschriebenes geworden; und die pharmakologischen Ergebnisse bedeuteten ihm weniger den Anreiz zu neuer Forschung als eine dankenswerte Erklärung für das, was als Erfahrungsmaterial bereits am Krankenbett gewonnen war. Die wundervolle Hebung der Herzkraft bei schon versagendem Muskel — jetzt sah man sie klar als Folge muskulärer Spannungsänderungen. Wie verblüffend hatte nicht in gewissen Fällen die Verlangsamung eingesetzt schon nach geringen Dosen: sie mußte Vaguswirkung sein.

Auch die Blutdrucksteigerung glaubte man anfangs zu sehen. Und so war die Einigkeit hergestellt. Daß die Diurese so schnell sich hob — nun das war Wirkung auf die kranke Niere, teils direkt als Gefäßwirkung teils mittelbar vom Herzen aus. — Jahrzehnte gingen hin ehe diese schöne Übereinstimmung ins Wanken kam. Es häuften sich Angaben, daß Blutdrucksteigerung nach Digitalis etwas überaus seltenes sei. Und wie ein Paradoxon fast wirkt die junge Entdeckung des Vorhofsfimmern und durch diese die späte Belehrung, daß unsere schönsten Verlangsamungserfolge nach Digitalis mit zentraler Vaguswirkung recht wenig zu tun haben.

Aus diesen geschichtlichen Verhältnissen allein erklärt es sich, warum über die zentrale Digitaliswirkung relativ wenig Literatur vorliegt und auch jetzt noch die Angaben einander so widersprechen. Die wichtigste Veröffentlichung stammt von Wenckebach aus dem Jahre 1910 (British Medical Journal: On the effects of Digitalis on human heart), also aus einer Zeit, in der die Vermutung des Vorhofsfimmerns schon ausgesprochen war und in der Mackenzie die besonders prompte Wirkung der Digitalis auf die Arrhythmia perpetua schon nachgewiesen hatte. Ich zitiere Wenckebach im wesentlichen nach seiner letzten ausführlicheren Stellungnahme in dem 1914 erschienenen Arrhythmiebuch. Er nimmt mit Pick eine spezifische zentrale Wirkung an und entfernt sich damit schon im Theoretischen von der Pharmakologie, insbesondere von der Auffassung Schmiedeberg's, der die Blutdrucksteigerung als das auslösende bei der Vaguswirkung ansah. Aber auch im rein Tatsächlichen. Dieser spezifische Digitalispuls wird von ihm geschildert als ein unregelmäßiger, langsamer Puls, dergestalt, daß eine schon bestehende Sinus-Irregularität noch stärker wird, ein regelmäßiger Herzschlag in die Unregelmäßigkeit hineingerät. Die auftretende Irregularität wird als „nicht regelmäßig periodisch“ und „nicht von der Atmung abhängig“ gekennzeichnet. Diese Beobachtungen sind am kranken Herzen gemacht, ein Vergleich klinischer Bedingungen mit der experimentellen Pharmakologie scheint dem Autor bedenklich. (We know how questionable it is, to apply experimental results to clinical conditions and how the action of a drug on a normal heart may widely differ from its effect on a diseased heart). — Den Boden wirklich pharmakologischer Studien am normalen Herzen betritt erst Fraenkel. Er findet in der Tat nach intravenöser Strophantininjektion Pulsverlangsamung unter Bestehenbleiben eines regelmäßigen Rhythmus. Im Gegensatz also zu Wenckebach's Befunden; ein noch

schrofferer Gegensatz aber klafft zwischen Fraenkel und einem dritten Kliniker, der sich mit der pulsverlangsamenden Wirkung der Digitalis befaßt, Edens. In dem eben erschienenen Digitalisbuch von Edens heißt es, „daß bei Menschen mit regelmäßiger Herztätigkeit Digitalis nur dann eine Pulsverlangsamung macht, wenn gleichzeitig Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz gegeben ist!“ Die Ursache dieser Verlangsamung (schon nach sehr kleinen Digitalisgaben) wird gesucht im peripherischen Vagus.

Lohnt es sich also schon um dieser Widersprüche willen in den Aussagen über unser wichtigstes Herzmedikament, das Studium der zentralen Digitaliswirkung erneut aufzunehmen, so wird das rein theoretische Interesse an klinischer Pharmakologie den Vorsatz schärfen. Es widerstrebt physiologischem Denken, anzunehmen, daß das Ergebnis eines der wichtigsten pharmakologischen Warmblüterexperimente, beim normalen Menschenherzen kein Analogon haben sollte; widerstrebt um so mehr, als ja doch unsere Dosierung durchaus eingestellt ist auf ein zentrales Symptom: die Nausea, das Erbrechen — ein Symptom das nach intravenöser Darreichung und rektal auftritt und nicht nur bei oraler Applikation. Schon Withering richtet sich nach diesen Symptomen, und nach ihm die englische Schule bis auf Mackenzie; von den zitierten Autoren der jüngsten Zeit betont Edens mit Nachdruck dieses Dosierungsmaß. Mag auch beim Tierexperiment die Nausea nicht beobachtet werden: sie liegt als Kopfmärkrezsymptom zum wenigsten auf dem gleichen Wege wie die zentrale Vagusreizung und bestärkt in der Vermutung, daß Vagusreizung stets daneben bestehe, wenn auch vielleicht nicht immer bis zur Verlangsamung sich auswirkend, also nur in Latenz verharrend. So soll sich die folgende Darstellung nicht allein mit der manifesten Vagusreizung befassen, also nicht lediglich Pulsfrequenz und auftretende Verlangsamungstypen registrieren, sondern auch nach latenten Reizzuständen suchen: ob wir nicht doch in jedem Einzelfall — beim hypertrophischen wie beim nicht hypertrophischen Herzen, beim kompensierten wie beim dekompenzierten — etwas wie zentrale Digitaliswirkung nachweisen können. Das setzt voraus freilich eine minutiöse Prüfungsmöglichkeit des gesamten Vagusapparates, die auch zwischen peripherer und zentraler Beeinflussung zu differenzieren vermag. Der Schilderung geeigneter Prüfungsarten gelten die zunächst folgenden Ausführungen.

Eine derartige feine Methode der Kopfmärkprüfung stellt der Tiefatmungsversuch in seinen beiden Formen dar, über dessen Wir-

kungsweise ich Wiesbaden 1914 (Deutscher Congr. f. innere Medizin) kurz berichtet habe, ausführlicher in einer bei Springer erscheinenden Monographie. Es ist darnach geeignet zur Prüfung auf die Qualität des Vaguszentrums schon der einfache maximale Atemzug, eingeschaltet in die Folge oberflächlicher Respirationen, und sein Frequenzergebnis: die inspiratorische Pulsbeschleunigung und expiratorische Verlangsamung (Maximale Atemschwankung = MA). Berichtigend, ergänzend wirkt eine zweite Anordnung bestehend in maximaler Inspiration und Anhalten des Atems bis zu 18 Sekunden (Dauerinspiriumsversuch = D.I.-versuch). Was uns an diesem 2. Versuch interessiert, ist nur ein erster Anteil der Frequenzbeeinflussung: diejenige Pulsbeschleunigung resp. Verlangsamung, die reflektorisch vom Lungenvagus ausgelöst und über Atem- und Vaguszentrum dem Herzen zugeleitet wird (primäre Reaktion, primäre Vagusempfindlichkeit). Eine Komplikation des Lungenvagusausschlags — der auch die maximale Atemschwankung beherrscht — mit Einflüssen vom Vasomotorenzentrum her kann während des Dauerinspiriums auftreten, macht sich aber nur selten störend fühlbar. — Hier wie dort, bei der maximalen Atemschwankung wie beim Dauerinspiriumsversuch genügt zur Angabe des Empfindlichkeitsgrades das Registrieren des schnellsten und langsamsten Pulses, in Umrechnung der sphygmographisch festgehaltenen Pulslängen¹⁾ auf Minutenfrequenz: die Subtraktion der Minutenfrequenzen gibt die Ausschlagsgröße. Die Ausgangspulse werden in minutenlanger Schreibung bei Ruhe gewonnen und in $\frac{1}{10}$ Minutenwerten (mit 10 multipliziert; im Text $\frac{1}{10}$ M.F.) wiedergegeben, bei unregelmäßigem Ruhepuls wohl auch durch ein längeres Aneinanderreihen von Einzelpulsumrechnungen. Hier ein Beispiel:

D.I. 47: 33,3 = 13,7 Ausgangsfrequenz 40.

M.A. 50: 33,3 = 16,6.

Beispiel dieses D.I. mit seinem unregelmäßigen Ausgangspuls in Einzelschlagfrequenz; vorher 41,7, 44,8 (Insp.), 39, 42,4 (Insp.), 42, 42,9 (Insp.), 42,9, 42,9 (Insp.).

Inspirationsakt: 43,4, 47, 45,5.

Dauerinspirium 12 Sekunden lang: 35, 33,7 33, 34,9, 36,6, 34,9, 35,1.

1) Es wurden mit dem Mackenzie'schen Polygraphen Kurven geschrieben bis zu mehreren Meter Länge und jeder einzelne Puls genau gemessen.

Ausatmung und Nachwirkung: 42,2, 43,4, 43,4, 39,2.

Es ist nicht zu verkennen, daß diese vereinfachte Wiedergabe der vagischen Empfindlichkeit in nur 2 Zahlen die vielen Variationen unterschlägt, die jedem geläufig sind, der einmal von Krankenbett zu Krankenbett die geschilderten Prüfungen ausführen läßt. Ich habe die Fülle der möglichen Pulsbilder in der ausführlichen Publikation graphisch zur Anschauung gebracht und darf wohl darauf verweisen; zugleich auch auf die dort gegebene Begründung dieser zahlenmäßigen Vereinfachung. Der Gesamtausschlag sowohl der maximalen Atemschwankung wie des D.I.-Versuchs als ganzes genommen stellt eine Einheit dar dergestalt, daß sich unter gewissen Voraussetzungen ein Beschleunigungstypus (vorherrschende inspiratorische Beschleunigung mit nur geringer Verlangsamung) bei gleichbleibender Ausschlagsgröße in einen Verlangsamungstypus (geringe Beschleunigung und starke Verlangsamung) umformen läßt: daher die Berechtigung, sich auf die Differenz der Werte zu beschränken. Formdifferenzen anderer Art aber — größere Beweglichkeit oder Trägheit in den Übergängen zur Beschleunigung oder Verlangsamung — pflegen durch die Gegenüberstellung von D.I.-Versuch und M.A. genügend charakterisiert zu sein: bei beweglichem Herzen gleich großer Ausschlag oder Überwiegen des M.A.-Ausschlags; bei träger Reaktion Verschiebung zuungunsten des M.A. Es genügt letzten Endes also Angabe des größten Ausschlags, also nur einer einzigen Zahl.

Wesentlicher sind andere Gesetzmäßigkeiten der Tiefatmungsausschläge, die sie für unsere Zwecke geeignet machen. Einmal die Konstanz der Ausschlagsgröße von Tag zu Tag beim gleichen Individuum, falls nicht gerade zentrale Veränderungen im Spiele sind. Zum zweiten die Unabhängigkeit der Ausschlagsgröße von der Höhe des Pulsniveaus bei Voraussetzung eines vergleichbaren Ruhezustandes: der gleiche Wert heute bei 80, morgen bei 60 Ruhepulsen. Als drittes Moment ist anzuführen: die Schwankungen von Mensch zu Mensch sind nicht so hochgradig, daß sie von vornherein den Vergleich unmöglich machen. Viel mehr ordnen sich die Ausschlagswerte in eine Altersskala ein, deren maximale Maximalzahlen 40–60 des Pubertätsalters in grader Linie abfallen auf 0–20 Ausschlagsbreite vom 50. Jahr ab. Praktisch spielt diese Altersskala auch darin eine Rolle für unsere Betrachtungen, weil einer Steigerung der Ausschlagsgröße immerhin gewisse absolute Grenzen gesetzt sind; so daß die prozentuale Zunahme der Ausschläge also nur im Alter eine erhebliche sein kann. — Und endlich

ein letztes: Herzschwächen, Fieber, Bewegungstachykardie und gewisse andere Tachykardien sind imstande die Ausschläge zu unterdrücken nicht nur den M.A.-Ausschlag, sondern auch — wenn auch seltener den D.I.-Ausschlag.

Soviel über Voraussetzungen und Methodik der Tiefatmungsversuche. Daß es sich hier in der Tat um eine qualitative Prüfung des Vaguszentrums in dem postulierten Sinne handelt, glaube ich in der ausführlichen Abhandlung bewiesen zu haben; auch nur einen Überblick über das Beweismaterial zu geben, muß ich mir hier versagen. Um so wertvoller ist die Möglichkeit einer objektiven Kontrolle der Ergebnisse, von der in den nachfolgenden Krankengeschichten gelegentlich Gebrauch gemacht ist.

Eine erste Kontrollprobe bietet sich dar in der Benutzung des Atropins und seiner zentralen Reizwirkung, die bekanntlich bei subkutaner Injektion von 0,5 bis 1,5 mg in den ersten 10 bis 20 Minuten Verlangsamung macht; ein gereiztes Zentrum wird anders reagieren als ein vorher unbeeinflusstes. — Auch darum erweist sich die Anwendung des Atropins dankbar, als eine Atropinreizung des Vaguszentrums an sich schon die respiratorische Empfindlichkeit steigert, so daß also eine Summierung beider Einwirkungen das allerfeinste Reagens bildet auf zentrale Veränderungen. Der Angriffspunkt des Atropins ist ja in diesem Stadium im wesentlichen zentral. Immerhin: eine leichte Reizung auch der Vagusendigungen im Herzen wäre möglich.

Darum die zweite Kontrollprobe des Vagusdruckversuchs, der im Protokoll des ersten besonders ausführlich geschilderten Digitalisversuchs herangezogen ist. Man darf beim Vagusdruck wohl über die Möglichkeit hinwegsehen, daß die Reizung auch zentripetale Fasern packen und sich also mit zentraler Empfindlichkeit beladen kann. An Literatur über Vagusdruckversuch und Digitalis liegen bisher nur Angaben Wenckebach's vor. Wenckebach fand ein Schwinden starker Ausschläge — die ihm ein schlechtes Prognostikum kranker Herzen sind — unter Digitaliswirkung.

Ich fasse das Ergebnis der bisherigen Erörterung kurz zusammen! Einerster Teil der Einleitung mündet aus in die Fragestellung: gibt es nicht in jedem Falle einer Digitalisierung bis zur Nausea auch bei Menschen eine zentrale Vagusreizung — wenn nicht manifest in Pulsverlangsamung sich äußernd, so doch latent, hervorzulocken durch eine zentral angreifende Prüfungsmethode? Der zweite Teil der Einleitung bespricht

eine geeignete Prüfungsart: den Tiefatmungsversuch in zwei Anwendungsweisen, zu kontrollieren durch das Atropinreizstadium und den Vagusdruckversuch. — Nachholen will ich hier, daß für die Wiedergabe manifester Frequenzbeeinflussung: der auftretenden Sinusverlangsamung und Sinusarrhythmie (von Vorhofsflimmern an anderer Stelle) die gleiche Methode der Umrechnung beliebiger Pulsstrecken auf Minutenfrequenz statthaben soll, wie sie für den Tiefatmungsversuch geschildert war. Der Durchschnittspuls wird gegeben als Aneinanderreihung von $\frac{1}{10}$ Minutenwerten ($\frac{1}{10}$ M.F.), multipliziert mit 10; feinste Schwankungen des Sinusrhythmus erfordern Umrechnungen und Aneinanderreihen der Einzelpulsängen. Der Einfluß oberflächlicher Atmung auf diese Frequenzbildung ist zu ersehen aus dem eingeklammerten „Insp.“ auf der Höhe der jeweiligen Inspirationen.

Nun zu den Beispielfällen selbst. Ich beschränke mich in der Auswahl meines Materials auf wenige charakteristische Fälle, die sämtliche Möglichkeiten wiedergeben, die ich bisher auftreten sah. Eine erste Gruppe besteht aus nicht vergrößerten, leistungsfähigen Herzen in 3 Altersstufen (80, 58, 31); die zweite Gruppe aus einem hypertrophischen, dekompensierten Herzen, der Aorteninsuffizienz eines Mannes von 54 Jahren. Zu diesem letzten Fall ist zu sagen, daß Herzen an der Grenze der Kompensation, erst recht schwer dekompensierte Herzen vom untersuchungstechnischen Standpunkt aus vor der ersten Gruppe zurückstehen müssen, weil sie einen sauberen Vergleich von digitalisfreien Zeiten mit der Digitalisperiode selbst nicht erlauben. Nicht nur daß die respiratorischen Prüfungen von vornherein normale Atmung zur Voraussetzung haben — Dyspnoe, Stauungsbronchitis mit Hustenreiz schließen den Tiefatmungsversuch aus —; sondern es mischt sich überdies die Ausschlagsbeeinträchtigung störend ein, die ein Dekompensationszustand mit sich bringen kann. Das war in der Einleitung angedeutet worden und wird im Fall Hein veranschaulicht.

Die Protokolle der 4 Fälle sind in abgekürzter Form tabellarisch wiedergegeben: ein ausführlicher Bericht findet sich in der Monographie, die bei Springer erscheint. Die Rubriken verzeichnen die Medikation; von klinischen Angaben eventuell eine Notiz über den Krankheitszustand, Harnmenge, Blutdruck; und gehen dann auf Frequenzverhalten und respiratorische Prüfung ein. Neben der Frequenzhöhe steht bei Spontanwellungen die Größe der Exkursionen (nach dem geschilderten Prinzip); die Tiefatmungsempfindlichkeit

(T.E.) ist angegeben als Ausschlag des Dauerinspiriumsversuchs (D.I.) und der maximalen Atemschwankung: (M.A.) in den größten Zahlen, die jeweils an den Untersuchungstagen gewonnen wurden.

Das Digitalispräparat, das zur Anwendung kam, mußte ein absolut konstantes sein. Ich habe Digifolin gewählt — nicht weil ich über die besondere Vorzüglichkeit im Vergleich mit anderen Präparaten etwas aussagen wollte: ein anderes reines ausgewertetes Präparat wie etwa Digipurat würde natürlich die gleichen Resultate bringen. Die Darreichung bestand in täglichen energischen Gaben von 5 mal 2 ccm per os = 1 g Folia digitalis titrata; solange hintereinander bis Nausea erreicht war oder bis etwa Extrasystolie weitere Medikation ausschloß.

Fall 1. Schulz.

80 jähriger, schwächlich gebauter Schneider mit normalem Organbefund. Auch das Herz scheinbar völlig intakt: normale Größe, reine Töne. Blutdruck 80:120. Mäßige periphere Sklerose. Pulzfrequenz in den Wochen vor und nach den beiden Digitaliskuren zwischen 70 und 80 gelegen.

Kurz ein orientierendes Wort über die Vorgeschichte. Patient kommt am 29. III. nach einem Schwindelanfall ins Krankenhaus. Mangels anderer Anhaltspunkte Annahme einer Vertigo Arteriosclerotica, bis dann am Nachmittag die Pulsfrequenz auf 20 sinkt für 8 Tage die Ventrikelschläge langsam bleiben. Die Kurvenschreibung erlaubt die Diagnose: Anfall von komplettem Herzblock. Nach einer Woche Ansteigen der Frequenz auf 70—80 und normale A-C-Intervalle.

War wirklich die Läsion des His'schen Bündels (wohl die Folge einer Blutung) völlig ausgeheilt? Das sollte die erste Digitalismedikation klären. In der Tat lösen während der ersten Kur Tiefatmungsversuche noch partiellen Herzblock aus: die zweite Kur findet dagegen, wie es scheint, eine restitutio ad integrum.

Auf die erste Digitalisperiode ist später eingegangen. Für das Verstehen der zentralen Digitaliswirkung ist der methodisch angelegte zweite Versuch zunächst übersichtlicher, auch darum, weil der schon etwas demente alte Herr die Respirationsversuche inzwischen gleichmäßiger auszuführen gelernt hatte. Ich gehe gleich zur Besprechung der Tabellen über. —

Unsere Betrachtung geht aus von den digitalisfreien Zeiten, also von dem Zustand vor Digitalis und nach Ausklingen der Wirkung. Einen derartigen Zustand finden wir auf der Tabelle in den Tagen vom 14.—16. Mai einerseits, vom 1. Juni ab andererseits vertreten. Die Tabelle spricht sich aus über eine regelmäßige Ausgangsfrequenz zwischen 70 und 80; über den Tiefatmungsausschlag in D.I. und M.A. — es sind niedrige Werte zwischen 10 und 15 —; über den Vagusdruckversuch, der vor und nach der Kur geringe Verlangsamungen macht, und über das Atropin. 1 mg Atropin verlangsamt im Reizstadium um ein geringes, die respira-

torische Empfindlichkeit ist am 3. Juni 10 Minuten post injectionem leicht erhöht.

Erste Digitalisperiode.

Medikation	Vagusdruck- effekt	Frequenz- verhalten	D.I.-Ver- such
5 mal 2 ccm Dig.		76 regelmäßig	
"			
"			
		50 30	19 Block
	V. 33.	71 29	31 "
1 mg Atropin	" 4,5	66 regelmäßig	23 "
"	" 27	60 "	19 "
		72 "	

Atropinwirkung.

	22. 4. Frequenz	D.I.-V.	23. 4. Frequenz	D.I.	Vagus- druck
vor 1 mg Atropin	66 regelm.	23 Block	60 regelm.	19 B.	27
2—4 Min. nach Atr.	55 18				
5 " " "	52 regelm.	24 "	50 "	27 "	1
10 " " "	60 "	11 "	64 "	19 "	2,5

Zweite Digitalisperiode.

Medikation	Vagusdruck- effekt	Frequenz	T.E.	
			D.I.	M.A.
1 mg Atropin	14. 5. V. 8	72 regelmäßig	12	8,5
2 ccm Dig. intrav. u.	16. " 6	81 "	12	4
5 mal 2 ccm per os	18. " "			
5 mal 2 ccm per os	19. " 17	60 gel. 32	28,5	27
	20. " "	45 " 22	28,3	21
vor 2 ccm intrav.	23. 8 am	50 " 18	30	22,5
2 St. nach "				
5 mal 2 ccm per os	23. 10 am	40 puls. resp. b.o.A.	17,8	20
2 mal 2 ccm "	24.	40 "	18	12,5
	25.	40 "	11,8	5,5
	26.	37,5 "	14	8,5
	27.	42 "	17,5	11
	28.	45 "	18	15
	30.	66 regelmäßig	30	10,5
	31.	63 "	35,3	15
	1.	67,5 "	24	8
	2.	72 "	12	11,5
1 mg Atropin	3. V. 2	72 "	15	6

Atropinwirkung.

	16. V.			3. VI.			
	Frequenz	D.I.	M.A.	Vagusdr.	Frequ.	D.I.	M.A.
Vor 1 mg Atropin	81	6,5	4	6	72	14,8	6
nach 5 Minuten	78	12	4		72	9	9
" 10 "	78	9,5	7		71	18	9
" 15 "	75	10	0	6	78		5
" 20 "	82,5	8	0		84	4	5

Nun zur Wirkung der Digitalis selbst. Sie geht zurück auf Digitalisgaben am 18. und 19. bis zur Nausea, verstärkt durch aufgepflanzte Gaben am 23. und 24., wiederum bis zur Nausea.

I. Stadium: Initiale Reizung (Dauer vom 19.—23. 8 Uhr morgens).

Die ersten Dosen haben auf die Pulsfrequenz den Einfluß einer mäßigen Verlangsamung (60, 45, 50) und zeitweiligen Irregularisierung mit Wellenexkursionen von 32 am 19., 22 am 20., 18 am 23. Was sind das für Wellenbewegungen? Ich erinnere an die Charakterisierung Wenckebach's, daß die nach Digitalis auftretenden Irregularitäten nicht regelmäßig periodisch und nicht von der Atmung abhängig sein sollen. Wie steht es damit? — Nun, in der Tat sind die Wellungen eigensinnigen Charakters. Ich lasse einige Beispiele in Einzelpulsfrequenzen folgen, von denen das vom 20. zugleich eine Dauerinspirationwirkung schildert.

19. V. 61,9 (Insp.), 58,2, 58,8, 59,4 (Insp.), 58,8, 58,2, 61,2 (Insp.), 59,4, 58,2, 60, 69 (Insp.), 42,4, 49,2, 53,6 (Insp.), 74, 45,1, 51,7 (Insp.), 66,7, 61,2, 58,2 (Insp.), 61,2, 60, 61,2, 63,2 (Insp.)... also neben puls. resp. b.o.A. gelegentlich Unregelmäßigkeiten anderer Bedingtheit.

20. V.: 59,4 (Insp.), 57, 43,4, 47 (Insp.), 45,5, 46,2 (Insp.), 58,8, 53,6, 50 (Insp.), 52,6, 53,6, 58,8 (Insp.), 54,5.

Inspirationsakt: 57, 69, 56,1.

Dauerinspiration 12 Sekunden: 40,8, 40, 41,7, 42,2, 41,1, 42, 50, 42,4.

Ausatmungen usw.: 46,2, 47, 50,8, 68,2, 70,8.... — also das Gleiche wie oben.

23. V. 8 Uhr. Diesmal großzügiger Wellen: 61,2, 59, 56,6 (Insp.), 56,1, 40,5, 43,4 (Insp.), 44,4, 44,8, 48,5 (Insp.) 43,4, 47,6 (Insp.), 46,2, 46,9, 49 (Insp.), 45,2, 48 (Insp.), 42,4, 45,5, 46,2 (Insp.), 46,2, 49,6 (Insp.), 49, 47, 49 (Insp.), 47, 49 (Insp.), 45,, 46,9 53 (Insp.), 53,6, 62, 61,2 (Insp.), 62,5, 53,1, 43,4, 53,6 (Insp.), 47.....

Das atypische, nicht regelmäßig periodische der groben Wellen ist also zuzugeben; nicht aber Unabhängigkeit von der oberflächlichen Atmung: ein Pulsus respiratorius b.o.A. ist unverkennbar.

Das wird verständlich, wenn wir uns für diese erste Phase die respiratorische Empfindlichkeit bei der quantitativen Prüfung des Tiefatmungsausschlags ansehen: sowohl in D.I. wie M.A. eine hochgradige Steigerung. Ich habe vorhin bei Charakterisierung der Wellung am 20. gleich den D.I.-Versuch angeschlossen, der diesen energischen Ausschlag zur Genüge illustriert, und zugleich zeigt, daß das Dauerinspiration jene

atypischen Wellen souverän unterbricht, wenn auch während des Anhaltens ein leichtes Wogen auftaucht.

Noch ein Wort über den Vagusdruckversuch in diesem Stadium. Er ist ausgeführt an allen 3 Tagen und liefert am 19., also ganz bei Beginn der Digitaliswirkung, die kräftige Senkung von 60 auf 43, abklingend in $\frac{1}{4}$ Minute (s. u.). Verglichen mit der Senkung eines D.J. am gleichen Tag auf 40 für 4,5 Schläge ist das freilich nicht viel.

Atropin ist in dieser Phase nicht gegeben.

II. Stadium: Höhepunkt der Reizung (vom 23. bis 28. inkl.). — Am 23. früh schien die Digitaliswirkung schon im Abklingen. Ich wollte feststellen, wie der höchste Grad der Reizung aussehe und gab weiter Digitalis bis zur Nausea; erst eine intravenöse Gabe von 2 ccm, dann per os 5 mal 2 ccm am gleichen Tag, am nächsten 2 mal 2 ccm. Schon 2 Stunden nach der intravenösen Injektion war der Effekt da: die Frequenz sank auf 40 Schläge, der Rhythmus war nahezu regelmäßig — nur von einem Pulsus resp. b.o.A. in leichter Bewegung gehalten.

Die Tiefatmungsausschläge in diesen 6 Tagen sind wieder geringer. An den mittleren Tagen, dem 25. und 26., ist der niedrigste Wert erreicht. Hier wieder ein Beispiel in Einzelschlagfrequenz, das zum Vergleich mit dem Vagusdruckversuch dienen soll.

Vorher: 40,8, 44,4 (Insp.), 42,2, 42,9 (Insp.) 41,1, 42,9 (Insp.) 42,2, 39,5 (Insp.) 40,5, 42, 44,8 (Insp.) 42,4, 42,4 (Insp.) 41,7, 42,9, 43,8 (Insp.) 42,9, 43,8 (Insp.).

Inspirationsakt: 43,8, 52.

Dauerinspiration 15 Sekunden: 34,5, 35,3, 35,5, 34,7, 34,3, 36,4, 37,5, 37,5, 37,9.

Ausatmungen usw.: 40,8, 42,9, 42,2, 42,9, 43,8, 50,8, 58,2 . . .

Der Vagusdruckversuch ist in dieser Phase gleichfalls am 27. ausgeführt. Ein erstes Mal überhaupt kein Effekt, ein zweites Mal bei Druck 9 Sekunden lang folgende minimale Senkung in nur einem Schlag. Vorher . . . 42,9, 36,1, 39, 42,2, 42 . . ., 42,4, 42,9, 40,3 41,7, 43,4. Vagusdruck: 9 Sek. 43,4, 43,8, 42,2, 36,8, 41,7, 42,4. Der Ausschlag ist also nicht größer als eine Spontansenkung vorher.

1 mg Atropin, am 24. gegeben, bringt ein weiteres Absinken der Frequenz auch nicht zuwege. Doch geht im D.J. 10 Minuten nach Injektion die Frequenz auf 33 herunter.

III. Stadium: Abklingende Wirkung (am 30. beginnend, am 1. Juni beendet).

Die Pulzfrequenz ist wieder in die Höhe geklettert auf eine mittlere Lage. Der jetzt völlig regelmäßige Puls läßt die atypische Wellung und den Puls. resp. b.o.A. vermissen, die im Stadium I bei gleich hohem Frequenzstand zur Beobachtung kamen.

Aber die Tiefatmungsempfindlichkeit ist jetzt für den D.J.-Versuch wieder genau so groß wie im Initialstadium: Werte von 30, 35, 24.

Der Vagusdruckversuch fällt negativ aus.

Die hier geschilderte Wirkung könnte von Zufälligkeiten diktiert sein, speziell da, wo es sich wie beim Vagusdruckeffekt vom 19. V. um nur einmalig beobachtete Dinge handelt. Ich ziehe darum den bisher ver-

nachlässigten ersten Digitalisversuch zur Kontrolle heran, bei dem — unter Fehlen des höchsten Reizgrades — das Stadium III sich gleich an Stadium I anschließt. Auf der Tabelle finden wir die leichten Verlangsamungsgrade verzeichnet, am 20. und 21. IV. kräftige Spontanwellen; vom 20. bis 23. starke Tiefatmungsausschläge. Sie zeigen nicht die gleiche Konstanz wie beim zweiten Digitalisversuch in den entsprechenden Phasen; wie gesagt: Pat. mußte erst an exakte Ausführung der Atmungsversuche gewöhnt werden. — Daß durch Tiefatmung in diesen Tagen partieller Herzblock ausgelöst wurde, war vorhin schon erwähnt. Die angegebenen Ausschläge beziehen sich natürlich auf Vorhofsverlangsamung.

Wichtiger ist die Bestätigung des Vagusdruckbefundes. Am 21. und 23. eklatante Verlangsamung, sogar viel stärker als am 19. V. Auf der Höhe der Atropinverlangsamung am 23. IV. bleibt dieser Vagusdruckeffekt aus.

Die Verlangsamung am 21. zieht sich so lange hin, daß sich sogar eine Angabe in $\frac{1}{10}$ -Minutenwerten lohnt: vorher . . . 70, 70.

6 Sekunden Vagusdruck: 41,5.

Nachwirkung: 44, 45, 45, 45,5, 46, 47, 47,5, 47,2, 48, 48,5, 49,2, 51,5, 67, 68,5. — Also Verlangsamung auf $1\frac{1}{4}$ Minute Dauer. Am 23. vor Atropin Verlangsamung kürzer dauernd, immerhin auf $\frac{1}{4}$ Minute. Ich gebe hier die Einzelschlagfrequenzen wieder.

Vorher: 63,2, 63,2, 60, 62,5, 61,2, 62,5, 63,5.

Vagusdruck 6 Sekunden lang: 58,8, 35,3, 36,6, 40 (kein Herzblock).

Nachwirkung: 39,2, 42, 42, 42,8, 45,1 (Insp.) 42, 46,2 (Insp.) 43,4, 47 (Insp.) 43,4, 46,2, 50 (Insp.) 48,8, 61,2, 63,1 (Insp.) 65,2, 65,2

10 Minuten später: bei Ausgangsfrequenz 50 versagt der 3 mal wiederholte Vagusdruck völlig.

Zum Vergleich stehe hier auch der Vagusdruckversuch vom 19. V. in Einzelschlagfrequenz:

Vorher: . . . 61,9, 59,4, 59,4, 63,2, 61,9, 60,5.

Vagusdruck 6 Sekunden: 58,8, 56,6, 53,1, 43, 45,5.

Nachwirkung: 48, 48,4, 51,7, 54,5, 50,8, 54,5, 60, 63,2, 64,5, 65,2, 61,2, 60, 60

Der Atropinversuch endlich der ersten Digitalisperiode bringt gerade die Dinge ergänzend bei, die in der zweiten fehlen: die Atropinwirkung im Stadium I und III. Die Tabelle hebe am 22. IV. eine Verlangsamung von 66 auf 50 hervor und im Übergang zu dieser regelmäßigen Bradykardie das Auftreten einer Wellung mit Ausschlägen von 18 Pulsen.

Soviel über das Tatsachenmaterial der Tabellen. Nun zu den Schlußfolgerungen: Meine These geht dahin, daß alles, was wir vorhin gesehen haben an Beeinflussung des Frequenzverhaltens, an Beeinflussung der Tiefatmungsausschläge — daß alles dies nur Ausdruck ist einer zentral angreifenden Vaguswirkung. Ich stehe hier auf völlig entgegengesetztem Standpunkt wie Edens, der ja eine Digitalisbradykardie bei nicht

hypertrophischen und nicht dekompensierten Herzen völlig leugnet und für diese kranken Herzen annimmt, daß „die Pulsverlangsamung nicht vorwiegend auf Reizung des zentralen, sondern ebenso sehr des peripheren Vagus beruhe“ (kombinierte Wirkung der Asphyxie infolge ungenügender Durchblutung und der peripheren Vagusbeeinflussung des Tierexperiments). Schon daß bei Schulz normale Herzgröße besteht und weder Hypertrophie noch Dekompensation vorliegen, widerspricht der Edens'schen Auffassung; immerhin könnte der Anfall von komplettem Herzblock im März als Symptom irgendwelcher vaskulärer Störungen gedeutet werden. Wesentlicher ist, daß für all die geschilderten Phänomene des Frequenz- und Rhythmusverhaltens sich nun wirklich der Nachweis erbringen läßt, daß es sich restlos um zentrale Reizzustände des Vagus handelt. Dieser Nachweis gelingt mit Hilfe der Kontrollversuche des Atropins und des Vagusdruckversuches in ihrer wechselseitigen Ergänzung.

1. Der Atropinversuch vorerst ist in seiner rein zentralen Wirkung klar gelegt durch den Vorversuch am 16. VI. Vor 1 mg Atropin bei 81 Pulsen Vagusdruckverlangsamung um 6 Schläge, nach Verlangsamung auf 75 10 Minuten post injectionem gleichfalls nur um 6 Schläge. Die Verlangsamung ist also zentralen Ursprungs, eine periphere Empfindlichkeitssteigerung tritt nicht ein.

Nun vermag das Atropinreizstadium am 22. IV. bei schon abklingender Wirkung die Digitalisierung auf den höchsten Grad zurückzuschrauben. Der Übergang von 66 Schlägen in die Verlangsamung nimmt den Weg über eine kräftige zentrale Wellung 2—4 Minuten post inj. in das Stadium regelmäßiger Frequenz von 50 Schlägen. Das Atropin also, dank seinem zentralen Angriff die gleiche Skala der Erscheinungen auslösend wie eine Zugabe von Digitalis, bestätigt die These eines zentralen Bedingtseins.

2. Den zweiten Beweis liefert der Vagusdruckversuch mit seinem so differenten Ausfall. Ich habe mich bei Schulz so oft im Vagusdruck geübt, daß ich mich für eine gleichmäßige Ausführung verbürgen kann; die Schwierigkeiten, die dem Vergleich des Vagusdruckeffektes von Patient zu Patient entgegenstehen — ich erinnere an die anderen Voraussetzungen beim Fetten und beim Mageren — fallen hier ja fort. Mein Eindruck war überdies der, daß an den Tagen der Überempfindlichkeit schon ein relativ geringes Pressen den hochgradigen Ausschlag hervorrief.

a) Pulsverlangsamung und Vagusdruck. — Die

16*

bei Ausgangsfrequenz 60 erneut Wellen von folgendem Typ 59,5, 59,5, 37,5, 48,8, 59,5

Man hat also im Vergleich mit Schulz den Eindruck, als ob umgekehrt hier der langsame regelmäßige Puls das erste und letzte Stadium sei, während die zentrale Wellung sich als Höchststadium darstelle. Von Interesse ist, daß die Pulsfrequenz durch Digitalis auch einmal ansteigen kann, wie wir es am 4. 11 Uhr morgens sehen.

Ich möchte aber doch die Stufenfolge, wie wir sie bei Schulz sehen: erst Wellung, dann Verlangsamung, dann Wellung — für den reineren Typus halten. Dafür spricht, daß am 8. VII. als letzter Ausläufer der Digitaliswirkung bei schon wieder gewonnener Frequenz von 60, Spontansenkungen sich einschieben. — Das bisher gewonnene Bild erfährt nur insofern eine Berichtigung, als die beiden Wirkungsformen der Spontanwellung und der regelmäßigen Verlangsamung nebeneinander herlaufen können, wie denn am 5. VII. Perioden eines langsamen Pulses mit zentralen Wellen abwechseln.

II. Die Tiefatmungsempfindlichkeit läßt gleichfalls die scharfe Skalenfolge vermissen. Immerhin läßt sich scheiden ein Vorstadium bei noch unbeeinflusster Pulsfrequenz mit ganz leichtem Anstieg der Tiefatmungsempfindlichkeit (1. VII.) ein Hauptstadium der großen Ausschläge bei typischem Digitalis Ausgangspuls und ein Nachstadium der wiedergewonnenen Ausgangsfrequenz mit respiratorischer Empfindlichkeit. Es würde dann das Hauptstadium allein mit Fall Schulz vergleichbar sein.

Hier aber besteht eine weitergehende Analogie zu Schulz nicht, als daß eine mächtige Beeinflussung der respiratorischen Empfindlichkeit festzustellen ist; sie kann zu Werten führen wie 43 am 4. 11 Uhr vormittags; sonst schwankt sie zwischen 20 und 30.

III. Atropin (1,5 mg) ist gegeben in der Digitalisnachwirkung und an einem späteren Termin. Das Atropinreizstadium kommt in der Digitalisnachwirkung stärker zum Vorschein.

a) Die Verlangsamung ist deutlicher, länger anhaltend.

b) Das Zentrum wird sensibilisiert, sowohl für Spontanwellen wie für Tiefatmungsempfindlichkeit. Ich stelle hier gegenüber die abklingende Spontanwellung des 8. Juli, die vorhin bereits im Einzelschlag geschildert ist und diejenigen Spontanwellen, die im Reizstadium des Atropins am 9. Juli ausgelöst werden: als Beweis dafür, daß hier wieder genau so wie bei Schulz Atropin die Fähigkeit hat zu wirken wie eine Digitaliszugabe.

8. VII. 9 Uhr. Regelmäßiger Puls von 60 Schlägen. Ganz selten spontane Wellen von folgendem Typ (Einzelschlag) 59,5, 59,5, 37,5, 48,8, 59,5

9. VII. 9 Uhr. Regelmäßiger Puls von 60 Schlägen.
1,5 mg Atropin.

Zwischen 6 $\frac{1}{2}$ und 8 Minuten treten spontane Wellungen auf von gleichem Charakter wie am 8. VII. Beispiel in Einzelschlagfrequenz: die letzten abklingenden Wellen 55,5, 49,6, 48,8, 42,4, 55,5, 54,5, 54,5, 52,2, 49,2, 40,3, 49,2, 50, 55,5, 55,5, 54,5, 53,6, 50,8, 52,2,

52,2, 55,5, 46,9, 42,2, 55... Eine M.A. kurz hinterher bringt die Schwankung 63,2:51,3. Die auf der Tabelle zitierte große Schwankung von 61,2 auf 37,9 lag ganz im Beginn der Spontanwellen, deren Ablauf unterbrechend.

IV. Blutdruckwerte. — Spontane Blutdruckschwankungen in den Tagen vom 12.—15. Juli sind so groß, daß demgegenüber die Schwankungen während der eigentlichen Digitalisperiode zurücktreten. Doch ist in der Nachwirkung eine leichte Zunahme der Amplitude festzustellen.

V. Die Diurese zeigt eine charakteristische Früh- und Spätsteigerung. Die späte Polyurie des 4.—6. Digitalistages fällt zusammen mit dem Beginn der zentralen Reizung.

Fall III. Frä. Voß.

Frä. Voß, 31jährig. Kräftig gebaute, muskulöse Bahnarbeiterin, die am 21. April mit Unterlappenpneumonie ins Krankenhaus kam. Krisis am 22. April, d. h. am 7. Tag. Schnelle Resorption des pneumonischen Infiltrats und gute Erholung. Völlig intaktes Herz: reine Töne, normale Herzgrenzen. Das einzig Auffallende am Kreislauf ist ein relativ niedriges Blutdruckmaximum.

Im Lauf der 2. Woche nach der Krisis wird der Puls auffallend langsam, er sinkt auf durchschnittlich 40—50 Schläge, und es werden die nachfolgend geschilderten Wellen beobachtet, die nach Infektionskrankheiten schon öfter beschrieben sind. Pulsverlangsamung und starker Pulsus respiratorius b. o. A. ist ja von Lommel als typisches Symptom einer postinfektiösen Empfindlichkeitssteigerung des Vaguszentrums beschrieben (Vagolabilität); daß auch zentrale Wellungen unabhängig von der Atmung vorkommen wie hier, registriert Wenckebach in der Rekonvaleszenz eines Typhuspatienten. Eine Pulsverlangsamung von 50—55 und dieser Rhythmuscharakter bleiben bestehen noch bei Einleitung der 1. Digitaliskur vom 28. Mai/ab. Ja dieser besondere Rhythmus ist bei der Patientin, solange sie überhaupt hier in Krankenhausbeobachtung blieb, d. h. bis zum 22. September nicht geschwunden. Die Frequenz hob sich später. 2 Digitalisperioden sind untersucht.

Ein erstes Mal ist Digifolin gegeben vom 28. V. bis 1. VI. je 5 mal 2 ccm täglich, d. h. also 5 Tage lang. Es trat am 31. V. morgens Übelkeit auf, der Appetit war tagsüber schlechter; Widerwillen gegen Digifolin bestand. Das gleiche am 1. VI. Daraufhin Aufhören am 1. VI. abends. — Der Effekt ist verfolgt in Pulsschreibungen am 5., 6., 9., 14., 25. und 30. Juni.

Zweite Digitalismedikation am 1. und 2. Juli, wiederum je 5 mal 2 ccm Digifolin. Schon am 2. Juli 11 Uhr nachts Erbrechen, am 3. mehrfach tags Erbrechen. Zuletzt am 4. frühmorgens, dann wieder normaler Appetit. Der Schluß ist erlaubt auf ein Fortwirken der ersten Digitalisdosis im Sinne zentraler Ladung. Verfolgen der Wirkung vom 3. ab in erst täglicher Schreibung, dann mit größeren Intervallen. Die Diurese ist im Mai nicht verfolgt. Die 2. Medikation hat so gut wie keinen Effekt, so daß die Wiedergabe der Urinmengen sich erübrigt.

Medikation	Blutdruck	Fre- quenz	Wellen- exkursionen	D.J.	M.A.
5 mal 2 ccm Dig.	28. Mai	55	68 : 49 — 19	30	35
"	29. "				
"	30. "				
"	31. "				
"	1. Juni				
	3. "	55	76 : 46 — 30	33	29
	7. "	55	75 : 42,5 — 32,5	37,5	39,8
	9. "	50	68 : 43 — 25	30	28,3
"	14. "	55	68 : 40 — 28	32,6	33
"	25. "	50	65 : 42 — 23	41	33
"	30. "	70/110	50 70 : 46 — 24	32,8	36
5 mal 2 ccm Dig.	1. Juli				
"	2. "				
	3. "	55/100	41 regelmäßig	54,5	53,5
	4. "	60/105	45 { do. gel. 59 : 44 — 15	38,5	35
	5. "	50/100	50 60 : 44 — 16	37,5	35,2
	6. "	60/100	50 59 : 42 — 17	42,8	37,7
1 mg Atropin	9. "	65/100	42 regelmäßig	35	34
	13. "	65/100	43 "	32,8	30,4
	17. "	65/100	60 60 : 49 — 11	30	26,2
	18. "	70/120	50 60 : 42 — 18	33,8	32
	21. "	70/125	50 61 : 45 — 16	29,2	25
	25. "	70/115	74 75 — 43 — 22	32	30,8
	29. "	70/120	70 80 — 60 — 20	31,1	26

Einige Erläuterungen zur Tabelle beziehen sich im wesentlichen auf den Charakter der Ausgangsfrequenz und die spezifischen Änderungen, die der Ausgangs-Rhythmus als Folge der Digitalisierung erfährt.

I. Frequenzverhalten. A. Kennzeichnung des Ausgangs-rhythmus. Es ist eben schon gesagt, daß von vornherein eine von der Atmung prinzipiell nicht beherrschte zentrale Wellung besteht als Spätfolge des Infektes. Wie sieht ein derartiger Rhythmus aus? Ich gebe eine Probe hier wieder in Einzelschlagfolge und bemerke, daß sowohl am 25. und 30. VI. wie vom 17. VII. ab der gleiche Rhythmuscharakter festzustellen war. Wir sehen ja auch in der Rubrik „Wellenexkursionen“, daß zu diesen Zeiten vergleichbare Ausschläge um 20 herum festzustellen waren, gleichgültig wie hoch die Ausgangsfrequenz stand. Beispiel in Einzelpulsen (siehe 28. V.), vorher: 63,8 (Insp.) 50,8, 49, 50 (Insp.) 50,4, 53,1 (Insp.) 51,3, 50,8, 52,2 (Insp.) 54,5, 70 (Insp.) 51,7, 51,7, 58,2 (Insp.) 53,6, 58,3 (Insp.) 56,1, 50,4... Wenn ich den Wellenablauf schildern soll, so sind festzustellen lang hingezogene flache Talsenkungen, oft durch fast regelmäßige Strecken unterbrochen; den Wellenberg bildet nicht selten ein einziger schneller Puls. Ein Pulsus respiratorius b. o. A. schlägt hin und wieder kräftig durch.

B. Nun zu den Digitalisperioden. Die Digitalispulse der beiden Kuren weichen von dem geschilderten Typus ganz erheblich ab, differieren

aber auch untereinander in einer Weise, daß sie die bisherige Darstellung der Digitaliswirkung bereichern. Beide Male Digitalisierung bis zur Nausea: trotzdem jedesmal ein anderes Pulsbild. Verständlich wird das Verhalten nur, wenn man in Analogie zum Fall Schulz annimmt, daß bei der Julikur die Wirkung auf eine noch bestehende Ladung aufgepflanzt wurde. In der Tat viel schneller einsetzende, viel nachhaltigere Nausea.

1. Die erste Digitalisierung kennt als Nachwirkung ausschließlich eine großzügige Wellenbildung. Zahlenmäßig sind die Exkursionen weit stärker als beim Ausgangspuls: Exkursionen von 30, 32, 28 sind typisch. Die Wellen verlaufen mit bald kurzem, bald langem Tal in elegantem Schwung dahin; die Kuppen sind abgerundet und bestehen aus mindestens 3 Schlägen.

Vorher: 67,4 (Insp.) 68,2, 58,8, 64,5 (Insp.) 59,4, 61,9 (Insp.) 43,2, 52,6 (Insp.) 75, 78 (Insp.) 67,4, 65,9 (Insp.) 45,2, 49,6 (Insp.) 58,2, 71,4 (Insp.) 68,2, 70 (Insp.) 63,8, 64,5 (Insp.) 38,7, 55,5 (Insp.) 72,5, 77, 66,7 (Insp.) 66,7, 47 (Insp.) 47,6, 50,8 (Insp.) 52,2, 59,4.

Die Beziehungen zum Pulsus respiratorius b. o. A. wechseln, wohl infolge verschieden tiefer Atmung an den Untersuchungstagen. Manchmal reißt die oberflächliche Atmung auch hier kleine Zacken; nie aber so, daß ein erheblicher Wellenberg herauskäme.

2. Demgegenüber hat die zweite Digitaliskur den Effekt einer starken Verlangsamung und Regularisierung. Dauer der Verlangsamung vom 3. bis 13. Zwischendurch auch hier einmal unter Anstieg der Pulsfrequenz Wellenbildung, so am 4., 5., 6. Aber diese Wellungen wechseln ab mit dem langsamen regelmäßigen Rhythmus (4. VII.) und gehen in ihren Ausschlägen entfernt nicht so hoch wie vorhin.

Der Pulsus respiratorius b. o. A. spielt hier keine Rolle.

II. Tiefatmungsempfindlichkeit. — A. Die Tiefatmungsempfindlichkeit der digitalisfreien Zeit gibt Ausschlagwerte zwischen 30 und 35 — dem Alter entsprechend — doch kommen bei Frl. Voß spontan größere Differenzen vor als bei den früheren Patienten. Das könnte daran liegen, daß die Vorbedingungen der zentralen Wellung auf die Ausschlagsgröße Einfluß haben; wenn gerade eine zentrale Welle im Anzuge ist und unterstützt wird durch den Lungenvagus, so mag ein größerer Gesamtausschlag resultieren. Ausgeführt wurden die Atmungsversuche ziemlich gleichmäßig.

B. Digitalisperioden. 1. Nach der ersten Digitalisierung nur geringe Steigerung der Ausschläge (7. VI. auf 37,5 resp. 39,8). Möglicherweise sind aber, weil nicht täglich geschrieben wurde, manche großen Ausschläge der Prüfung entgangen.

2. Nach der 2. Digitaliskur eklatante Zunahme auf 50 bis 55. Allmähliches Abklingen bis zum 17. VII.

III. Vom Atropin ist zu sagen, daß die Aufpflanzung des Atropinreizstadiums auf den regelmäßigen langsamen Digitalispuls (9. VII. 1 mg) keine weitere Verlangsamung bewirkt hat, den regelmäßigen Rhythmus nicht ändert. Die Tiefatmungsausschläge werden ein wenig kleiner.

IV. Die Blutdruckangaben, die die 2. Digitalisierung begleiten, geben keine besonderen Aufschlüsse: weder Maximumdruck noch Amplitude ändern sich in greifbarer Weise.

IV. Fall. Hein.

Patient Hein, 57jährig. Luetische Aorteninsuffizienz, die vor einem Jahr zum erstenmal zu kurzer Dekompensation mit Beinödemen geführt hat, sich dann aber in völliger Ruhe bis eine Woche vor der Einlieferung gut hielt. Seitdem ist Pat. kurzatmig, klagt über Schmerzen in der Magengrube und schlechten Appetit. In den letzten beiden Tagen wieder Wasser in den Beinen. — Man findet am 1. Juli von Stauungssymptomen pralles Unterschenkelödem mit Hydrothorax beiderseits; Stauungsbronchitis und dyspnoische Atmung; hartes, stumpfes, druckempfindliches Hepar, den Nabel passierend; $1\frac{1}{2}$ ‰ Albumen. Also bereits einen schweren Dekompensationszustand.

Vier Digitalismedikationen liegen vor.

Die erste reicht vom 1. bis 5. Juni inkl. Am 1. Juli abends 2 ccm Digifolin intravenös. An den folgenden 4 Tagen je 5 mal 2 ccm Digifolin per os. Am Abend des 5. Nachlassen des Appetits. Unterstützt wurde die Wirkung in den ersten beiden Tagen durch 2 stündliche Kampferinjektionen, vom 2. bis 4. durch Theocin, das vom 5. ab dauernd durch Diuretin ersetzt wurde. Klinisch schon in diesen Tagen bis zum 5. guter Erfolg, bis zum 7. völliges Schwinden der Ödeme und Rückgang des Albumens im Urin bis auf Spuren; Kleinerwerden der Leber, die jetzt unempfindlich ist; subjektiv Wohlbefinden, guter Schlaf und Appetit.

Nach einer Pause von 9 Tagen wieder stärkere Dyspnoe nachts. Daraufhin 2. Kur: am 16., 17. und 18. wieder je 5 mal 2 ccm Digifolin. Am 18. abends Übelkeit nach dem Essen, am 19. früh Hochkommen klaren Wassers, daraufhin Systieren. Jetzt also ist Nausea schon nach 3 Tagen erreicht!

Die Besserung der nächtlichen Atemnot hält nur kurze Zeit vor, am 22. bittet Patient erneut um die Medizin. 5 mal 2 ccm sind gegeben am 22. und 23.; am 24. bis zum Mittag 2 ccm — das Mittagessen wird ausgebrochen. Absetzen der Medizin. — Diesmal nur geringer klinischer Effekt, trotz Morphinum qualvolle Nächte: die Dekompensation schreitet unaufhaltsam fort. Am 27. ist eine respiratorische Prüfung noch gut möglich, dann wieder Stauungsbronchitis, zugleich mit Rückkehr der Ödeme.

Daraufhin am 28. ein weiterer Versuch mit Digifolin: intravenös 2 ccm, per os 4 mal 2 ccm — bis abermals Erbrechen das Aussetzen erzwingt. — Eine Bronchiolitis verschlimmert sich im Laufe des 29., so daß die Prognose völlig infaust wird. Am 29. abends verläßt Pat. das Krankenhaus, weil es ihn zu seiner Familie zieht. Wir halten ihn nicht.

Die Übersichtstabelle verzichtet für die ersten Tage auf Angabe der Urinmengen, weil Pat. nicht dazu zu bewegen war, alles Ausgeschiedene aufzufangen: ein Teil ging beim Stuhlgang verloren.

Medikation		Blut- druck	Fre- quenz	T.E. D.J.	M.A.	Urin
2 ccm Digif. intrav.	1. VII. Schwere Dekom-					
5 mal 2 ccm per os	2. " pensation					
"	3. " "					
"	4. " Lungen frei					
" (Nausea)	5. " "	30/150	60	17	11	
	6. " "	30/150	60	21	10	
	7. " Ständige	35/160	60	12,2	4,8	
	8. " Besserung	30/140	60	14,2	4	
	9. " "					1040
	10. " "	35/140	60	14,5	8	1150
	11. " "					990
0,5 mg Atropin	12. " "		65	13	5,8	710+?
	13. " "	35/115	72	13	5	1620
	14. " nächtl. Dyspnoe					1060
	15. " "	40/140	73	12,5	4,0	700+?
5 mal 2 ccm Digif.	16. " "					2180
"	17. " "					1250
" (Erbr.)	18. " "	40/140	66	15°	3,5	1570
0,5 mg Atropin	19. " "	40/165	60	21,5	8,2	1610
0,5 mg Atropin	20. " "		66	12,5		1340
	21. " Dyspnoe nachts	40/165	75	11,5	2,2	1130
5 mal 2 ccm Digif.	22. " "					1360
	23. " "					1180
2 mal 2 ccm " (Er-	24. " Dekompensation	40/170	75	5	0	1020
brechen)	25. " fortschreitend	45/155	66	6,2	0	1250
	26. " "					1190
	27. " "		85	2	0	630
2 ccm Digif. intrav.	28. " "					840
4 mal 2 ccm per os	29. " Bronchiolitis					

Die Tabelle bedarf noch einiger erläuternder Bemerkungen. Sie notiert über den klinischen Zustand die Hebung der Herzkraft in den ersten Digitalistagen, das immer schnellere Wiederkehren von Dekompensationssymptomen nach den späteren Gaben. Zu Beginn verträgt Pat., der vorher nie Digitalis bekommen hat, große Dosen. Bei der 2. Medikation trotz der 10 Tage Pause relativ schnell Nausea, als Zeichen dafür, daß noch Digitalis im Körper sein muß. Nur diese erste und zweite Digitaliskur sind zur Beobachtung zentraler Reizzustände geeignet: später bedrängt die wiederkehrende Myokardinsuffizienz die Zentren und verringert die Ausschläge. Behinderte Atmung ist an dieser verringerten Ausschlagsbreite nicht schuld, die Tiefatmungsversuche gelangen bis zum 27. gut.

I. Beurteilung des Frequenzverhaltens. Die Pulsfrequenz geht nie auf einen Grad herunter, der einwandfrei als spezifische Digitalisverlangsamung gedeutet werden dürfte. Es ist durchaus berechtigt, eine Frequenz von 60 bei Hein normal zu nennen und alle höheren

Frequenzlagen als Symptom beginnender Insuffizienz aufzufassen; zum wenigstens ist jeder Frequenzstand über 70 bei unserem Patienten der Dekompensation verdächtig.

Nun sind aber doch an den Tagen der stärksten Reizung besondere Dinge aufgetreten: neben ganz regelmäßigem Puls von 60, träge Verlangsamungswellen, die in $\frac{1}{10}$ -Minutenwerten genügend charakteristisch wiederzugeben sind. Derartige Wellen sind am 6. Juli spontan aufgetreten und außerdem auslösbar gewesen durch maximale Atemschwankung. Zunächst ein Beispiel für die unabhängigen Wellungen in $\frac{1}{10}$ -M.F.: 57,5, 58,5, 57,5, 55, 54, 61, 64, 62,5, 60,5 . . . Dann ein Beispiel für die Auslösung derartiger Wellen der M.A. (M.A.-Werte unterstrichen; vorher und nachher $\frac{1}{10}$ -M.F.) 59, 60, 60,3, 61, 61,2, 61, 61, 60, 60, 60, M.A. 67,4—58,8, 55,5, 53,5, 51,3, 56, 51,5, 54, 55,5, 56, 58, 60, 60,5, 60,5, 61,5, 61. Gleiche Erscheinungen am 18., also einem 3. Digitalistag, während der Aufpflanzung des Atropinreizes. 10 Minuten nach 0,5 mg Atropin folgen auf die M.-A. 66,7: 57,5 — 7,2 folgende $\frac{1}{10}$ -M.F.: 56,5, 55,5, 54,5, 53,5, 53,5, 54,5, 55, 54,5, 56,5, 58, 58. — Das sind sicherlich spezifische Dinge.

II. Tiefatmungsempfindlichkeit. Die besondere Form der Tiefatmungsempfindlichkeit bei Hein ist eine langdauernde inspiratorische Beschleunigung, die im Dauerinsprium in träger Senkung übergeht auf den langsamsten Punkt. Dementsprechend kommt es in der M.A. zu geringerem Ausschlag. Eine zweite einleitende Feststellung gilt dem Einfluß des Dekompensationszustandes, der vom 20. ab trotz Digitalis unaufhaltsam fortschreitet: die Ausschläge werden fortan immer geringer. Für das Studium der Digitaliswirkung geeignet sind also nur die beiden ersten Digitalismedikationen. Die Wirkung der Digitalis ist für diese beiden ersten Versuche völlig identisch. Für 2 Tage ist der respiratorische Ausschlag ein stärkerer und zwar wird das Maximum erreicht am Tage nach der Nausea. Zunahme auch für die M.A. als Zeichen dafür, daß die Beweglichkeit des Herzens eine größere geworden ist.

III. Atropinausschläge. 0,5 mg Atropin ist gegeben zuerst bei gut kompensiertem Herzen am 7. Tag nach Digitalis bei 65 Pulsen; ein 2. Mal am 18. bei Beginn der zentralen Digitaliswirkung und ein 3. Mal bei bereits einsetzender Dekompensation. Ich setze D.I.-Ausschlag und Ausgangsfrequenz der jeweiligen Reizstadien hier nebeneinander.

	12. 7.		18. 7.		20. 7.		
	7. Tag nach Digitalis		3. Digitalistag		beginn. Dekomp.		
	vorher	D.J. 13	A.F. 65	15	66	12,5	66
nach 5 Minuten	"	14	" 63	10	65	12	65
" 10 "	"	19,6	" 62	14,5	60	11,5	64
" 15 "	"	18,7	" 62,5	20,8	57,5	16,5	65
" 20 "	"	20,2	" 64	19	62	14	65
" 25 "	"	14,2	" 66	16,2	65	15	65

Atropin wirkt also im gleichen Sinne wie Digitalis, die Ausschläge steigernd. Was die Differenzen der Ausgangspulse zur Zeit der Ausschläge vom 12. VII. und 18. VII. anlangt, so ist charakteristisch, daß

am 3. Digitalistag der Verlangsamungseffekt ein größerer ist. Es ist schon hervorgehoben, daß das Atropinreizstadium jene groben Verlangsamungswellen nach der M.A. auslöst. — Am 20. VII. macht sich der Beginn der Dekompensation in der geringen Ausgangsteigerung geltend.

IV. Die Blutdruckwerte geben keinerlei sicheren Aufschluß — weder über den Kompensationszustand noch über spezielle zentrale Reizung. Bei isolierter Betrachtung der ersten Digitalismedikation und ihrer Nachwirkung ließe sich wohl sagen, daß Blutdruckmaximum und Amplitude zur Zeit der zentralen Reizung größer sind als nachher (8. ab). Das bestätigt sich bei der zweiten Medikation nur zum Teil.

V. Die Diurese erfährt bei der zweiten Medikation eine Früh- und Spätsteigerung: die Spätsteigerung geht parallel der zentralen Reizung.

Schluß.

Ich fasse zusammen: Vorliegende Arbeit ist bemüht, den sich widersprechenden Angaben der klinischen Literatur über zentrale Digitaliswirkung ein Bild der Digitalisierung entgegenzuhalten, das die Identität der Verhältnisse beim Menschen und beim Säugerherzen des Experimentes nachwies. Drei Beispiele gesunder Herzen (zum wenigstens nicht hypertrophischer, nicht dekompensierter Herzen) genügten, um die verschiedenen Formen der Wirkung zu illustrieren; eine dekompensierte Aorteninsuffizienz gab die klinische Ergänzung. — Die zentrale Digitaliswirkung auf Frequenz- und Rhythmusbildung ist zunächst in der scharfen Stadieneinteilung des ersten Falles geschildert: erst zentrale Wellung bei mäßiger Verlangsamung, dann unter stärkerer Bradykardie nahezu regelmäßiger Puls, der in einem dritten Stadium mittlerer Verlangsamung wieder hinaufkriecht zum Ausgangswert. Diese strikte Stadieneinteilung läßt sich freilich nicht generell durchführen; nebeneinander zeigt Fall II einmal den extrem langsamen regelmäßigen Puls, dann die zentrale Wellung. Ja der dritte Fall ließ auf die Wellenbildung einer ersten Digitalisperiode nach der zweiten Digitaliskur den regelmäßigen langsamen Puls als Dauerwirkung folgen. Beim vierten Patienten endlich war bei gleicher Dosierung bis zur Nausea weder von Verlangsamung noch Wellenbildung die Rede.

Die Blutdrucksteigerung des Tierexperiments fand sich in diesen Fällen nicht.

Dieses klinische Bild der zentralen Digitaliswirkung erfuhr eine Bereicherung durch Tiefatmungsprüfungen, die bei allen Patienten zunächst einmal eine Steigerung der Frequenzausschläge erkennen ließen; auf der Höhe der Vagusreizung können diese

Ausschläge wieder kleiner werden. Die Tiefatmungsempfindlichkeit deckt latente Reizzustände des Vaguszentrums auf, sie tritt schon auf, ehe der Puls sich verlangsamt, ja oft auch als einziges Symptom des Vaguszentrums, wenn jede Bradykardie ausbleibt.

Die Kontrollprüfungen des Atropins und Vagusdruckversuchs brachten die Bestätigung des zentralen Angriffs. Darüber hinaus erwies sich der Atropinversuch als ein geeignetes Reagens, auch leiseste zentrale Digitaliswirkungen bei gleichzeitiger Anwendung respiratorischer Prüfung ans Licht zu ziehen; und der Vagusdruckversuch bei Schulz lieferte den für den Menschen noch nicht erbrachten Beweis eines peripheren Angriffs der Digitalis auf den Vagus.

In diesen zunächst vom theoretischen Standpunkt aus interessierenden Feststellungen steckt vielleicht — diese Bemerkung mag mir zum Schluß erlaubt sein — doch auch ein praktisches Programm. Eine systematische Einstellung auf zentrale Digitaliswirkung kennen wir bisher nicht: das Achten auf die Nausea ist dem Kliniker bisher mehr das Passen auf ein Warnungssignal. Ich glaube freilich nicht, daß sich bei dekompensierten Herzen die Indikationsstellung verschieben könnte: hier beherrscht der grobsichtbare klinische Effekt unser Handeln. Anders bei dem großen Heer der leisesten Herzstörungen, bei dem Problem einer präventiven Digitalisbehandlung. Diese Gruppe von Herzen auf eine zentrale Tonisierung einzustellen, würde zum wenigsten des Versuches wert sein, ein klinischer Gesichtspunkt, der mir das Studium der zentralen Digitaliswirkung nicht unfruchtbar erscheinen läßt.

Nachtrag zu Pongs:
Über die zentrale Wirkung der Digitalis.

S. 247 Zeile 16 fehlt folgende Tabelle:

Medikation	Datum	Urin	Blutdruck	Frequenz	Rhythmus	D.I.	M.A.
	23. VI. 1 pm		65/120	58	regelmäßig	7, ⁰	5
	24. "						
	25. "	1600					
	26. "	1560					
	27. "	2500					
5mal 2 ccm Dig.	28. "	3780					
"	29. " 10 am	3600	60/125	57	"	7, ⁵	6, ³
"	30. "	2500					
"	1. VII. 1 pm	3100	80/140	60	"	11	12, ⁸
"	2. " 1 pm	3600	65/130	60	"	6, ⁵	6
"	3. " 1 pm	2660	70/150	38	puls. resp. b. o. A.	23, ⁵	23
"	4. " 10 am	1820	60/120	50	in groben Wellen	22, ⁴	23, ¹
	11 am			75	in Wellen	43	36, ⁴
	5. " 10 am	1640	65/120	40	puls. resp. b. o. A., abwechselnd mit zentraler Wellung	21	21
	6. " 1 pm	850	65/145	37	puls. resp. b. o. A.	27, ⁸	22, ⁴
	7. " 2 pm	1500	65/135	62	regelmäßig	9	11, ⁵
	8. " 9 am	2480	70/140	60	" (selten Wellung)	13, ⁶	22, ⁸
1,5 mg Atrop.	9. " 7 pm	2050	70/145	60	regelmäßig	11, ⁵	10
	10. " 10 am		70/140	55	"	13	9
	11. " 1 pm		70/140	49	"	12 ²	7
	12. " 2 pm		85/170	52	"	16	8, ²
	13. " 9 am		65/130	65	"	7, ⁴	6, ⁸
1,5 mg Atrop.	14. " 11 am		65/120	61	"	7	6, ⁵
	15. " 12 am		70/140	55	"	9	8, ⁸

Atropinwirkung.

	9. Juli.			14. Juli.			
	Frequenz	D.I.	M.A.	Frequenz	D.I.	M.A.	
Vor 1,5 mg Atrop.	60	11, ⁵	10	Von 1,5 mg Atrop.	60	7	6, ⁵
5 Min. post inj.	55	15, ⁶	23, ³	5 Min. post inj.	58	7	5, ³
10 " " "	57	14, ⁸	5, ⁹	10 " " "	61	7	5

Die Tabelle S. 250 oben ist dahin zu berichtigen, daß die „Wellenexkursionen“ als Subtraktionswerte wiederzugeben sind also 68—49 = 19 usw. (statt 68:49—19 usw.).

Aus dem Festungslazarett Breslau, Abteilung: Kgl. medicin. Klinik
(stellvertretender Leiter: Prof. Dr. Forschbach).

Zur Klinik der Malaria.

Von

G. Pyszkowski,

stellv. Assistenzarzt der Klinik.

(Mit 4 Kurven.)

I.

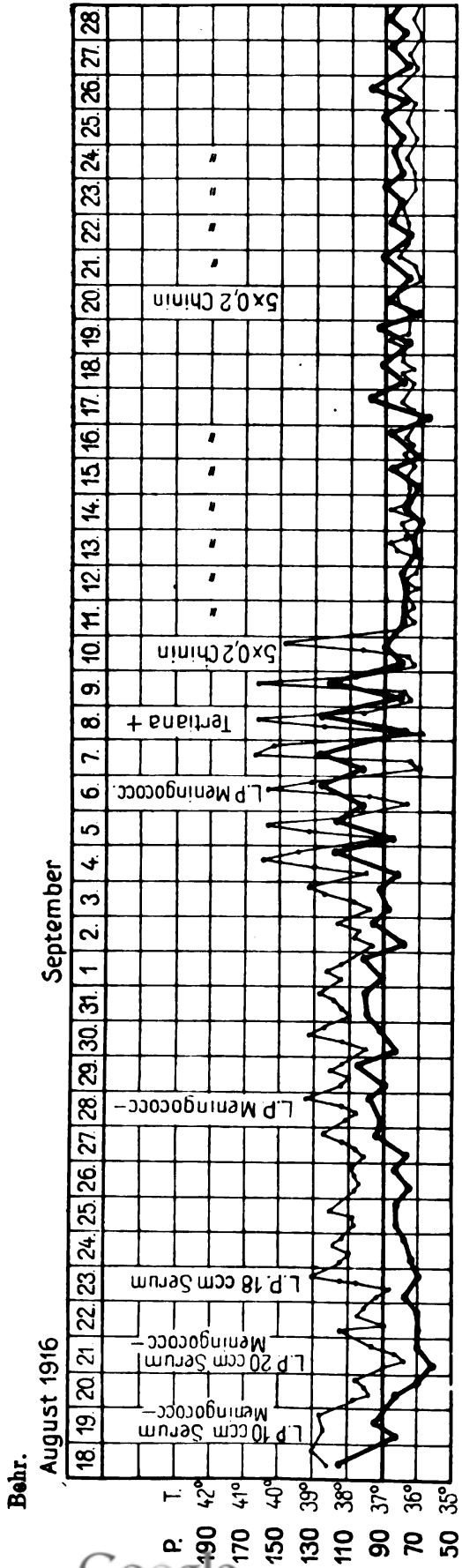
Einige Malariaerkrankungen aus dem Malariamaterial der medizinischen Klinik waren mit so seltenen Komplikationen vergesellschaftet, daß ihre Mitteilung verlohnen dürfte.

Fall I: B., 24 Jahre alt, früher stets gesund gewesen, begleitete einen Transport nach dem Balkan und hielt sich vom 11. VIII.—15. VIII. 1916 in der Nähe des Hauptbahnhofes Sofia in einem Quartier auf, das vorher von deutschen Truppen belegt gewesen war. Am 18. VIII. 16 erkrankte er bei der Durchreise in Breslau plötzlich mit Fieber (Temperatur 38,7), Kopfschmerzen, Brechreiz und heftigen Nackenschmerzen, und wurde am gleichen Tage in benommenem Zustande in die Klinik eingeliefert.

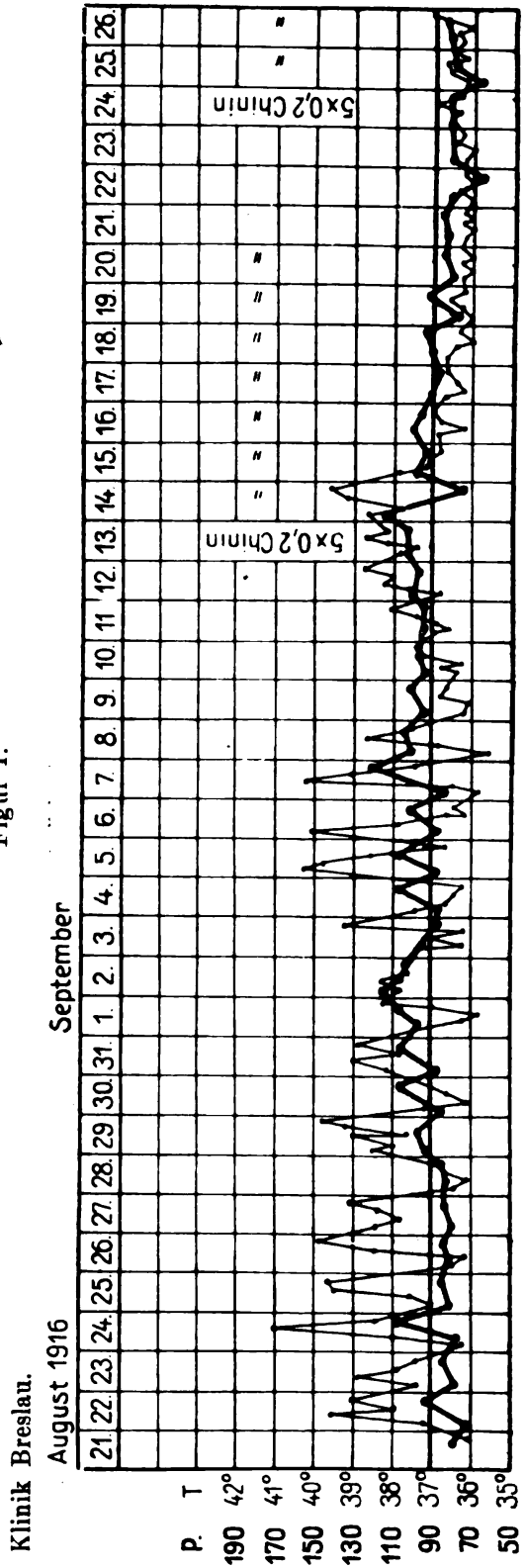
Befund: Hochgradige Nackensteifigkeit, ausgesprochenes Kerniges Symptom, starke Hyperästhesie, namentlich der unteren Extremitäten, erhebliche Steigerung der Haut- und Sehnenreflexe, kein Babinski; deutlicher Herpes labialis. Nasen-Rachenschleimhaut nicht gerötet. Augenhintergrund o.B., Milz nicht vergrößert, übrige Organe gesund. Zahl der Leukocyten 12000. Die am 19. X. 1916 vorgenommene Lumbalpunktion ergab: Liquor: Druck 200 mm H₂O, leicht getrübt, Spurbillich. im cbmm 335 polymorphkernige Leukocyten, reichlich rote Blutkörperchen. Nonne negativ. Im Ausstrich und beim Kulturverfahren keine Meningokokken nachweisbar.

Die am 21., 23. und 28. wiederholten Liquoruntersuchungen ergaben stets den gleichen Befund. Der Meningokokkennachweis gelang nicht. Auch beim Abstrich von der Nasen-Rachenschleimhaut fanden sich keine Meningokokken.

Verlauf: Zwischen dem 19. und 23. vorübergehend leichte Schwäche des rechten Facialis und des rechten Abducens. Die am 19., 21. und



Figur 1.



Figur 2 b.

23. vorgenommenen intralumbalen Injektionen von 10, 20 und 18 cem Meningokokkenserum hatten auf das unregelmäßig verlaufende Fieber keinen nachhaltigen Einfluß; sie führten am 24. zu einem bis zum 28. andauernden Serumexanthem. Am 3. IX. klangen die meningitischen Erscheinungen etwas ab.

Das bis dahin leicht remittierende, zwischen 37,4 und 39,2 schwankende Fieber stieg am 4. IX. unter Schüttelfrost auf 40,3 und fiel bald darauf unter heftiger Schweißentwicklung ab. Der sich nun entwickelnde Typus eines quotidianen Fiebers, das gesetzmäßig mit Schüttelfrost und Schweißausbruch verlief, erweckte Malariaverdacht. Am 8. IX. gelingt der Nachweis von Tertianaparasiten; die Milz ist deutlich fühlbar, die Leukocytenzahl ist auf 3700 gesunken, darunter 15 % Lymphocyten. Allmählich aber bildet sich Lymphocytose aus.

Die am 10. einsetzende Medikation von 5 mal 0,2 Chininum mur. beseitigt prompt das Fieber und den Rest der meningitischen Erscheinungen, so daß am 20. das Kernig'sche Symptom nur noch angedeutet ist. Es hinterblieben noch lange nach der Entfieberung Schmerzen im Rücken und im Nacken.

Das klinische Bild der Meningitis, an dem der Patient unter unseren Augen erkrankte, entsprach durchaus dem der Meningitis epidemica, trotz des negativen Meningokokkenbefundes. Als aber die Malaria tertiana erwiesen war, die mit typischen Erscheinungen sich unmittelbar an das Krankheitsbild der Meningitis anschloß, ließ sich der meningitischen Erkrankung auch eine andere Deutung geben.

Darin bestärkte uns der ungewöhnliche Befund von Erythrocyten im Liquor, der sonst bei Meningitis epidemica nicht erhoben wird. Während ein Teil der bei der Malaria beobachteten Störungen seitens des Nervensystems auf toxischen Wirkungen der Krankheit beruht, ist ein anderer, z. B. das bei der Tropica gefürchtete Coma malariae auf lockere thrombotische Verlegung der Kapillaren des Hirns, hauptsächlich durch infizierte Erythrocyten und Parasiten zurückzuführen. (Laveran, Marchiafava, Celli.) Diese Elemente kleben auffällig hartnäckig an der Kapillarwand fest und führen neben den Störungen des Stoffaustausches zwischen Gewebe und Blut sehr häufig auch zu den bereits den älteren Autoren bekannten kapillären Blutungen.

Während die Thrombosierungen als lockere Zirkulationshindernisse durch die Therapie erstaunlich rasch zu beseitigen sind, führen die Blutungen natürlich zu Funktionsstörungen von längerer Dauer. Die punktförmigen Hämorrhagien sind nach Bastianelli und Bignami durch Diapedese durch die geschädigte Gefäßwand zu erklären. Diese Genese darf sicher einem Teil der cerebralen

und spinalen Erkrankungen zugeschrieben werden (Hemiplegien, Paraplegien). Frerichs (zit. nach Mannaberg) hat auch eine solche umfangreichere meningeale Blutung beschrieben. Das wiederholt bei der Malaria erhobene Symptom des Meningismus, auf das Ettinger¹⁾ in jüngster Zeit bei 3 Fällen hingewiesen hat, das Ungewöhnliche des Blutgehalts des Liquors in unserem Falle, das schnelle Abklingen der Symptome unter Chinin, ferner auch die ungewöhnlich lange Inkubationszeit bis zum Auftreten des malarischen Fiebertyps — alle diese Momente weisen darauf hin, daß die meningitischen Erscheinungen Manifestationen einer echten Malaria waren.

Wir reihen hier ein Beispiel für erhebliche spinale Störungen bei Malaria tropica ein.

Fall II: J. Klimek, 42 Jahre alt, früher gesund, ist in Macedonien am 27. VII. 1916 mit Gefangenenbewachung betraut gewesen und am 27. VIII. an malariaartigen Fiebererscheinungen erkrankt. K. hat bis zum 2. IX. 16 im Revier krank gelegen und ist dann wegen einer früher erfolgten Quetschung des rechten Knies ins Festungslazarett Breslau transportiert worden. Aufnahme in die medizinische Klinik am 18. X. 1916.

Befund: Bild einer typischen Malariakachexie, großer Milztumor, Vergrößerung der Leber, ödematöse Schwellung der Haut des ganzen Körpers, namentlich der Rückenhaut, blasse, gelbstichige Hautfarbe.

Blutuntersuchung:	Hämoglobin	60 % (korrigiert)
	Erythrocyten	2 800 000
	Färbeindex	1,2
	Leukocyten	3 500

Differentialzählung:	Polymorphkernige	36 %
	Eosinophile	—
	Lymphocyten	59 %
	Große Mononukleäre und Übergangsformen	3 %
	Mastzellen	2 %

Das rote Blutbild zeigt eine ausgesprochene Anisocytose, Makro- und Mikrocytose in geringem Grade, Polychromatophilie, spärlich Ringe, sehr reichlich Gameten der Tropica; starke Urobilinurie. — Das weiße Blutbild zeigt starke Lymphocytose.

Nervensystem: Gang unsicher, spastisch-ataktisch, Romberg'sches Phänomen stark positiv. Starke Unsicherheit beim Kniehackenversuch. Störung der Lageempfindung der Zehen beiderseits; Sensibilität für alle Qualitäten erhalten; keine Blasenstörungen. Kniesehnenreflexe erheblich,

1) Drei Fälle von Malaria mit ungewöhnlich schweren Symptomen — Kopfschmerz bis zum Meningitisverdacht. Wiener klin. Wochenschr. Nr. 3, 1914.

Achillessehnenreflexe weniger gesteigert. Ausgesprochenes Babinski'sches Symptom beiderseits. Kremaster- und Bauchdeckenreflexe fehlen. In den Endstellungen der Bulbi nystagmusartige Bewegungen. — Augenhintergrund ohne pathologischen Befund.

Der an chronischer Malaria tropica erkrankte Patient bot also das typische Bild einer kombinierten Strangerkrankung. Der Fall läßt sich an die Seite stellen einem von Kahler und Pick¹⁾ beschriebenen, bei dem 13 Tage nach 11 schweren Fieberanfällen zunächst Schwäche in Armen und Beinen und Artikulationsstörungen auftraten. Bald stellte sich hochgradige Ataxie beider Beine, in geringerem Maße auch der oberen Extremitäten ein. Auch Störungen des Lagegefühls und Aufhebung der Schmerzempfindung traten hinzu. Haut- und Kremasterreflexe waren erhalten, Plantar- und Kniesehnenreflexe fehlten. Rückbildung der Krankheitserscheinungen innerhalb von 14 Tagen. Den Autoren fiel gleichzeitig das Auftreten nystagmusartiger Bewegungen der Bulbi auf. Diese und die Artikulationsstörungen werden von den Autoren im Sinne ataktischer Störungen gedeutet. Delwèze (zit. nach Mannaberg) hat gleichfalls Ataxie mit Sehstörungen beobachtet, die er ebenfalls als malarisch betrachtet und die durch Chinin beeinflusbar waren.

Die spinalen Störungen in unserem Falle trotzen außerordentlich hartnäckig jeder Therapie, so daß zurzeit, also ca. 8 Monate nach der Infektion, eine wesentliche Wendung zum Besseren nicht erkennbar ist. Die ausbleibende Rückbildung der Symptome läßt sich schwer mit der Annahme von Thrombosierungen der spinalen Gefäßbezirke vereinbaren; eher hätten wir bei der Stabilität des Symptomenkomplexes nach Monaten an degenerative Veränderungen im Mark zu denken auf Grund toxischer Schädigung oder an Blutungen, die zu größeren Herdzerstörungen im Mark geführt haben. Solche Fälle spinaler Störungen — z. B. Paraplegien — die stationär blieben oder nur geringe Neigung zur Besserung zeigten, sind wiederholt beschrieben worden.

Zur Diskussion steht in einzelnen Fällen, wie dem unserigen, auch die Vorstellung, daß nicht die Malaria direkt, sondern auf dem Umwege über die bestehende schwere Anämie zu den Rückenmarksstörungen geführt hat. Der spastisch-ataktische Komplex gehört ja zu den nicht seltenen Komplikationen der Biermer'schen Anämie. Wir werden unten zu erörtern haben, inwieweit sich die

1) Vierteljahrsschrift für die prakt. Heilkunde, 36, 1879. 1—4.

Blutbilder bei der Tropica-Anämie mit den genuinen perniziösen Formen decken.

In einem 3. Falle, F. von Malaria tropica sahen wir ataktische Störungen mit Babinski und Steigerung der Sehnenreflexe nur angedeutet.

Ein 4. Fall von Malaria tropica, dessen Krankengeschichte sonst ohne Bedeutung ist, bot als einziges Symptom der Nerven-erkrankung, ebenso wie unser Fall II die auch von Kahler und Pick beobachteten Nystagmusbewegungen der Bulbi in den Endstellungen. Die Einreihung dieser Erscheinungen in die ataktischen Störungen erscheint plausibel.

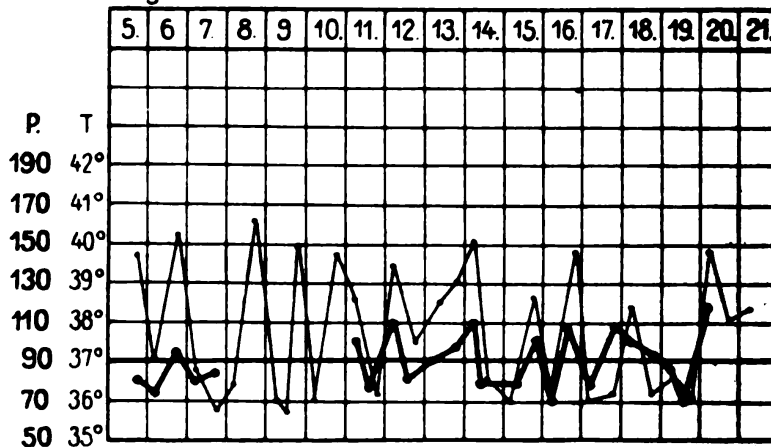
Eine bezüglich der anatomischen Genese in die gleiche Kategorie gehörige Komplikation weist ein 5. Fall auf.

Fall V: Hermann Scholz, 34 Jahre alt. Patient hat vom 25. VIII. 1915 bis 2. II. 16 eine Nephritis durchgemacht, die nach kurzem Rezidiv Mitte April völlig geheilt war. Nach Rückkehr von einem vom 14. VII. 16 bis 3. VIII. dauernden Transport nach Konstantinopel ist er am 4. VIII. mit Schüttelfrost, Fieber und Kopfschmerzen in das Reservelazarett Gleiwitz eingeliefert worden. Dort bestand während 16 tägiger Beobachtungszeit ein Fieber von quotidianem Typus mit Schüttelfrösten und nachfolgenden Schweißen, deutlicher Milztumor, ein stark bluthaltiger Harn, in dem nur $\frac{1}{4}\%$ Albumen enthalten war. Nach der Überführung in das Festungslazarett, Abteilung medizinische Klinik am 21. VIII. 16 ergab sich folgender Befund:

Temperatur kurz nach der Aufnahme 39,4. Die Milz ist perkutorisch vergrößert und deutlich palpabel, mittelhart. Es besteht eine auffallende Blässe. Seitens der übrigen Organe kein krankhafter Befund. Blutbefund: 28% Hämoglobin, 1 140 000 Erythrocyten, 1,3 Färbeindex, 700! Leukocyten. In der Gegend beider Nieren wird über heftige

Res.-Laz. Gleiwitz.

August 1916



Figur 2a.

Schmerzen geklagt. Urinmenge 800 ccm, spezifisches Gewicht 1030, trübe, stark bluthaltig, im Sediment reichlich Erythrocyten und Leukocyten, einige hyaline, granulirte und zahlreiche Blutkörperchenzylinder. Albumengehalt $\frac{1}{2}$ ‰.

Verlauf: Im Verlauf der Beobachtung erinnerte der Fiebertypus mit Schüttelfrösten und Schweißen, namentlich in der Zeitperiode vom 5. bis 8. IX. so auffallend an den quotidianen Typus einer Malaria, daß wiederholt nach Parasiten gesucht wurde. Ihr Nachweis gelang nicht, da der negative Parasitenbefund bei der tropischen Form der Malaria durchaus gewöhnlich ist, so gaben wir trotzdem vom 13. IX. ab ömal 0,2 Chininum muriat. und erreichten damit prompt nicht nur die Entfieberung, sondern auch die Beseitigung der Nierenerkrankung.

Nach den Symptomen und dem Verlauf kann an dem malarischen Charakter der Nierenerkrankung kein Zweifel sein. Dafür spricht 1. der charakteristische quotidiane Fiebertypus, 2. der Milztumor, 3. die Entwicklung einer schweren Anämie mit erhöhtem Färbeindex, Leukopenie mit Lymphocytose, 4. der vorausgegangene Aufenthalt des Pat. in Macedonien, 5. die prompte Beseitigung aller Krankheitserscheinungen durch Chinin.

Was die Art der Nierenerkrankung anbelangt, so imponierte sie zuerst bei oberflächlicher Beobachtung als hämorrhagische Nephritis. Zweifellos wies auch der Zylinderbefund auf den entzündlichen Charakter hin. Auffallend blieb nur der ungewöhnlich geringe Eiweißgehalt bei starkem Blutgehalt des Harns und dieschlagartige Behebung der Störung durch Chinin.

Wir leiten aus dieser Beobachtung das Recht ab, eher von einer Nierenhämorrhagie, als von einer hämorrhagischen Nephritis zu sprechen, das um so mehr, als wir aus den Beobachtungen von Rosenstein, Keltch und Kiener die bei der Malaria selten auftretende Nephritis als eine wochenlang dauernde, offenbar schwer zu beeinflussende, meist an das quotidiane Fieber sich anschließende Komplikation kennen gelernt haben. Hämorrhagien in die Pyramiden bei Schwarzwasserfieber, — von Pellarin als „Apoplexie rénale“ bezeichnet — sind auch von Keltch und Kiener häufig beobachtet. Hier fanden sich keilförmige, blutige Herde in der Rindensubstanz, mit der Spitze gegen die Pyramide gerichtet. Mannaberg hält diese Herde für Infarkte. — Lavarin hat nun auch ohne Vorliegen von Schwarzwasserfieber bei schwerer, biliöser Malaria solche Hämorrhagien mit mehrtägiger schwerer Anurie gesehen. Nichts liegt näher, als auch hier die gleiche Genese der Blutungen im

Organ vorauszusetzen, wie wir sie beim zentralen Nervensystem kennen gelernt haben. Ob hier infizierte Erythrocyten resp. Parasiten für die Thrombosierung der feinsten Nierengefäße verantwortlich sind oder die großen mononukleären Zellen, die namentlich in den Glomerulis pigmentbeladen das Lumen der Gefäße verengen, muß dahingestellt bleiben. Die Merkmale der Entzündung der Niere im Harn zu erklären, stößt auf keine Schwierigkeiten. Denn ein solcher Dauerzustand ist ohne eine entzündliche Reaktion des Nierenepithels kaum denkbar. Wie leicht übrigens der angehäuften Blutfarbstoff eine Nierenreizung provoziert, geht aus der interessanten Schilderung von W. H. Brown¹⁾ hervor, der bereits mit kleinen Hämätindosen beträchtliche Reizung des Nierenepithels erzeugen konnte.

Wir lassen hier noch einen Fall mit ähnlichen Erscheinungen folgen, der jeden Zweifel darüber behebt, daß bei der Malaria tropica Hämaturien vorkommen ohne jede nephritische Komponente.

Fall VI. Schweinitz, Hans, 21 Jahre alt, früher immer gesund, hat seit Kriegsbeginn den Feldzug mitgemacht. Im Oktober 1915 kam er nach Macedonien und erkrankte daselbst im Mai 1916 an typischen Malariaanfällen mit Schüttelfrost, hohem Fieber und folgendem Schweißausbruch. Die Anfälle wiederholten sich unregelmäßig, etwa alle 8—10 Tage. Im November 1916 wurde er plötzlich von Blutharnen überrascht. Die Hämaturie dauerte etwa 8 Tage lang. Seitdem machte er eine regelrechte Chininkur durch. Im Heimatslazarett wurden im Blute Tropicaparasiten nachgewiesen, die Milz war vergrößert, der Harn war dauernd frei von Blut und Eiweiß, die Temperatur schwankte während einer 2½ Monate dauernden Chinindarreichung zwischen 37 und 38° C. Am 8. III. 17 erfolgte die Überführung nach dem Festungslazarett (Abteilung Medizinische Klinik).

Befund bei der Aufnahme: Blaßgelbliche Gesichts- und Hautfarbe. Temperatur 37,4°. Milz deutlich palpabel, mittelhart. An den übrigen Organen kein krankhafter Befund. Hämoglobin 67%; Erythrocyten 4 360 000, Leukocyten 8 900, Färbeindex 0,8. — Urin völlig klar, vollkommen frei von krankhaften Bestandteilen.

Verlauf: 3 Tage nach der Aufnahme steigt das Fieber, das sich bis dahin nur sehr wenig über 37,0 gehalten hat, auf 38,2. An demselben Tage erfolgt plötzlich eine starke Hämaturie ohne Beschwerden. Im mikroskopischen Präparat finden sich im Urin massenhaft Erythrocyten, einzeln auch Leukocyten, Zylinder fehlen ganz. Am nächsten Tage ist der Urin völlig klar. Im Harnsediment

1) The renal complication of hematin intoxication and their relation to malaria. Arch. of int. med. 1913, Sept.

ist nur noch vereinzelt ein rotes Blutkörperchen zu sehen; die Eiweißreaktion fällt negativ aus.

Von jeher werden auch gastrointestinale Störungen bei Malaria zum Teil auf die Anhäufung von Malariaparasiten in den feinsten Gefäßen der Magendarmschleimhaut bezogen. Unter dem Namen der Perniciosa dysenterica werden Fälle beschrieben, in denen während der Fieberanfalle schleimige und blutige Stühle entleert werden. Sicher ist bei der Fülle der Infektionsmöglichkeiten im Balkankriegsgebiet durchaus häufig mit der Möglichkeit von Doppelinfektionen mit Malaria und Ruhr zu rechnen. Die neuere Veröffentlichung von Külz¹⁾ läßt aber keinen Zweifel darüber, daß dysenterische Zustände rein auf dem Boden einer Malaria bei den Feldzugsteilnehmern auf dem Balkan durchaus häufig sind und meist durch Chinin beseitigt werden können. Auch Becher²⁾ beschreibt neuerdings einen interessanten Fall von Malaria, der unter dem Bilde einer schweren Enteritis verlief und durch Chinindarreichung prompt geheilt wurde.

Wir verfügen über einen Krankheitsfall, wo ein einziges Mal von 12 fortlaufenden Untersuchungen Dysenterie Flexner gefunden wurde, die mit allen charakteristischen Symptomen der Malaria das Krankheitsbild einleitete. Auch in diesem Falle zeigte sich eine überaus günstige Einwirkung des Chinins auf Zahl und Beschaffenheit der Stühle, so daß wir fast versucht wären, das einmalige, aus der großen Reihe der bakteriologischen Untersuchungen ausfallende positive Resultat anzuzweifeln.

Zwei andere Fälle, in denen gleich von vornherein das typische Krankheitsbild der Malaria tropica durch schwere dysenterische Erscheinungen eröffnet wurde, und das malarische Fieber eine Zeitlang begleitete, seien nur kurz erwähnt. In einem Falle war die Wirkung des Chinins eine eklatante, im anderen Falle läßt sie sich wegen der Ungenauigkeit der Beobachtung nicht behaupten.

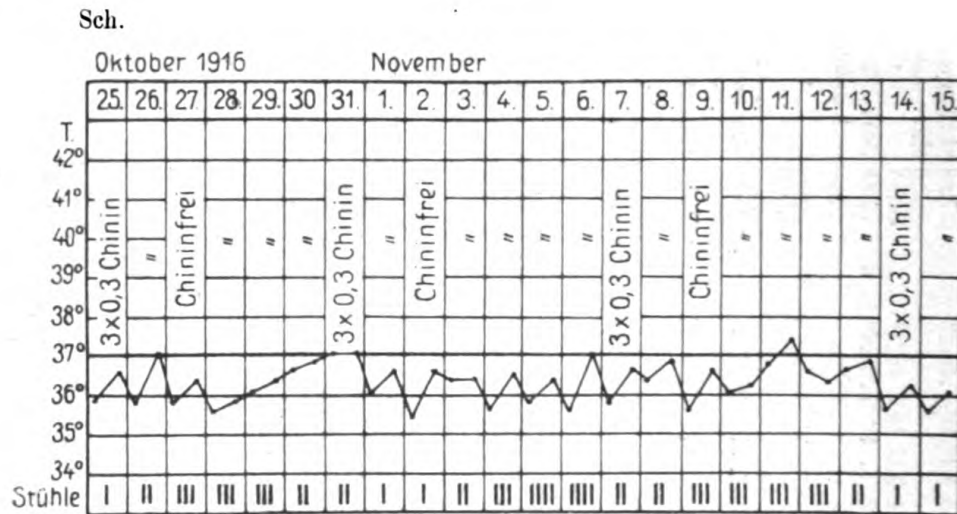
Aus dem langen Krankheitsverlauf eines vierten Falles Sch., der am 30. VIII. 16 an Malaria tertiana im Felde erkrankte, sei nur ein kürzerer Ausschnitt aus der Fiebertafel zwischen dem 25. X. 16 und 15. XI. 16 (Fig. 3) wiedergegeben, aus dem deutlich wird, daß die Zahl von blutigen und schleimigen Stühlen in den Perioden der Chinindarreichung jedesmal erheblich abnimmt, um in den Abschnitten der Chininkarenz zuzunehmen.

- 1) Münchener med. Wochenschr. Nr. 4, 1917, Feldärztl. Beilage Nr. 4, S. 127.
- 2) Berliner klin. Wochenschr. Nr. 1, 1917, S. 12.

Tabelle 1.

	Nach	Rotes Blutbild		Weißes Blutbild					Temperatur bei der Blutuntersuchung	Zahl der Leukocyten bei verschiedenen hoher Temperatur	Bemerkungen
		Erythrocyten	Hgbl. Index	Leukocyten	Polymorphkern.	Eosinophile	Lymphocyten	Gr. Mononukl. + Übergangsför.			
I. Scholz Nephritis Malaria tropica	5 Wochen	1 140 000	28% 1,3	700 58%	2% 38%	2%	2%	—	37,4°	12.IX.16 T. 37,6 Leukocyt. 2000	
	6 Wochen	2 100 000	35% 0,83	3 500 55%	2% 27%	5%	1%	—	36,4°	13.IX.16 T. 37,6 " 2400	
	8 Wochen	2 400 000	50% 1,0	5 500 67%	2% 28%	2%	1%	—	36,2°	14.IX.16 T. 38,6 " 2900	
	10 Wochen	5 000 000	75% 0,7	7 200 —	—	—	—	—	36,4°	18.IX.16 T. 36,4 " 3800	
II. Klimmek Malaria tropica	9 Wochen	2 800 000	60% 1,2	3 500 36%	—	59%	3%	2%	38,4°		Gameten und Ringe
	11 Wochen	2 450 000	66% 1,4	3 300 15%	1% 80%	2%	1%	—	36,6°		"
	15 Wochen	2 700 000	65% 1,2	3 200 —	—	—	—	—	36,6°		"
	20 Wochen	2 650 000	50% 1,1	3 500 45%	—	28%	26%	1%	39,6°		"
	23 Wochen	3 280 000	53% 0,8	6 600 53%	9% 31%	6%	1%	—	36,4°		Gameten +
	25 Wochen	3 480 000	50% 0,7	4 700 30%	13% 50%	7%	—	—	39,2°		"
26 Wochen	3 770 000	55% 0,7	5 300 40%	5% 42%	11%	2%	—	36,6°		"	
III. Hanke Malaria tropica	6 Wochen	1 900 000	45% 1,3	4 900 47%	1% 44%	8%	—	—	39,2°	7. X. 16 T. 38,0° Leukocyt. 4900	
	10 Wochen	2 600 000	65% 1,2	3 800 —	—	—	—	—	17. X. 16 T. 39,0°	4700	
	14 Wochen	3 900 000	70% 0,8	3 600 24%	3% 70%	3%	—	—	18. X. 16 T. 39,4°	" 4500	
	18 Wochen	4 000 000	80% 1,0	6 700 52%	4% 40%	4%	—	—	23. X. 16 T. 39,4°	" 3700	
IV. Filla Malaria tropica	17 Wochen	2 780 000	68% 1,2	8 600 66%	—	32%	2%	—	36,8°	4. XI. 16 T. 36,0°	Gameten und Ringe
									36,2°	5. XII. 16 T. 36,8°	"
									36,2°	3. I. 16 T. 36,4°	"
									36,6°		"

V. Mazurek Malaria tropica	8 Wochen	3 990 000	61%	0,8	6 500	26%	10%	50%	7%	1%	37,0°	12. XII. 16 T. 39,4°	Leukoc. 3400	*12 Tage nach einer Angina
	11 Wochen	4 060 000	60%	0,7	12700*	65%	1%	30%	2%	2%	36,6°	15. XII. 16 T. 40,2°	" 9700	
	14 Wochen	—	50%	—	7 200	23%	20%	42%	13%	2%	36,4°	31. XII. 16 T. 40,2°	" 8400	Gameten vorhanden
	16 Wochen	4 000 000	48%	0,6	5 200	—	—	—	—	—	36,6°	2. I. 17 T. 39,6°	" 7400	"
	19 Wochen	4 260 000	50%	0,6	7 900	35%	18%	37%	10%	—	36,8°	—	—	"
VI. Vogt Malaria tropica	13 Wochen	3 900 000	73%	0,9	4 900	65%	—	25%	10%	—	36,6°	24. I. 17 T. 39,2°	Leukocyt. 8500	Gameten und Ringe
	15 Wochen	3 950 000	60%	0,8	5 900	39%	—	47%	13%	1%	36,6°	26. I. 17 T. 39,8°	" 5450	Gameten + Gameten +
	18 Wochen	4 180 000	65%	0,8	5 200	—	—	—	—	—	—	—	—	Gameten +
VII. Liss Malaria tropica	8 Wochen	2 880 000	60%	1,0	4 000	46%	—	14%	36%	4%	36,8°	9. II. 17 T. 39,0°	Leukocyt. 5900	Gameten und Ringe
	13 Wochen	—	50%	—	—	58%	2%	32%	6%	2%	36,6°	—	—	Gameten +
	14 Wochen	3 820 000	—	—	4 500	—	—	—	—	—	—	—	—	Gameten +
VIII. Kapitulski Malaria tertiana	6 Wochen	1 580 000	47%	1,6	3 200	65%	3%	22%	10%	—	36,6°	—	—	einige Normoblasten
	12 Wochen	3 410 000	73%	1,07	3 900	55%	1%	42%	2%	—	36,4°	—	—	—
IX. Schmitz Malaria tertiana	3 Wochen	4 500 000	76%	0,8	3 900	65%	—	34%	1%	—	40,6°	3. V. 16 T. 40,4°	Leukocyt. 6900	
	4 Wochen	4 200 000	72%	0,8	9 200	51%	3%	42%	4%	—	36,4°	5. V. 16 T. 41,2°	" 5100	
X. Behr Malaria tertiana	3 Wochen	4 000 000	—	—	3 700	77%	—	15%	8%	—	40,6°	—	—	
	4 Wochen	—	—	—	10 350	67%	1%	19%	12%	1%	36,4°	—	—	
	5 Wochen	3 500 000	84%	1,2	10 000	44%	2%	42%	10%	2%	36,4°	—	—	
	8 Wochen	4 400 000	91%	1,0	7 100	35%	4%	55%	4%	2%	36,6°	—	—	
	12 Wochen	4 600 000	88%	0,9	6 500	—	—	—	—	—	36,0°	—	—	
XI. Sowade Malaria tertiana	16 Wochen	4 100 000	—	—	4 600	43%	—	50%	7%	—	36,6°	16. VII. 16 T. 39,8°	Leukoc. 2400	
	21 Wochen	4 400 000	—	—	7 900	54%	1%	40%	3%	2%	36,4°	18. VII. 16 T. 40,0°	" 1800	



Figur 3.

In allen Fällen scheint es geraten, da, wo dysenterische Erscheinungen im Beginn der Malariaerkrankung in Erscheinung treten, öfter an die direkte Beziehung der Malaria zu der Darmerkrankung zu denken. Die Blutbeimengungen zum Stuhl dürften mit kapillären Thrombosen der Magen-Darmschleimhaut in Zusammenhang stehen. Nach Frerichs erklären sich auch die profusen Blutungen aus Magen und Darm in analoger Weise.

Weil naturgemäß aus dem Felde nur die hartnäckigen, der Therapie trotzenen Fälle ins Heimatgebiet überführt werden, bieten sich hier relativ häufig die Bilder der chronischen, hartnäckigen Malariaerkrankung mit ihren Folgeerscheinungen der Kachexie und der schweren Anämie.

Eine größere Anzahl von Fällen gab uns Gelegenheit zum eingehenden Studium der Veränderung des Blutbildes. Die Resultate der Blutuntersuchungen bei Tropicafällen und Tertianafällen sind in der Tabelle 1 (S. 266/267) zusammengestellt.

Rotes Blutbild: Für die schweren Veränderungen des roten Blutbildes lieferten uns die Tropicafälle die meisten Beispiele. Daß sie bei den anderen Formen der Malaria seltener zu Gesicht kommen, liegt wohl nur an deren besseren therapeutischen Beeinflussbarkeit und der dadurch verkürzten Krankheitsdauer. Kachexie und Anämie stehen im allgemeinen in Parallele, doch können, wie der Vergleich zweier Fälle von Tropica lehrt (Fall I und II der Tabelle 1) die toxischen Blutschädigungen ohne Kachexie noch erheblicher sein und es kann, wie der Krankheitsverlauf des Falles I

lehrt, sogar ein auffallendes Wohlbefinden die schwere Anämie begleiten.

Die Zahl der roten Blutkörperchen sinkt am tiefsten im Falle I (Tropica, 1140000 Erythrocyten) und im Falle VIII (Tertiana, 1580000 Erythrocyten). Fast in allen Fällen bestehen die qualitativen Veränderungen der roten Blutkörperchen in beträchtlicher Größenzunahme, Polychromatophilie, seltener in Auftreten von Poikilocytose. Normoblasten kamen nur vereinzelt vor, Megaloblasten fehlten ganz. Das seltene Auftreten der Normoblasten haben auch Zweig und Matko¹⁾ zunächst beobachtet. Die charakteristischen degenerativen Veränderungen — Schüffner- und Maurer-Tüpfelung — sind uns häufig offenbar in einzelnen Fällen infolge Mißlingens der Färbung entgangen. Hingegen fanden wir die basophile Körnelung häufig, besonders schön im „dicken Tropfen“ (vgl. V. Schilling, Münchener med. Wochenschr. 1917, Nr. 7).

Die Hämoglobinwerte sahen wir meist relativ hoch bleiben, so daß der Färbeindex im Falle II (Tropica) auf 1,4, im Falle VIII (Tertiana) sogar auf 1,6 anstieg. Solche Beobachtungen machten bereits Rogers und V. Schilling²⁾ an den Sammlungsfällen des Instituts für Tropenkrankheiten. Auch aus den bei Mannaberg angeführten Zahlen bei 2 quotidianen, einer Tertiana und einem irregulären Fieber berechnen wir, wie Tabelle 2 zeigt, erhöhte Färbeindices.

Tabelle 2.

1. Tertiana perniciosa	7 Tage	2 112 500	45 %	1,07
2. Quotidiana	6 Tage	4 012 000	85 %	1,00
3. Länger dauernde Quotidiana	?	2 544 000	65 %	1,3
4. Irreguläres Fieber	?	2 717 000	65 %	1,2

So oft wie in unseren Fällen ist allerdings anscheinend bisher nur beim Auftreten von Megaloblasten und Megalocyten ein hypochromatischer Index gefunden worden (Da Costa 1,5; Zeri 1,4).

Wir haben demnach bei unseren Fällen von chronischer Malaria tropica und tertiana Anämien vom hyperchromatischen Typus ohne Regenerationstendenz vor uns, also rote Blutbilder, die zahlreiche, gemeinsame Züge mit denen der genuinen Biermerschen Anämie aufweisen (erhöhter Färbeindex, Makrocytose). Fällt

1) Wiener klin. Wochenschr. 1917, Nr. 48.

2) Mense's Handbuch für Tropenkrankheiten, Bd. 2.

die toxische Komponente bei der Malaria unter dem Einfluß der Therapie weg, so tritt oft schnell quantitativ und qualitativ die Restitution des Blutbildes ein. Unter der Fortdauer der deletären Wirkung der Malariatoxine können allerdings, wie die Beobachtungen von Bignami¹⁾ beweisen, solche Fälle tödlich verlaufen und das Knochenmark kann die charakteristischen Veränderungen der schweren Anämie zeigen. Wieweit wir in der von uns beschriebenen Kombination schwerer Anämie und kombinierter Strang-erkrankung (Fall II) Beziehungen zum Biermer'schen Typus sehen dürfen, muß dahingestellt bleiben. Im Malariafalle von Kahler und Pick, in dem charakteristische Störungen bestanden, ist von dem Vorliegen einer schweren Anämie nichts erwähnt.

Die beobachteten schweren Anämien erwiesen sich in den Fällen, wo die Chinintherapie die Fieberrezidive nicht zu unterdrücken vermochte, überaus hartnäckig. 20 Wochen nach der Infektion waren im Falle II die roten Blutkörperchen noch auf gleicher Höhe (2 650 000). Erst als unter dem Einfluß der Therapie die Fieberanfälle seltener, Milz- und Lebertumor kleiner wurden, wies die Erythrocytenkurve einen steileren Anstieg auf und das, trotzdem die Gameten aus dem Blute keineswegs verschwunden waren. Die interessanten Aufwärtsbewegungen im roten Blutbild lassen sich in der Tabelle aus unserem Falle II gut verfolgen.

Weißes Blutbild: Die kurze, von vielen Autoren betonte Hyperleukocytose zu Beginn des ersten Fieberanfalls haben wir nicht zu sehen Gelegenheit gehabt. Selbst da, wo bisher wenig Malariaattacken vorausgegangen waren, war im Anfall die Leukocytenzahl auffallend gering. Das hing wohl zum großen Teil mit der gleichzeitig bestehenden schweren Anämie unserer chronischen Fälle zusammen, wie auch schon Keltch und Peoch feststellten. Im Falle I sehen wir, wie bei der schweren Anämie vom hyperchromatischen Typus die Leukocyten auf 700 abfallen.

Wie aber auch unabhängig von der Anämie der Fieberanfall allein die allgemeine Leukopenie zustande bringt, ist bereits von Türck²⁾ gefunden und nachher von vielen anderen Autoren bestätigt worden. Wir verfügen über mehrere Fieberkurven einiger Tertianerkrankungen, aus denen hervorgeht, wie mehrere, in kurzen Intervallen sich folgende Anfallsperioden systematisch die Anzahl der weißen Blutkörperchen herunterdrücken. Es kann sich hier

1) Zit. nach Mannaberg, Die Malariakrankheiten.

2) Türck, Verhalten des Blutes bei akuten Infektionskrankheiten.

nur um eine spezifisch-toxische, elektive Wirkung der Malaria auf das Knochenmark handeln. Innerhalb dieser leukopenischen Perioden kann aber interessanterweise auf besondere Reize anderer Art der leukopoetische Apparat zur allgemeinen Leukocytose mit relativer und absoluter Polynucleose führen. Die Einwirkung des Malaria-toxins kann also durch andersartige infektiöse Reize in gegenteiligem Sinne überboten werden. In unserem Falle V schollen die Zahlen der Leukocyten von 6500 auf 12700 unter dem Einfluß einer Angina und kehrten dann wieder zum Ausgangswert zurück. Der Umschwung vollzog sich unter gewaltiger Verschiebung der polymorphkernigen Leukocyten gegen die Einkernigen. Die charakteristische Tatsache, daß bei den leukopenischen Werten durchweg die Lymphocytose im Vordergrund steht, sei hier nur erwähnt. Nach längerem Kranksein treten auch die großen Mononucleären mit beträchtlichen Zahlen in den Vordergrund. Die aus dem Blutbild im Beginn völlig verdrängten eosinophilen Zellen sieht man bei der Besserung des Allgemeinbefindens wieder erscheinen.

II.

In einer größeren Anzahl von Tertiana- und Tropicafällen, in denen das atypische Fieber viele Wochen hindurch die Diagnosenstellung erschwert hat, hatten wir mit der üblichen Chinindarreichung nach dem Nocht'schen oder dem Schema des Kriegsministeriums prompte Erfolge. Von dem schnellen Kupieren eines mehr akuten quotidianen Fiebers der Tertiana (Fall L.) mittels 0,45 Neosalvarsan intravenös konnten wir uns überzeugen. Der Patient blieb, nachdem die Injektion 10 Tage später wiederholt war, volle 14 Tage fieberfrei (Tabelle 6). Von da ab ist das Bild verwischt, weil mit periodischer Chinindarreichung begonnen wurde. Wir bestätigen damit die Beobachtungen von Baetge¹⁾ an 4 Fällen (3 mal 0,9 Neosalvarsan), Vandenhoff²⁾ an 15 Fällen (0,6 Neosalvarsan; in 8 Fällen nur 1 Injektion), Cutter³⁾ (2 Neosalvarsaninjektionen). Von einer absolut sicheren Wirkung des Neosalvarsans ist auch bei der Tertiana nicht immer die Rede. Summa-Windhuk⁴⁾ sah bei 2 Tertianafällen trotz 6 mal

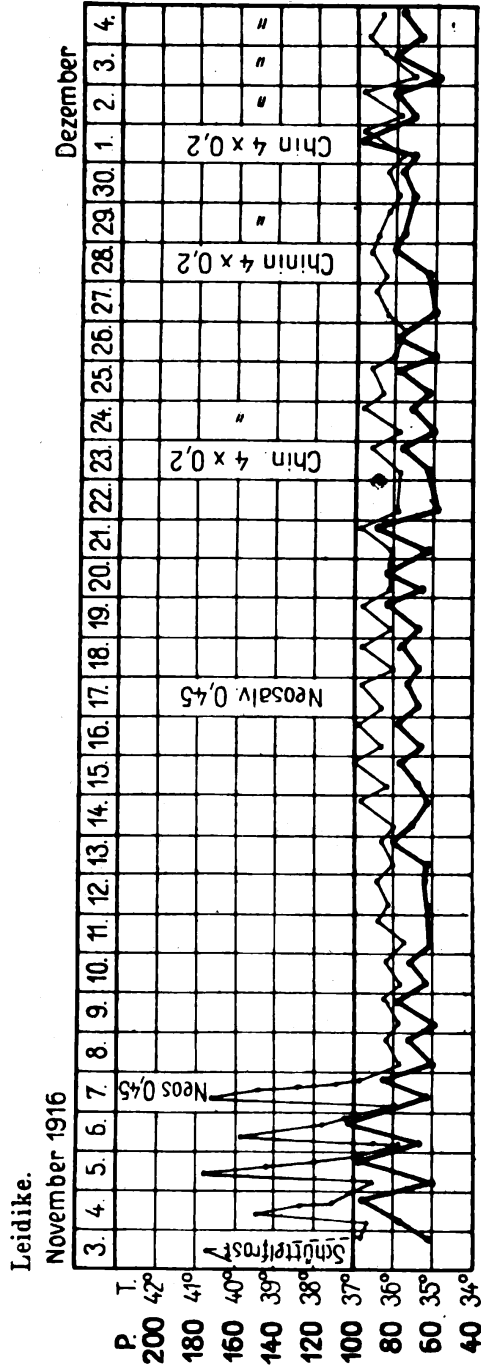
1) Münchener med. Wochenschr. 1913, Nr. 50.

2) Münchener med. Wochenschr. 1915, Nr. 43.

3) New York Med. Journ. 1913, Nr. 18.

4) Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1913, Bd. 17, S. 836.

0,6 Neosalvarsan nach 3 Wochen Rezidive auftreten, Vandenhoff in 4 Fällen 1, in 3 Fällen 2 Rückfälle.



Figur 4.

Über die Neosalvarsanwirkung akuten Tropicafällen haben wir keine Erfahrung. Im Falle Klimek (Fall II der Tabelle 1), der 9 Wochen nach der Infektion in unsere Behandlung trat, ließ sich die jetzt offenbar auf dem Balkan viel gemachte Erfahrung bestätigen, daß bei der chronischen Tropica die übliche Darreichung des Chinins in Dosen von 1 g pro die (6 Wochen) das Wiederauftreten der Anfälle nicht verhinderte, und nicht den geringsten Einfluß auf die Zahl der Ringe und Gameten hatte. Auch das oben beschriebene Blutbild und die Kachexie mit Ödemen änderten sich in keiner Weise.

In einem 2. Falle Mazurek (Fall V, Tabelle 1), der bereits 8 Wochen erfolglos mit Chinin behandelt war, verwendeten wir während einer unregelmäßigen Fieberperiode das Neosalvarsan (2 mal 0,3) in Abständen von 7 Tagen. Das Fieber verschwand zunächst, Ringe und Gameten blieben. Schon nach 9 tägiger Fieberlosigkeit erfolgte eine zweite 7 tägige Fieberperiode, die nach 0,45 Neosalvarsan

allmählich in normale Temperaturen überging. Die dann einsetzende 2 monatige Chininbehandlung führte zur erheblichen

Besserung des Allgemeinbefindens und der Anämie und zum völligen Ausbleiben der Anfälle, obwohl auch jetzt die Gameten aus dem Blute nicht völlig verschwunden sind. Der Milztumor ist fast ganz zurückgegangen. Als wir eine ähnliche Kombination der Neosalvarsan- und Chinindarreichung im Falle Kl. (Fall II der Tabelle 1) versuchten — 1,2 Neosalvarsan verteilt auf 1 Monat, dazwischen wöchentlich 2 Chinintage — kam es trotz Besserung des Blutbildes und der Kachexie weder zum Ausbleiben der Anfälle, noch Rückgang des Milztumors, noch Vernichtung der Parasiten im Blut. Erst innerhalb weiterer 6 Wochen wurde eine Wiederholung dieser Kombination erreicht: Verkürzung der Fieberanfälle, niedrigere Maximaltemperaturen, Verminderung der Gameten im Blute, gewaltige Besserung des Allgemeinbefindens und der Anämie. Was in 19 Wochen durch die Chinintherapie nicht erzielt wurde, ist in 13 Wochen und 2 Tagen durch die Kombination des Neosalvarsans mit Chinin erreicht worden: die der Heilung nahekommende Besserung einer schweren Malariakachexie. Wir halten eine einmalige Verabreichung von 1,0 Chininurethan intramuskulär im Verlaufe der Behandlung für belanglos, da sich nach dieser Einspritzung eine wesentliche Änderung in der Fieberbewegung nicht zeigte. Das Endziel freilich, die Vernichtung aller Parasiten, ist nicht erreicht.

In einem 3. Falle Filla (Fall IV, Tabelle 1), der 17 Wochen nach der Infektion in unsere Behandlung trat und bereits mit Chinin vorbehandelt war, erzielten wir durch 10 wöchige kombinierte Behandlung mit Neosalvarsan und Chinin (2,25 Neosalvarsan in 5 Wochen, darauf 5 Wochen lang Chinin) ein ähnliches Resultat: Besserung des Zustandes und der Anämie, nicht aber völliges Verschwinden der Parasiten.

Bilfinger¹⁾ hat zuerst an einem Tertianafalle gezeigt, daß die Chininresistenz der Parasiten durch Salvarsan aufgehoben wurde. Koltypin²⁾ bezeichnet die Rolle des Salvarsans als Ictus therapeuticus, dem eine Chininbehandlung nachzufolgen habe. Dementsprechend sind eine Anzahl von Autoren zur Kombination der Salvarsan- und Chininbehandlung übergegangen (Werner, Vandenhoff) und es scheint auch nach den Berichten aus dem Balkan die beharrliche Kombination dieser beiden Heilmittel über größere Zeitperioden in der Therapie veralteter Tropica-

1) Medizin. Klinik, Nr. 13, 1911.

2) Medizinskoje Obosrenije, Nr. 4, 1914.

fälle am aussichtsvollsten. Da das Ideal — die Vernichtung der Gameten und Ringe — auch so offenbar nur langsam erzielt wird, so werden die anderen Heilmethoden — intravenöse Salvarsaninjektionen, Optochin, Methylenblau — und die von Giemsa und Werner in neuester Zeit wieder herangezogenen Derivate der dem Chinin nahestehenden Alkaloide von neuem auf ihre parasitenvernichtende Wirkung geprüft werden müssen. Wir hoffen, über einzelne dieser Pharmaka an größerem klinisch mit den Hilfsmitteln der Heimat beobachteten Material später berichten zu können.

Nachtrag bei der Korrektur: Infolge der durch den Krieg verzögerten Drucklegung konnte eine Anzahl der inzwischen erschienenen therapeutischen Literaturangaben nicht mehr berücksichtigt werden. Wir werden darauf in unserer späteren Publikation zurückkommen.

Aus der II. medizinischen Universitäts-Klinik in München.

Über den Perkussionsschall.

Von

Ernst Edens und Fritz von Ewald †.*)

(Mit 2 Abbildungen und Tafel I/VII.)

Die letzten Jahrzehnte haben eine Fülle neuer leistungsfähiger Untersuchungsmethoden gebracht, deren Ausbau noch keineswegs vollendet ist. Röntgenstrahlen, verschiedene Arten der Endoskopie, Elektrokardiographie, Venenpulsschreibung, große Fortschritte in der chemischen, bakteriologischen und serologischen Untersuchungskunst. Da mag es überraschen, wenn man sich noch um eine so primitive Methode bemüht, wie es die Perkussion ist. Aber die Überzeugung, daß dieses Fundament jeder klinischen Untersuchung gar nicht fest genug gefügt sein kann, und die Einsicht, daß dies Fundament noch nicht so sicher steht, wie gemeiniglich angenommen wird, ermutigen uns, die Arbeit an dem alten Bau aufzunehmen.

Skoda hat in seiner berühmten „Abhandlung über Perkussion und Auskultation“ vom Jahre 1839 die Verschiedenheiten des Perkussionsschalles in vier verschiedene Reihen vom mehr zum weniger geordnet

1. vom vollen Schall zum leeren,
2. vom hellen zum dumpfen,
3. vom tympanitischen zum nichttympanitischen,
4. vom hohen zum tiefen.

An dieser Einteilung hat Skoda trotz zahlreicher Angriffe zäh festgehalten und noch jetzt ist dieselbe Einteilung die

*) Fritz von Ewald, mein lieber treuer Mitarbeiter, ist leider im ersten Monat des Krieges gefallen. Diese Arbeit war damals im wesentlichen abgeschlossen, verschiedene Hindernisse haben aber die Veröffentlichung bis jetzt verzögert. Edens.

Grundlage der Lehre vom Perkussionsschall. Wer über den Klopf-schall arbeiten will, muß deshalb auf Skoda und die von ihm gegebenen Begründungen seiner Lehre zurückgehen.

Wenden wir uns sogleich zu der ersten Reihe des Perkussions-schalles nach Skoda, zur Reihe vom vollen zum leeren Schall.

„Man hat bisher keinen allgemein gültigen Ausdruck, um die Schallverschiedenheiten zu bezeichnen, welche wir auf die Größe des schallenden Körpers beziehen. Ich glaube, daß man bei der Stimme und bei musikalischen Instrumenten zur Bezeichnung dieser Schallverschiedenheit gewöhnlich das Wort voll oder volltönend — sonor — gebraucht, und wende daher dieses Wort in gleichem Sinne für den Perkussionsschall an.“¹⁾ Voll ist also nach Skoda der Schall eines großen Körpers. Das ist aber, wie ohne weiteres einleuchtet, keine Schallqualität, sondern eine Diagnose. Skoda will einen bestimmten Zustand der Lunge (Größe und Luftgehalt) diagnostizieren; die diesem Zustand entsprechende Schallerscheinung definiert er durch eben diesen Zustand und diagnostiziert nun rückwärts aus dieser Schallerscheinung den betreffenden Zustand der Lunge. Das ist eine *petitio principii*, die in der Medizin so wenig wie in der Logik zugelassen werden sollte. Es finden sich allerdings bei Skoda Ansätze, den Begriff des vollen Schalles genauer zu analysieren. So sagt er, daß die Stärke und Höhe des Schalles für die Beurteilung nicht in Betracht komme und daß die Dauer den Begriff auch nicht erschöpfe; er habe den Begriff aus der Musik übernommen. Zwischen den Zeilen kann man bei Skoda vielleicht sogar lesen, daß er mit voll die Klangfarbe des Schalles charakterisieren will. Da aber der Perkussionsschall ein Geräusch und kein Klang ist, so kommen wir selbst dann nicht weiter, wenn wir — was aber Skoda nicht getan hat — die von Helmholtz gegebene Erklärung heranziehen: Wenn der Grundton an Stärke überwiegt, ist der Klang voll. Wir müssen uns vielmehr an Skoda's eigene Darstellung halten, denn in Skoda's Sinne wird die Bezeichnung des vollen Schalles bis zur Gegenwart angewendet. Tatsächlich kommen wir aber bei Skoda nicht über die anfangs gegebene Deutung des vollen Schalles als des Kennzeichens eines großen schallenden Körpers hinaus. Dann dürften wir aber erwarten, daß wenigstens praktisch der Schall eines großen Körpers, der volle Schall, etwas sicher Erkennbares ist. Zu unserem Erstaunen lesen wir aber bei Skoda

1) Skoda l. c. p. 6.

selbst: „Wenn man aus dem Kadaver herausgenommene Lungen- oder Darmpartien perkutiert, so überzeugt man sich, daß es unmöglich ist, aus dem verschieden vollen Schalle annäherungsweise die Größe der Lunge, oder die Weite des Darmes zu bestimmen.“

Wenn sich trotz der soeben dargestellten schweren Mängel der volle und sein Gegenteil, der leere Schall Skoda's bis in unsere Zeit erhalten haben, so kann das nur daran liegen, daß bis vor kurzem die Grundlagen für eine exakte Analyse des Perkussionsschalles fehlten. Die können unseres Erachtens nur durch eine graphische Aufzeichnung des Perkussionsschalles und eine Untersuchung dieser Schallkurve gewonnen werden. Bevor wir aber zu den in dieser Richtung unternommenen Versuchen übergehen, seien noch die anderen von Skoda aufgestellten Qualitäten des Perkussionsschalles kurz besprochen.

Skoda unterscheidet noch hell und dumpf: „Hell und dumpf oder dunkel wird in der gewöhnlichen Bedeutung genommen. Der Schall der Trommel wird dumpfer, wenn dieselbe mit Tuch überzogen wird.“ An einer Anzahl von Beispielen wird dann ausgeführt, wann ein heller, wann ein dumpfer Schall entsteht. Als Hauptergebnis kann wohl der folgende Satz Skoda's angesehen werden: „Die Dämpfung eines Perkussionsschalles ist somit auf die Dicke des unter der perkutierten Stelle befindlichen luftleeren (nicht schallenden) am Thorax anliegenden Körpers zu beziehen;“ heller Schall wird umgekehrt erhalten, wo lufthaltige Teile der Brustwand anliegen. Charakteristische Eigenschaften, an denen der helle oder dumpfe Schall erkannt werden könnten, werden aber nicht aufgestellt. Wir sehen, auch hier gibt Skoda uns keine Schallqualitäten, sondern eine Diagnose, auch hier liegt eine *petitio principii* vor. Es kommt hinzu, daß hell und dumpf, ebenso wie voll und auch leer nach Helmholtz Klangfarben bezeichnen, also auf das Geräusch des Perkussionsschalles nicht angewendet werden sollten.

Eine klare Bestimmung gibt Skoda vom tympanitischen und nichttympanitischen Perkussionsschall. „Der tympanitische Perkussionsschall nähert sich dem Tone im Sinne der Physik, indes der nichttympanitische dem Geräusche näher steht. Zur Erzeugung des tympanitischen Schalles ist demnach eine größere Gleichartigkeit der Schallschwingungen erforderlich, als zur Erzeugung des nichttympanitischen Schalles.“

Der hohe und tiefe Perkussionsschall ist ebenfalls ein klarer

physikalischer Begriff; nach Skoda hat diese Schallqualität den geringsten praktischen Wert.

Es kann hier nicht auf die umfangreiche, ältere Literatur über Skoda's Lehre vom Perkussionsschall eingegangen werden. Wir können auch darauf um so leichter verzichten, als der einzige unanfechtbare Weg zur Klärung der Streitfragen, die Aufzeichnung des Perkussionsschalles, darin nicht gegangen ist. Zur Orientierung über die in Betracht kommende Literatur sei auf Niemeyer¹⁾ verwiesen. Über die physikalischen Fragen unterrichtet man sich am besten in Geigel's²⁾ ausgezeichnetem Buch. Trotz des großen Fortschrittes, der durch Skoda's Untersuchungen auf dem Gebiet der Perkussion herbeigeführt wurde, ist sein Werk gewissermaßen ein Torso geblieben, wie das auch Carl Gerhardt³⁾ in seinem Buche der Auskultation und Perkussion ausspricht: „Der Bau wird erst vollendet . . . wenn alle diese Ergebnisse der ärztlichen Beobachtung anstatt auf bekannte physikalische Tatsachen, auf die Grundlagen der Lehre vom Schall zurückgeführt sein werden.“

Carl Gerhardt war es denn auch, der als erster eine graphische Darstellung des Perkussionsschalles gegeben hat und zwar mit Hilfe der empfindlichen Flamme. Die Abbildung in seinem Lehrbuch ist bekannt. Er konnte nachweisen, daß mit dieser Methode der tympanitische Schall der Trachea regelmäßigere, der nichttympanitische Schall der Brustwand unregelmäßigere Schwingungen liefert. Eine Erweiterung der Gerhardt'schen Untersuchungen wird durch die schöne Arbeit Selling's gegeben, die ebenso wie die vorliegende auf Anregung von Friedrich Müller geschrieben worden ist. Um die Lösung der technischen und physikalischen Fragen hat sich dabei Edelmann verdient gemacht. Selling perkutierte vor einem Mikrophon. Die durch die Schallwellen erzeugten Stromschwankungen des Mikrophons wurden einem Saitengalvanometer zugeleitet und die Schwingungen der Saite photographisch registriert. Mit dieser Methode fand Selling den Perkussionsschall der Brustwand an solchen Stellen, wo große Lungenteile lagen, oder, wie Selling sagt, den „hellen“ Lungenschall lauter und länger, als z. B. in der Gegend der Herzdämpfung. Da er aber das Verhalten der

-
- 1) Handbuch der Perkussion und Auskultation 1868.
 - 2) Leitfaden der diagnostischen Akustik 1908.
 - 3) Lehrbuch der Auskultation und Perkussion 1890.

Amplitude für das Wesentlichere in diesem Falle ansieht, tritt er für Fr. Müller's Vorschlag ein, die Bezeichnungen hell und dumpf durch laut und leise zu ersetzen. Daneben sei die Beibehaltung von voll und leer zu rechtfertigen, indem man darunter nach Fr. Müller länger oder kürzer dauernden Schall versteht. Die Analyse des tympanitischen und nichttympanitischen Schalles ist von Selling und Edelmann nicht durchgeführt worden. Die Bestimmung der Tonhöhe wurde mit Hilfe von Resonatoren durch Abhören, nicht durch Registrierung vorgenommen. Es bleibt in der Arbeit eine nicht ganz gelöste Frage, wieweit das Mikrophon unparteiisch die ihm zugeleiteten Schallerscheinungen zum Saitengalvanometer weitergibt. Wir werden auf die Einzelheiten dieser Arbeit noch wiederholt zurückkommen müssen.

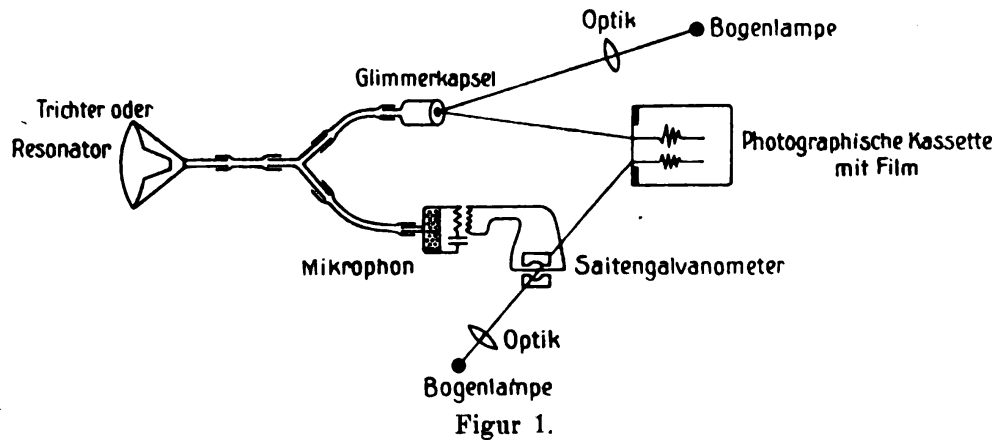
In derselben Zeit wie Selling und Edelmann arbeiteten auch May und Lindemann an der graphischen Darstellung des Perkussionsschalles. Sie benutzten zur Registrierung eine ungedämpfte Seifenmembran von 15 mm Durchmesser, die große Empfindlichkeit, aber auch starke Eigenschwingungen hatte, so daß in den Kurven oft zweifelhaft ist, ob bestimmte Schwingungen auf den Perkussionsschall oder die Eigenschwingungen der Membran zurückgeführt werden müssen.

May und Lindemann haben ihre Aufmerksamkeit besonders den Unterschieden zwischen tympanitischem und nichttympanitischem Schall gewidmet, und kommen zu dem Schluß, daß der tympanitische Schall charakterisiert ist durch die Einfachheit seiner Schwingungsform, während der nichttympanitische Schall als charakteristisches Merkmal eine komplizierte Schwingungsform mit sehr ungleichmäßigem Abstände der Maxima und Minima seiner Kurve zeigt.

Es ist klar, daß die Zuverlässigkeit der Registriermethode über den Wert der Schallaufnahme entscheidet. Daher war es eine Aufforderung, von neuem an die graphische Darstellung des Perkussionsschalles zu gehen, als O. Frank „ein neues Verfahren zur Registrierung von Schallphänomenen“ veröffentlichte.¹⁾ Die Vorrichtung besteht aus einer Kapsel, auf deren etwa 0,8—1,0 cm weitem kreisförmigem Rand eine sehr dünne (0,2—0,05 mm dicke) Glimmerplatte aufgepreßt ist. Auf die Glimmerplatte ist ein kleiner 1 qmm großer dünner Spiegel aufgeklebt und zwar an der Stelle, wo die Platte bei der statischen Durchbiegung durch einen

1) Sitzungsberichte der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie in München 1913. S. 45.

auf die Platte wirkenden hydrostatischen Druck die stärkste Neigung erhält. Vor der Platte, d. h. auf der der Schalleinwirkung entgegengesetzten Seite ist zur Dämpfung eine möglichst seichte Kapsel angebracht, die eine kleine Öffnung für den Spiegel enthält. Der Spiegel wird durch eine Bogenlampe beleuchtet und die Bewegung des Spiegels durch den vom Spiegel reflektierten Lichtstrahl photographisch aufgezeichnet. Die theoretische Durchrechnung ergibt, daß Frank's Kapsel besser als jede früher angewandte für alle akustischen Aufnahmen geeignet ist. Die von uns benutzte Kapsel stammte aus dem physikalischen Institut von Edelmann in München. Es schien uns zweckmäßig, die Registrierung durch die Glimmerkapsel mit der ebenfalls sehr leistungsfähigen, aber doch ganz andersartigen Methode von Selling und Edelmann, der Registrierung durch Mikrophon und Saitengalvanometer, zu verbinden; es war dadurch eine wichtige gegenseitige Kontrolle der beiden Methoden gegeben. Ich benutzte ein Kohlenkugelmikrophon von Reiner, das die Firma Edelmann mir in entgegenkommender Weise zur Verfügung gestellt hatte, und das große Edelmann'sche Saitengalvanometer. Die Spannung der Saite war so, daß 1 Millivolt Spannungsabfall einen Ausschlag von 2 mm auf der photographischen Platte gab. Perkutiert wurde vor einem kurzen flachen Trichter, der nach seiner Form wohl nicht als Resonator in Betracht kommen konnte, zumal da aus dem Trichter an der einen Seite ein ziemlich breiter Sektor herausgeschnitten war, um eine Perkussion des Patienten möglichst nahe dem Trichter zu ermöglichen. Stimmgabelaufnahmen von 32 bis zu 683 Schwingungen ergaben keine Resonatorwirkung des Trichters und gleichmäßige korrekte Registrierung durch beide Apparate. Die ganze Anordnung wird durch das nebenstehende Schema Fig. 1 veranschaulicht.



Es mag vorausgeschickt werden, daß beide Methoden im wesentlichen ganz gleiche Kurven lieferten, nur zeigte sich, daß die Glimmerkapsel ein stärkeres Auflösungsvermögen hatte, sie verzeichnete schon bei den soeben erwähnten Stimmgabelversuchen, aber auch bei den Aufnahmen des Perkussionsschalles häufig Obertöne, die durch die Mikrophon-Saitengalvanometer-Anordnung nicht so deutlich oder gar nicht wiedergegeben werden. Wir werden deshalb im folgenden, um die Arbeit nicht zu sehr mit Kurven zu belasten, vorwiegend die mit der Glimmerkapsel gewonnenen Aufnahmen bringen und geben nur nebenstehend in einem Übersichtsbild den Klopfeschall der verschiedenen Regionen in beiden Registrierungen wieder (Fig. 1 a).

Der Klopfeschall über lufthaltigen und luftleeren Bezirken des Brustkorbes: Lungenschall und Herzdämpfung. Wir können bei der Perkussion im Prinzip zwei verschiedene Arten unterscheiden, entweder wir perkutieren korrespondierende Bezirke der rechten und linken Seite und achten auf Unterschiede des Schalles von anatomisch gleichgebauten Teilen. Oder wir perkutieren von einem Punkt in fortlaufender Richtung und achten auf Änderungen des Schalles infolge wechselnder anatomischer Bedingungen. Die erste Art wird bei Gesunden, die uns hier beschäftigen sollen, im Prinzip gleichen Schall liefern, die zweite Art dagegen wesentliche Änderungen ergeben, besonders da, wo lufthaltige Organe an luftleere Organe grenzen. Da es sich für uns um die prinzipielle Festlegung der verschiedenen Schallqualitäten handelt, so werden wir uns der zweiten Art bedienen und möglichst ausgesprochene Schallunterschiede studieren, so z. B. den Perkussionsschall über der rechten Lunge in der Gegend ihrer vollen Entfaltung, also vorn etwa zwischen 2. und 4. Rippe und den Perkussionsschall der sog. absoluten Herzdämpfung. Fig. 2 gibt den Lungenschall, wie er hier kurz genannt sein soll, und den Schall der absoluten Herzdämpfung wieder, und zwar bei Hammer-Plessimeter-Perkussion.

Der erste Blick zeigt, daß die Amplitude des Lungenschalles größer ist, als die Amplitude des Schalles der Herzdämpfung. Ist deshalb auch der Lungenschall lauter als der Schall der Herzdämpfung? Physikalisch sicher, wenn wir die Größe der Amplitude als Maßstab der Schallstärke nehmen. Aber für den Arzt, der perkutiert, sind laut und leise physiologische Größen, Empfindungsqualitäten. Die Empfindung des menschlichen Ohres für laut und leise hängt aber nicht nur ab von der Größe der Schallschwingungen,

der Amplitude, sondern in hohem Maße auch von der Zahl der Schwingungen, also der Höhe des Schalles (Wien). Es ist ja bekannt, daß manche hohen Töne, denen nur eine kleine Amplitude zukommt, als besonders laut, fast schmerzhaft empfunden werden. Nur wenn Lungenschall und Schall der Herzdämpfung von vergleichbarer Höhe sind, werden wir aus der Größe der Amplitude einen Schluß ziehen dürfen. Die verschiedene Empfindlichkeit des Ohres für Schallphänomene verschiedener Höhe kommt aber nur bei größeren Höhenunterschieden als wesentlich in Betracht. Auch ohne Registrierung können wir aus dem einfachen Gehörseindruck sagen, daß solche Unterschiede zwischen Lungenschall und Schall der Herzdämpfung nicht bestehen; dann dürfen wir aber aus den Schallkurven schließen, daß der Lungenschall lauter ist als der Schall der Herzdämpfung. Wir können demnach durch unsere Kurven als Schallqualitäten, die bei der Perkussion der Brustorgane in Betracht kommen, den lauten und leisen Schall als sichergestellt betrachten.

Ohne Schwierigkeit läßt sich aus unserer Kurve noch ein anderer Unterschied zwischen dem Lungenschall und dem Schall der Herzdämpfung erschließen, der Lungenschall dauert länger. Allerdings kann man wegen des allmählichen Abklingens das tatsächliche Ende des Schalles schwer bestimmen; man sieht aber schon mit bloßem Auge noch deutliche Schallwellen in der Kurve des Lungenschalles, während zu derselben Zeit in der Kurve des Schalles der Herzdämpfung keine Wellen mehr erkennbar sind. Nimmt man die Originalkurven unter die Lupe, so findet man als Dauer des Lungenschalles etwa 0,4 Sek., als Dauer des Schalles der Herzdämpfung weniger als 0,3 Sek.. Wir können demnach durch unsere Kurven als Schallqualität, die bei der Perkussion der Brustorgane in Betracht kommt, auch den langen und kurzen Schall als sichergestellt betrachten.

Sehr viel schwieriger als die soeben besprochenen Eigenschaften des Perkussionsschalles, ist die Frage der Höhe und Tiefe des Schalles. Hier müssen wir uns daran erinnern, daß der Perkussionsschall im physiologischen Sinne ein Geräusch ist, ein aus zahlreichen Tönen mit verschiedensten Schwingungszahlen zusammengesetztes Schallphänomen, dessen einzelne Komponenten außerdem insofern während des Ablaufes des Schallvorganges nicht konstant sind, als die hohen Töne rascher als die tiefen abklingen werden. Dadurch, daß sich die zahlreichen Kurven der zum großen Teil nicht harmonischen Töne überlagern und daß sich die Zu-

sammensetzung des Tongemisches durch ungleichzeitiges Abklingen der verschiedenen Töne dauernd ändert, muß eine sehr unregelmäßige, jeder Periodizität entbehrende Schallkurve entstehen, die typische Kurve eines Geräusches. Die Kurven von Klängen zeigen dagegen regelmäßige periodische Bewegungen. Es ist danach begreiflich, daß die Auflösung einer Kurve des Perkussionsschalles sehr großen Schwierigkeiten begegnet. So äußert sich Helmholtz über eine vergleichbare, aber doch einfachere Aufgabe folgendermaßen. Die mathematische Analyse „bei den Kreisplatten und gespannten Membranen, welche angeschlagen sind, würde theoretisch gehen, aber deren unharmonische Nebentöne sind so zahlreich und liegen so nahe aneinander, daß die meisten Beobachter an der Aufgabe, sie zu trennen, scheitern möchten“. Es mag ferner hier noch darauf hingewiesen werden, daß bei Geräuschkurven durch die Überlagerung der zahlreichen Einzelkurven die resultierende Welle, auch wenn sie eine gewisse Periodizität erkennen läßt, eine viel längere Periode zeigen wird, wie die irgendeiner der Schwingungskomponenten (Fischer, Med. Physik 1913 S. 517). Wenn wir gleichwohl die Schwingungszahlen unserer Kurven angeben, so wissen wir, daß es sich nur um Näherungswerte und zwar wahrscheinlich um Minimalzahlen der Frequenz handeln kann. Die Kurve des Lungenschalles bietet nach Ablauf der ersten großen Ausschläge noch fast 0,3 Sek. lang deutliche kleine, allerdings nicht ganz regelmäßige Schwingungen, die dem Grundton nahe stehen dürften und etwa 215 Doppelschwingungen in der Sekunde betragen. Im Beginn sind auch hohe Obertöne deutlich, deren Frequenz um 700 Doppelschwingungen liegt. Die Kurve des Schalles der Herzdämpfung hat dieselben kleinen Grundtonschwingungen wie der Lungenschall, doch ist ihre Frequenz geringer, sie beträgt nur etwa 190 Doppelschwingungen, während umgekehrt die Frequenz der Obertöne höher, um 800 Doppelschwingungen liegt. In mehreren anderen Fällen — alles waren junge gesunde Männer — waren die Zahlen der Grundtonschwingungen fast die gleichen. Auch die Obertöne bewegten sich in ähnlicher Höhe. Einen Überblick über die an besonders deutlichen Kurven gefundenen Schwingungszahlen gibt die umstehende Tabelle (Fig. 3). Bemerkenswert ist, daß in den beiden letzten Fällen der Tabelle der Schall der Herzdämpfung höher als der Lungenschall ist; schon bei oberflächlicher Betrachtung des Schalles der Herzdämpfung fiel eine ungewöhnliche Regelmäßigkeit der Schwingungen auf, die Auszählung ergab dann dieselbe Zahl wie beim Bauchschall. Tat-

Fall	Lungen- spitze	Lungen- schall am Brust- korb	Schall der Herz- dämpfung	Bauch- schall	Bemerkungen	
A		205	215	190	280	
Schlo	Obertöne um	1000	690	810	um 1000	
		200	200	192	250	
			219	204	252	
R		215	216	190	250	
Scha	Obertöne	195	880	775		
			195	180	220	
C			175	150	195	
G		205	200	224	224	} Magentympanie in der Gegend der Herz- dämpfung
B	Obertöne		900	500	500	
			200	230	230	

Figur 3.

sächlich hatten die betreffenden Fälle eine starke, in den Bereich der Herzdämpfung hineinreichende Magentympanie, so daß hierdurch die abweichende Höhe und Form der Schallkurve der Herzdämpfung erklärt wird. Nur in einer beschränkten Zahl von Kurven konnten auch die Obertöne einigermaßen sicher gezählt werden. Es liegt die Vermutung nahe, daß die Obertöne vom Plessimeter herrühren. So konnte auch Selling nachweisen, daß bei Benutzung einer Gummiplatte die Resonatoren bis zur zweigestrichenen Oktave, bei Benutzung eines gewöhnlichen Elfenbeinplessimeters bis $a''' = 1760$ Schwingungen ansprachen. Ich selbst sah in Übereinstimmung mit diesem Befund bei Benutzung einer Gummiplatte als Plessimeter Obertöne von 450—500 in meinen Kurven, doch wurde diese Zahl auch bei Benutzung des Elfenbeinplessimeters beobachtet (Fall G. der Tabelle). Es soll aber wegen der oben dargelegten großen Unsicherheit vor allem auf die Zahlen der Obertöne kein Wert gelegt werden; vielleicht verdienen die Zahlen des Grundtones etwas größeres Vertrauen.

Eine genauere Bestimmung der im Klopfeschall vorhandenen Töne und ihre Höhe durfte mit der Hilfe von Resonatoren erwartet werden, die C. Gerhardt schon 1876 zur Untersuchung des Klopfeschalles überhaupt benutzt hat. Selling arbeitete mit Kegel- und Kugelresonatoren. Bei den Kugelresonatoren wird die Höhe des Resonators durch Einsätze mit verschiedenen großen Öffnungen eingestellt. Je enger die Öffnung, um so tiefer der Resonator, um so geringer aber auch die Masse der durch die enge Öffnung eintretenden Schallwellen. Bleibt der Resonator auf den Klopfeschall stumm, so kann das entweder darauf beruhen, daß der

Ton des Resonators nicht im Klopfeschall vorhanden ist, oder es liegt daran, daß die Schallwellen in zu geringem Umfange in den Resonator eingedrungen sind. Der Kugelresonator gibt uns also bei der Untersuchung des Klopfeschalles keine eindeutige Antwort,¹⁾ deshalb hat Selling für seine Untersuchungen die Kegelresonatoren vorgezogen. Allerdings wird der Basaldurchmesser der Kegelresonatoren mit zunehmender Höhe kleiner und damit die Masse der aufgefangenen Schallwellen geringer. Da beim Klopfeschall aber vor allem die tiefen Töne interessieren und für diese die Aufnahmebedingungen durch Kegelresonatoren wegen des großen Basaldurchmessers besonders günstig sind, so fällt die verschiedene Größe des Durchmessers hier nicht ins Gewicht, um so weniger als sich der Durchmesser nur langsam ändert und nicht annähernd so erhebliche Größenunterschiede wie bei den Kugelresonatoren aufweist. Selling horchte seine Resonatoren ab. Uns lag daran, alle subjektiven Momente auszuschalten und wir haben deshalb die Antwort der Resonatoren graphisch registriert, indem wir den Resonator an die Stelle des Aufnahmetrichters setzten und mit der Glimmerkapsel und durch das Mikrophon mit dem Saitengalvanometer verbanden. Sollte in ununterbrochener Reihe der Klopfeschall durch 5 oder Oktaven analysiert werden, so waren dazu 35 oder 42, bei Berücksichtigung der halben Töne 60 oder 72 einzelne Resonatoren nötig. Die Beschaffung dieser großen Reihe scheiterte an den Kosten, um so mehr, als eine entsprechende wissenschaftliche Ausbeute keineswegs sicher erwartet werden konnte. Es bestand aber noch die Möglichkeit, als Resonatoren Röhren zu benutzen, die durch Ausziehen und Zusammenschieben leicht auf die gewünschte Höhe eingestellt werden konnten. Wir verwendeten 4 Röhren, die erste mit einer Länge von 2,3 bis 1 m u. 80 mm Durchmesser für D' bis E. die zweite mit einer Länge von 99 bis 67 cm u. 62 mm Durchmesser für F bis c. die dritte mit einer Länge von 59 bis 29 cm u. 50 mm Durchmesser für d bis d'. die vierte mit einer Länge von 26 bis 13 cm u. 20 mm Durchmesser für e' bis e".

Aufgenommen wurden der Lungenschall, und zwar über der Spitze und zwischen der 2. und 4. rechten Rippe, der Schall der Herz-

1) Die Edelmann'schen Kugelresonatoren waren auch ursprünglich nicht zur Geräuschanalyse konstruiert, sondern zur Verstärkung tiefer Stimmgabeltöne, wofür sie vorzüglich geeignet sind (s. Selling).

dämpfung und der tympanitische Bauchsall. Von G' (48 Schw.) bis d' (287 Schw.) sprachen die Resonatoren mit ihrem Eigenton auf alle vier genannten Arten des Klopfalles in ununterbrochener Reihe an, am besten wohl von A' (53 Schw.) bis E (80 Schw.). Beim Übergang von der ersten weiteren, zur zweiten engeren Röhre wurde die Amplitude wesentlich kleiner, wohl entsprechend der geringeren Masse von eintretenden Schallwellen, zugleich gingen die bis dahin sehr deutlich ausgesprochenen Obertöne in Grundschwingungen unter. Als Beispiel sei der Klopfalles wiedergegeben, der mit dem auf e gestimmten Resonator erhalten wurde. Fig. 4.

Unterhalb G' (48 Schw.) waren die Grundschwingungen durch Obertöne so stark gestört, daß eine Auszählung im Bereich der großen Ausschläge nicht sicher möglich war, die Kurve schwang aber aus in einer höheren Frequenz, als dem Eigenton des Resonators entsprach, bei F', E', D' mit etwa 60 Schwingungen für alle vier Arten des Klopfalles. Oberhalb d' (287 Schw.), also beim Übergang der 3. (weiteren) zur 4. (engeren) Röhre sprach der Resonator nicht mehr mit seinem Eigenton an, sondern man erhielt von allen vier Arten des Klopfalles eine Kurve mit etwa 160 Schwingungen als Grundschwingung und Obertönen von 800 bis 900 Schwingungen. Nur die Kurve des Bauchsalles zeichnete sich durch größere Regelmäßigkeit beim Abklingen der Schwingungen aus, im übrigen unterscheiden sich die Kurven von Lungenspitze, Lunge und Herz wesentlich nur durch die Größe der Amplituden und die Dauer des Schalles. Es muß auffallen, daß beim Übergang von einem Resonator zum anderen jedesmal eine aus der Linie fallende Veränderung der Kurvenbilder auftritt; da es sich bei den Übergängen immer um einen Wechsel des Durchmessers handelte, so ist offenbar nicht stets das für die Resonanzwirkung günstigste Verhältnis von Durchmesser zur Länge des Resonators getroffen worden, ein Mangel der Methode, der nicht nur bei den Änderungen des Durchmessers, sondern auch bei größeren Änderungen der Länge in Betracht zu ziehen ist. Wir dürfen also aus der Erscheinung, daß von G' (48 Schw.) bis d' (287 Schw.) die Resonatoren angesprochen haben, nicht schließen, daß die Töne des Klopfalles nur in dieser Höhe liegen. Es muß vielmehr eine Kontrolle mit Resonatoren gefordert werden, die frei von dem genannten Mangel sind. Wir haben deshalb den Klopfalles auch wirken lassen auf Kugelresonatoren, deren Höhe durch Einsätze eingestellt wurde, und die Antwort der Resonatoren graphisch aufgenommen. Untersucht wurden wieder die schon genannten vier

Arten des Klopfalles; die Resonatorenreihe ging in chromatischer Tonleiter durch 5 Resonatoren abnehmender Größe von C' mit 33 Schwingungen bis h''' mit 1980 Schwingungen. Bei diesen systematischen Untersuchungen durfte man auch hoffen, den Einfluß der verschiedenen großen Einsätze bis zu einem gewissen Grade auszuschalten, denn beim Übergang von einer Resonatorgröße zur nächst kleineren fand gleichzeitig ein Übergang von relativ weiter zu enger Schallöffnung statt. Zu gleicher Zeit bot die Methode, wie hier eingeschoben sei, eine Handhabe, um die Gleichmäßigkeit der Perkussion und die Breite von Zufälligkeiten zu beurteilen, denn es standen 261 Einzelaufnahmen zum Vergleich zur Verfügung; dazu kamen 128 Aufnahmen durch Röhrenresonatoren und außerdem zahlreichen Stichproben. Rechnen wir die Aufnahmen des Klopfalles ohne Resonatoren hinzu, so ergibt sich eine Zahl von über 600 Aufnahmen. Die Prüfung dieses Materials ergab eine ausgezeichnete Gleichmäßigkeit der entsprechenden Kurven, so daß die Technik als zuverlässig anzusehen ist. Die Perkussion wurde immer von demselben Untersucher (Edens) mit demselben Instrumentarium ausgeführt.

Von Dis' (38 Schw.) bis h (241 Schw.) sprachen die Kugelresonatoren mit ihrem Eigenton auf alle vier Arten des Klopfalles in ununterbrochener Reihe an. Von c' (256 Schw.) an aufwärts zeigte der Schall der Lungenspitze eine abweichende Form, nämlich eine langsame Grundschwingung mit aufgesetzten Obertönen. Beim Übergang vom zweiten zum dritten Resonator (Übergang von f' [341 Schw.] zu fis') zeigte der Schall der Lunge im Brustkorb und der Schall der Herzdämpfung (siehe Fig. 5) dieselbe Änderung der Form (langsame Grundschwingung, Frequenz etwa 100, mit aufgesetzten Obertönen, die z. T. zwischen 8—900 liegen) wie der Schall der Lungenspitze schon beim Übergang von h (241 Schw.) zu c' (256 Schw.). Der Bauchschall erlitt diese Änderung etwas später, bei c'' (512 Schw.) und zeigte eine höhere Frequenz der Grundschwingung (um 200) und größeren Reichtum an Obertönen. Am besten sprach der Resonator wohl von d (143 Schw.) bis dis' (304 Schw.) an, während bei den Röhren das Optimum, wie erwähnt, viel tiefer zwischen A' (53 Schw.) und E (80 Schw.) lag. Unterhalb von Dis', also bei C', Cis', D' wurde bei Anwendung der Kugelresonatoren ein Grundton von 40 Schwingungen gefunden mit zahlreichen Obertönen, die von C an aufwärts undeutlicher werden, und zwar besonders beim Schall der Lunge im Brustkorb und beim Schall der Herzdämpfung, während der Bauchschall bis

Dis (76 Schw.), der Lungenspitzenschall bis A (107 Schw.) deutlich ausgebildete Obertöne zeigt.

	Tonhöhe	Resonator	Kurve
Der Resonator spricht nicht mit seinem Eigenton an	C'—D' (32—36 Schw.)	Kugelresonator	Grundton von etwa 40 Schwingungen mit Obertönen bei Spitzen-, Lungen-, Herz- und Bauchperkussion
	C'—F' (32—42 Schw.)	Röhrenresonator	Grundton von etwa 60 Schwingungen mit Obertönen bei Spitzen-, Lungen-, Herz- und Bauchperkussion
Der Resonator spricht mit seinem Eigenton an	Dis'—h (38—241 Schw.)	Kugelresonator	Eigenton des Resonators mit Obertönen, die bei Lungen- und Herzperkussion von C ab bei Bauchperkussion von Dis ab bei Spitzenperkussion von A ab } un- deutlich werden
	G'—d' (48—287 Schw.)	Röhrenresonator	Eigenton des Resonators mit Obertönen, die bei Spitzen-, Lungen-, Herz- und Bauchperkussion von F ab zurücktreten Optimum der Resonanz von E—A
Der Resonator spricht nicht mit seinem Eigenton an	e'—e'' (322—645 Schw.)	Röhrenresonator	niedrigerer Grundton (um 160 Schwingungen mit Obertönen, die größtenteils zwisch. 800—900 Schwingungen liegen bei Spitzen-, Lungen-, Herz- und Bauchperkussion.
	c'—h''' (256—1933 Schw.)	Kugelresonator	niedrigerer Grundton (um etwa 100 Schwingungen) mit Obertönen (z. T. zwischen 800—900) bei Spitzenperkussion
	fis'—h''' (363—1933 Schw.)	Kugelresonator	dasselbe bei Lungen- und Herzperkussion
	c''—h''' (512—1933 Schw.)	Kugelresonator	niedrigerer Grundton (um 200 Schwingungen) mit reichlich Obertönen bei Bauchperkussion
ohne Resonator	d—a (143—214 Schw.)	Kein Resonator	Bereich des Grundtones vom Klopf-schall der Spitze, der Lunge im Brustkorb und des Herzens
	g—d'' (191—287 Schw.)	Kein Resonator	Bereich des Grundtones vom Klopf-schall des Bauches



Beim Übergang vom ersten, größeren, mit weiter Schallöffnung zum zweiten, kleineren Resonator mit enger Schallöffnung (Übergang von H [120 Schw.] zu c [128 Schw.]) wurde die Amplitude nicht wesentlich beeinflußt; vermutlich wurde die geringe Masse der eintretenden Schallwellen durch den kleineren Raum des Resonators ausgeglichen.

Das Wesentliche dieser Untersuchungen sei in folgender Tabelle (Fig. 6) übersichtlich zusammengestellt. Dabei ergeben sich zwanglos drei Abschnitte: der Resonator spricht noch nicht an, der Resonator spricht an, der Resonator spricht nicht mehr an. Die für den Grundton des Klopfalles ohne Resonator gefundenen Näherungswerte fallen in den zweiten Abschnitt, sie fallen sogar in das Optimum der Resonanz der Kugelresonatoren. Das Resonanzoptimum der Röhrenresonatoren liegt jedoch wesentlich tiefer. Dieser Widerspruch forderte dazu auf, zu prüfen, wie weit die Antwort unserer Resonatoren als vertrauenswürdig angesehen werden dürfe. Zu diesem Zwecke spielten wir einem Resonator von bestimmter Tonhöhe auf der Bratsche eine Tonleiter *piccato* vor, z. B. einem auf *d'* eingestellten Kugelresonator die Tonleiter *c* bis *c''*. Das Ergebnis zeigt Fig. 7. Der Resonator *d'* spricht auf *c* und *d* mit *c'* und *d'*, also mit der nächst höheren Oktave des gespielten Tones an: *e*, *f* und *g* werden mit der ihnen zukommenden Schwingungszahl „durchgelassen“, offenbar ohne Verstärkung durch Resonanz; *a*, *h*, *c'*, *d'*, *e'*, *f'* zeigen ebenfalls die ihnen zukommende Schwingungszahl, außerdem aber Verstärkung durch Resonanz, *g'*, *a'*, *h'*, *c''* werden ohne Verstärkung mit ihrer Schwingungszahl wiedergegeben. Die Resonanz ist ohne Frage in der Nähe von *d'* und eine Oktave tiefer in der Nähe von *d* am stärksten, aber doch nicht annähernd so spezifisch wie man für reine Töne erwarten oder gar für die Auflösung eines Geräusches mit sehr wenig ausgesprochenen Tönen, wie es der Klopfeschall ist, wünschen müßte. Röhrenresonatoren verhielten sich im wesentlichen wie die Kugelresonatoren.

Wir müssen also sagen, daß die Höhe des Klopfalles eine noch nicht sicher gelöste Frage ist. Da aber das Optimum der Resonanz auf den Klopfeschall bei den Kugelresonatoren mit den ohne Resonatoren gefundenen Werten für den Grundton des Klopfalles übereinstimmt, so darf zunächst als wahrscheinlichste Vermutung ausgesprochen werden, daß die Hauptkomponenten des Klopfalles in der Tonlage von *d—d'* gesucht werden müssen. Daß wir unter diesen schwierigen Verhältnissen es nicht unternommen haben, die feineren Unterschiede zwischen hohem und

tiefem Schall in krankhaften Fällen graphisch zu studieren, wird man begreiflich finden. Nach Selling handelt es sich beim höheren Schall um das Fehlen der tieferen Töne, er ist, wie Selling sagt, nicht höher, sondern weniger tief. Bis auf weiteres müssen wir uns in dieser Frage wohl mit der täglichen Erfahrung begnügen, daß unser Ohr, der feinste Klanganalysator, mit großer Sicherheit zwischen hoch und tief als deutlich erkennbaren Eigenschaften des Klopfeschalles unterscheidet.

Wir kommen zum tympanitischen und nichttympanitischen Klopfeschall. Es war ein guter Gedanke von Selling, als Musterbeispiel den Klang des Tympanons, der Pauke, einmal aufzuschreiben und mit dem Schall der nichttympanitischen, nichtklanghaltigen großen Trommel zu vergleichen.¹⁾ Wir haben dasselbe mit den inzwischen verbesserten Registriermethoden gemacht und geben in Fig. 8 die beiden Kurven wieder. Als Hauptunterschied fällt sofort die Unregelmäßigkeit der Kurve von der Trommel und die Regelmäßigkeit der Kurve von der Pauke in die Augen. Ferner ist bemerkenswert, daß besonders im Anfangsteil der Kurve beim Trommelschall die Grundschwingungen aufgesplittert sind, während sie beim Paukenschall ungehindert ausschwingen. Dies Verhalten spricht für R. Geigel's Ansicht, daß beim tympanitischen Schall das deutliche Hervortreten eines Grundtones eine wesentliche Eigenschaft ist. Allmählich schält sich allerdings auch aus dem Trommelschall ein Schallbeherrscher heraus, der aber, wie die Schwebungen zeigen, nicht rein ist; allerdings fehlen auch im Paukenschall die Schwebungen nicht. Auf die verschiedene Tonhöhe der beiden Kurven darf kein Gewicht gelegt werden, da die Instrumente verschieden groß waren. Auch der größere Reichtum an Obertönen im Paukenschall darf wohl nicht als prinzipiell angesehen werden. Die Kurven bestätigen also die Ansicht Skoda's, daß zur Erzeugung des tympanitischen Schalles „eine größere Gleichartigkeit der Schallschwingungen erforderlich ist, als zur Erzeugung des nichttympanitischen Schalles“. Es war aber doch noch der Beweis zu erbringen, daß tatsächlich der tympanitische und nichttympanitische Klopfeschall beim Menschen diesen Bedingungen entsprechen. Nun hat schon Gerhardt, wie erwähnt, mit der empfindlichen Flamme nachgewiesen, daß der tympanitische Schall regelmäßige Schwingungen als der nichttympanitische liefert und dieser Befund ist später dann von May und Lindemann auf andere Weise bestätigt worden. Gegen beide Registriermethoden lassen sich jedoch begründete Bedenken

1) Nicht veröffentlicht.

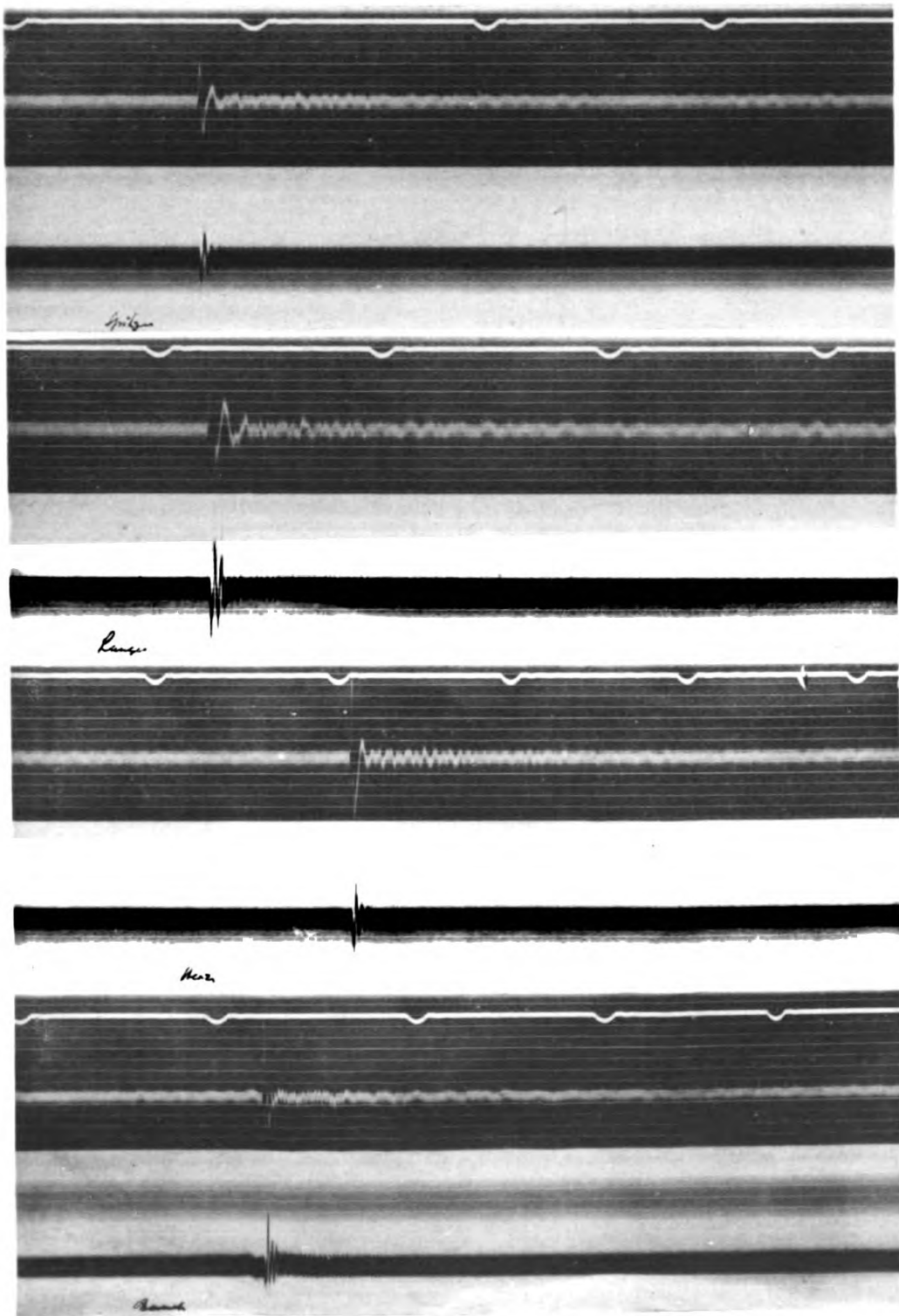


Fig. 1 a

Edens

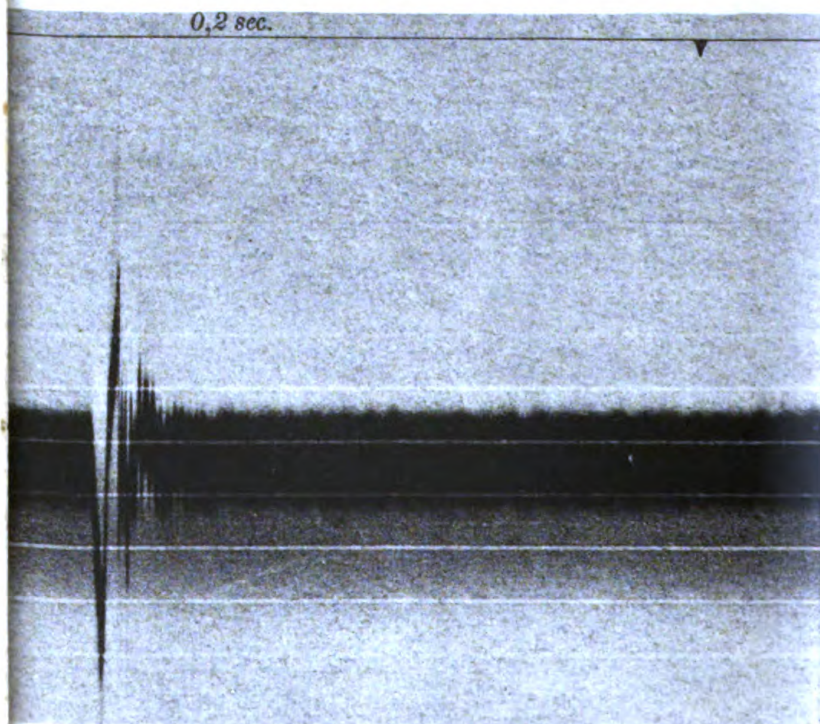
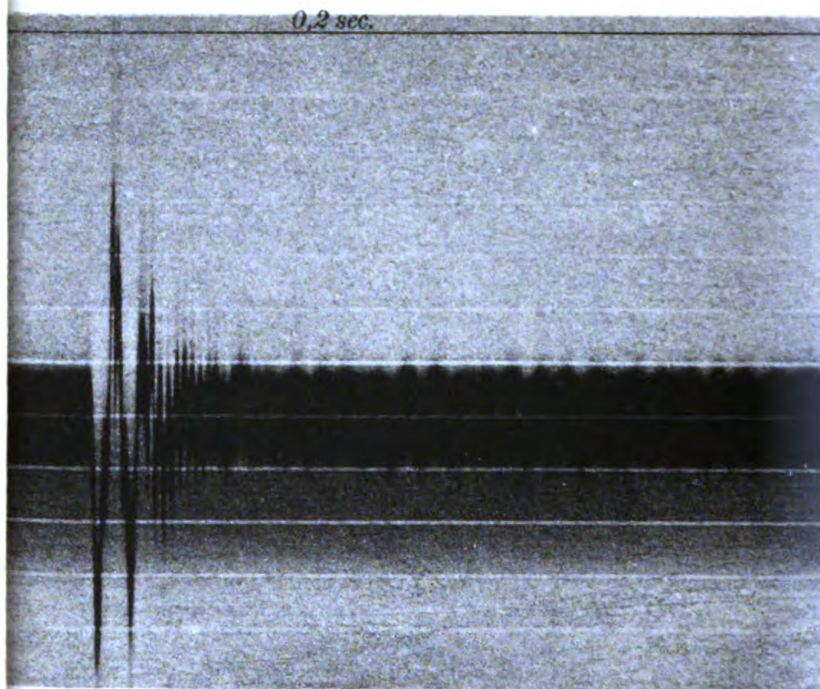


Fig.

Bauch.

Fig. 4

Herz.

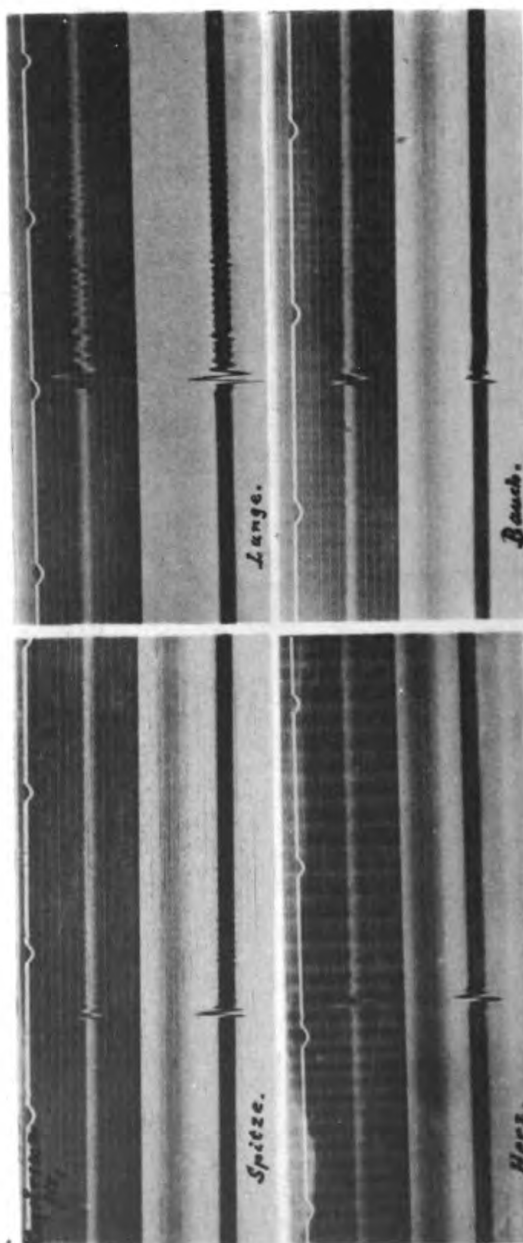


Fig. 5

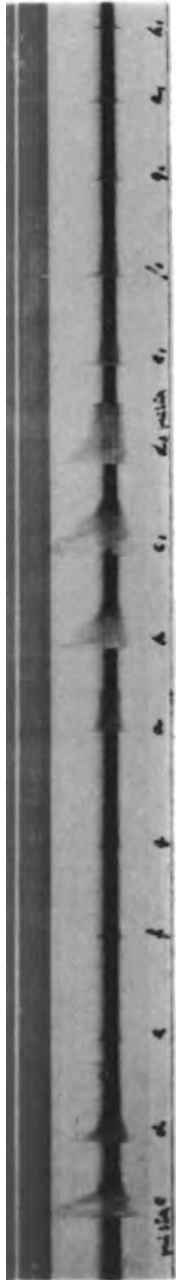


Fig. 7

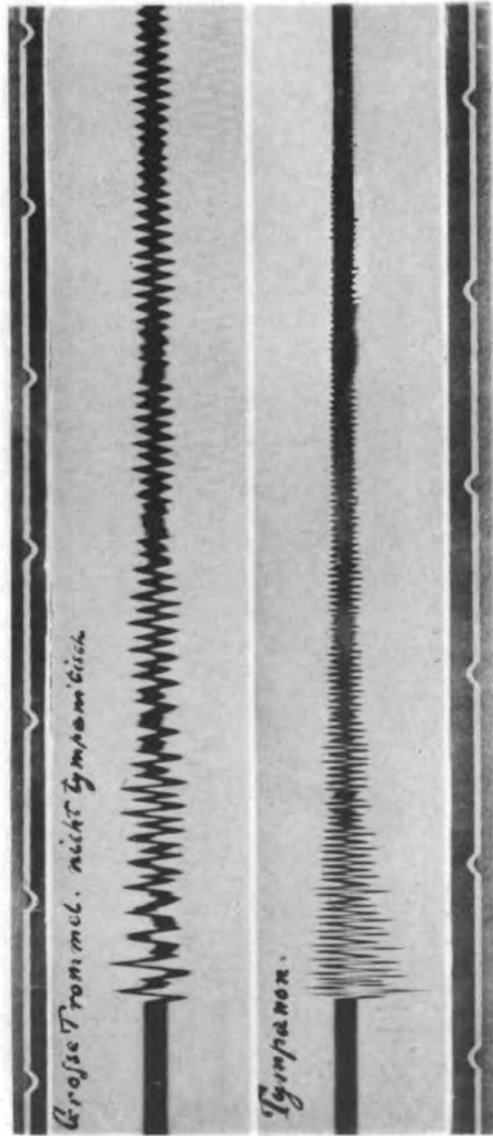
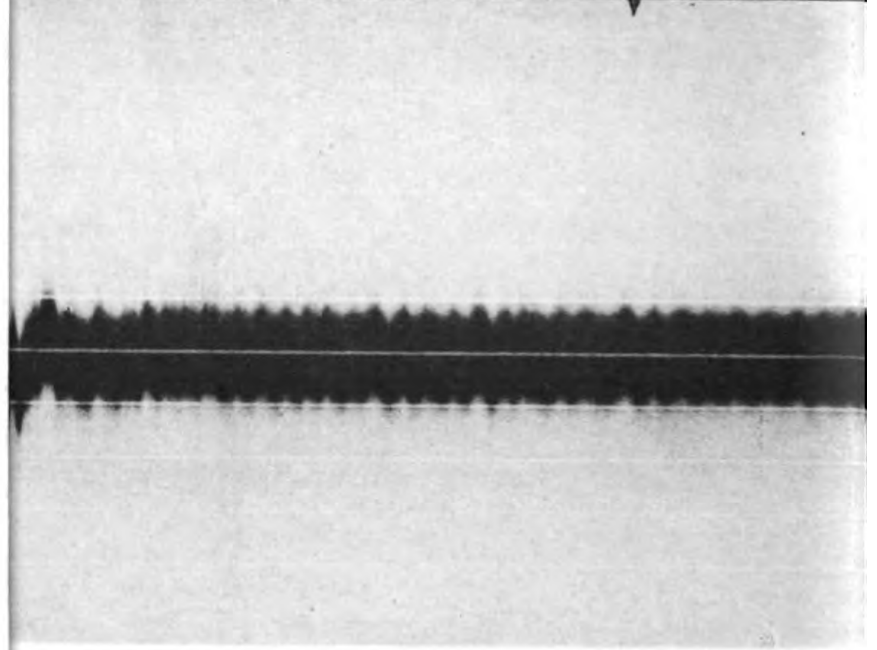


Fig. 8

0,2 sec.



0,2 sec.

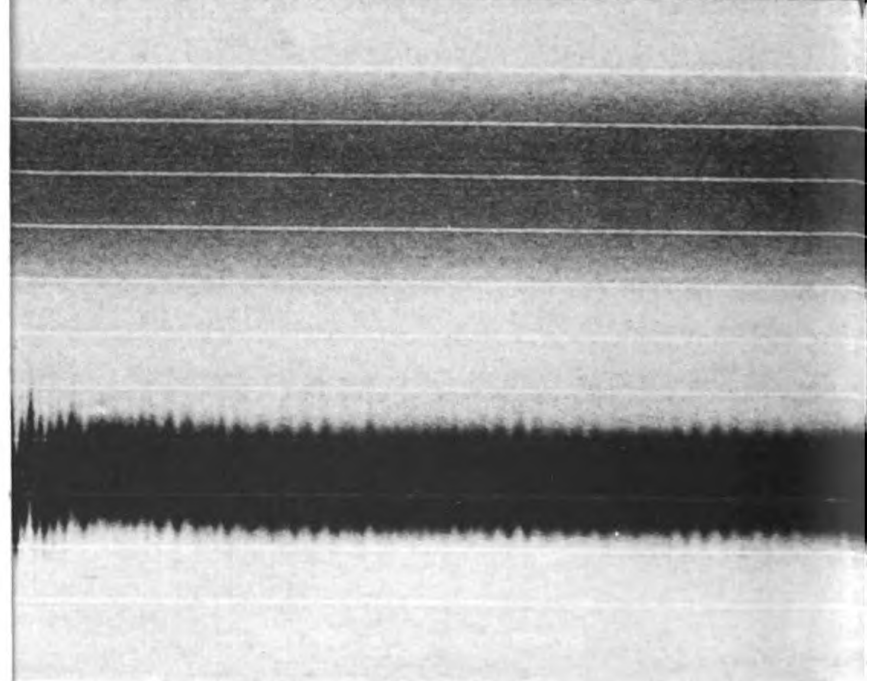


Fig.

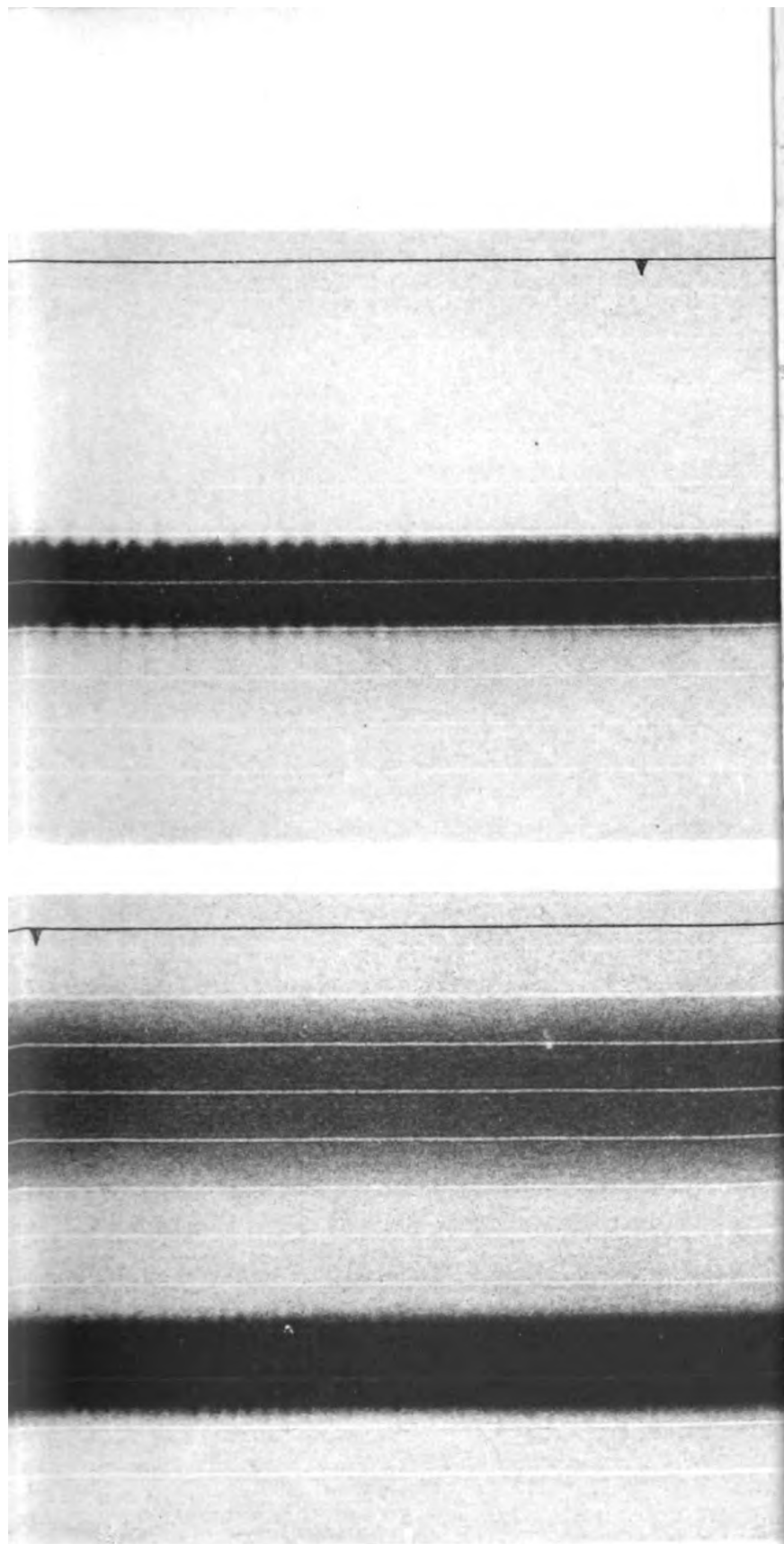


fig. 9

geltend machen und Selling und Edelmann, die bereits mit verbesserter Methodik arbeiteten, wissen über den tympanitischen und nichttympanitischen Schall auf Grund ihrer Kurven nicht viel zu sagen. Will man beim Menschen tympanitischen und nichttympanitischen Klopfeschall vergleichen, so hat das unter möglichst vergleichbaren Bedingungen zu geschehen. Es ist deshalb nicht zweckmäßig, den durch die weiche Bauchwand perkutierten klanghaltigen Darmschall mit dem durch die starre Brustwand perkutierten, nichtklanghaltigen Lungenschall zu vergleichen, da die verschiedene Beschaffenheit der Wand die an und für sich schwierigen Verhältnisse noch verwickelter macht. Wir haben deshalb den Bauchscharll mit dem Lungenspitzen-schall verglichen und geben in Fig. 9 zwei Kurven wieder. Da läßt sich in der Tat zunächst feststellen, daß besonders im Anfangsteil der Kurve die Schwingungen des klanghaltigen Bauchscharlles regelmäßiger sind und sauberer ausschlagen als die Schwingungen des Lungenspitzen-scharlles, ganz entsprechend dem Schall der Pauke einerseits und dem Trommelschall andererseits. Ferner fällt uns im Anfangsteil der Kurve des Bauchscharlles das stärkere Hervortreten von Obertönen und schließlich eine höhere Frequenz der Grundschwingungen auf. Auf die letzte Erscheinung dürfen wir aber kein zu großes Gewicht legen, da es tief- und hochtympanitischen Bauchscharll gibt, je nach der Größe des gerade perkutierten lufthaltigen Darmteiles. Wichtiger ist schon das Verhalten der Obertöne. Wir werden hier daran erinnert, daß die Kugelresonatoren auf den Bauchscharll noch bis c" (512 Schw.) ansprechen, dagegen auf den nichtklanghaltigen Schall nur bis h (241 Schw.) oder f' (341 Schw.). Bei Durchmusterung unserer zahlreichen Aufnahmen hatten wir auch durchweg den Eindruck, daß der klanghaltige Schall besonders reich mit Obertönen ausgestattet ist, so daß praktisch diese an der charakteristischen Tympanie wohl beteiligt, wenn auch nicht für sie maßgebend sein werden. Als wichtigsten Befund müssen wir es ansehen, daß die theoretisch geforderte größere Regelmäßigkeit der Schwingungen und auch ein klareres Hervortreten des Grundtones beim klanghaltigen Klopfeschall des Menschen tatsächlich nachweisbar ist.

Auf Grund der früheren und unserer eigenen Untersuchungen dürfen wir jetzt folgende Eigenschaften des Klopfeschalles als sicher gestellt ansehen

laut und leise,
lang und kurz,

tief und hoch,
klanghaltig und nichtklanghaltig.

Wie verhalten sich diese Eigenschaften zu den von Skoda aufgestellten Eigenschaften des vollen und leeren, des hellen und dumpfen Schalles? Das ist die nächste Frage, die klargestellt werden muß.

Wir wenden uns zunächst dem hellen und dumpfen Schall zu. Es ist schon gesagt, daß Skoda keine Definition des hellen und dumpfen Schalles gibt. Statt dessen gibt er eine Anzahl Beispiele, darunter das der gedämpften Trommel. Dieses Beispiel gestattet uns aber, was merkwürdigerweise bis jetzt nicht getan ist, den Skoda'schen Begriff des hellen und dumpfen Schalles exakt festzulegen. Wir haben also eine Trommel angeschlagen und den Schall in der früher beschriebenen Weise registriert; dann die Trommel mit einem Tuch überzogen und nun der gedämpften Trommel Schall aufgenommen. Da zeigt sich (Fig. 10), daß beim gedämpften Schall die Amplitude kleiner, die Gesamtdauer kürzer, die Frequenz niedriger ist, d. h. der gedämpfte Schall ist leiser, kürzer und tiefer. Allein der Umstand, daß mit der Dämpfung eine Änderung der Höhe einhergeht, müßte genügen, um Skodas Rubrik des hellen und dumpfen Schalles unmöglich zu machen, so lange der von Skoda selbst angenommene tiefe und hohe Schall als eigene, unabhängige Rubrik daneben geführt wird. Jeder weiß, daß über einer gedämpften Lungenspitze der Schall in der Regel auch höher gehört wird. Wir sehen keine Möglichkeit, das in Skodas Nomenklatur korrekt auszudrücken. Wenn also aus diesem Grunde — es kommen noch andere hinzu, wie wir sehen werden — nach unserer Ansicht der helle und dumpfe Schall nicht mehr haltbar ist, so wird es andererseits doch nicht möglich sein, den fest eingebürgten und handlichen Begriff der „Dämpfung“ auszuschalten. Nur müssen wir uns klar sein, was darunter zu verstehen ist. Unsere Kurve von der Herzdämpfung kann uns Antwort darauf geben: der Schall der Dämpfung ist kürzer und auch wohl leiser als der Vergleichschall; Unterschiede in der Höhe waren weniger ausgesprochen und standen jedenfalls an Bedeutung zurück. Dies Verhalten stimmt gut überein mit dem physikalischen Begriff der Dämpfung, unter dem vor allem ein rascheres Abklingen, ein kürzerer Schall verstanden wird; dabei wird aber auch die Amplitudengröße, die Lautheit, gleichzeitig sinken, während die Schwingungsfrequenz, die Höhe, theoretisch nicht beeinflußt wird. Wir dürfen also von einer Dämpfung sprechen, wenn der Schall über einen Bezirk

kürzer und leiser ist, als der Schall des zum Vergleich herangezogenen Bezirks. Nun muß aber zugegeben werden, daß in der Klinik der Begriff der Dämpfung bis jetzt nicht so scharf gefaßt worden ist, sondern man spricht schon von der Dämpfung einer Lungenspitze, wenn ihr Schall nur kürzer oder leiser oder nur höher ist, er kann jedoch auch gleichzeitig zwei der genannten Veränderungen oder alle drei zeigen. Diese laxe Anwendung des Dämpfungsbegriffes bei der vergleichenden Lungenperkussion ist vor allem deshalb zu bekämpfen, weil sie eine genaue Analyse der krankhaften Veränderungen des betreffenden Lungenbezirkes hindert. Man sieht, es handelt sich hier nicht mehr um eine theoretische Nomenklaturfrage, sondern um eine praktisch sehr wichtige Vertiefung und Verfeinerung der Diagnostik. Der Schall über einer Schwarte mit anliegender, zum Teil komprimierter Lunge wird kurz, leise, aber verhältnismäßig tief sein, der Schall über einer, besonders in den zentralen Teilen luftleeren Spitze höher, aber kaum leiser oder kürzer usw. Die sorgfältige Differenzierung der Schallveränderungen nach den ganz klaren physikalischen Begriffen lang und kurz, laut und leise, tief und hoch, klanghaltig und nichtklanghaltig, erzwingt und, was noch wichtiger ist, ermöglicht die Bildung entsprechend klarer Vorstellungen über den physikalischen und weiter auch den anatomischen Zustand des untersuchten Lungenteiles. Dieser Zwang und diese Möglichkeit fehlen bei der Anwendung eines Sammelbegriffes wie der Dämpfung, zumal in seiner wechselnden klinischen Bedeutung. Bei der vergleichenden Lungenperkussion zur Aufdeckung krankhafter Veränderungen wird man deshalb den Dämpfungsbegriff entweder ganz vermeiden oder, wenn man ihn anwendet, die Art der Dämpfung genau bestimmen durch Angabe des Verhaltens der einzelnen physikalischen Schallqualitäten. Handelt es sich dagegen nur um Grenzbestimmungen, um die Abgrenzung lufthaltiger von luftleeren Bezirken, so würde eine ins Einzelne gehende Schilderung der Schalländerungen Pedanterie sein. Hier wird die eingebürgerte Bezeichnung Dämpfung, wie Herzdämpfung, Leberdämpfung usw. ihren Platz behaupten.

Die Begriffe voll und leer durch lang und kurz oder laut und leise oder tief und hoch zu ersetzen, hat Skoda energisch abgelehnt. Weder die Dauer, noch die Stärke, noch die Tiefe ist „das spezifisch Charakteristische des sinnlichen Eindrucks der Völle“ sagt Skoda. Mit Recht, denn voll und leer sind Bezeichnungen für die Klangfarbe. Um seine Ansicht zu stützen, bringt

19*

er das bekannte Beispiel vom vollen Schall der großen, und leeren Schall der kleinen Glocke. Gerade dieser Vergleich zeigt aber, daß *ceteris paribus* — und diese Voraussetzung ist bei der vergleichenden Lungenperkussion gegeben — der volle Schall, abgesehen von seiner besonderen Klangfarbe auch länger, lauter und tiefer als der leere Schall ist. Für die Praxis der Perkussion ist also Skoda's voller Schall, ebenso wie hell und dumpf, ein Sammelbegriff, der sich mit dem allgemein angenommenen Hoch und Tief zum Teil deckt und deshalb keine saubere Charakterisierung des Perkussionsschalles gestattet. Nehmen wir aber den vollen Schall, wie Skoda dunkel empfunden, jedoch nirgends klar ausgedrückt hat, lediglich zur Bezeichnung einer Klangfarbe, die durch Überwiegen des Grundtones an Stärke (Helmholtz) gekennzeichnet ist: wo und wann käme diese Schallqualität bei unseren Untersuchungen in Betracht? Streng genommen nur beim klanghaltigen Schall, da voll eine Klangfarbe bezeichnet. Doch kann man sich wohl vorstellen, daß auch im nichtklanghaltigen Klopfeschall bis zu einem gewissen Grade ein Überwiegen des Grundtones möglich ist; dann könnte theoretisch auch hier der volle Schall zulässig sein. Wir werden also die Bezeichnung voll beim klanghaltigen und nichtklanghaltigen Klopfeschall dann anwenden können, wenn wir hervorheben wollen, daß der Grundton an Stärke überwiegt. Wir werden umgekehrt die Bezeichnung leer gebrauchen können, um hervorzuheben, daß der Grundton den Obertönen nicht hinreichend überlegen ist. Auch die Begriffe hell oder dumpf, die wir im Sinne Skoda's nicht billigen konnten, könnten im physikalischen Sinne herangezogen werden, um hervorzuheben, daß viele hohe Obertöne vorhanden sind oder mangeln.

Welches sind nun aber die normalen oder krankhaften Zustände der Brust- und Bauchorgane, die nur mit Hilfe der genannten Klangfarben genügend gekennzeichnet werden können? Welche für Erkennung und Behandlung der Krankheiten wichtigen Befunde werden nur mit Hilfe der genannten Klangfarben hinreichend charakterisiert? In welchen Fällen brauchen wir neben den fundamentalen Schallqualitäten der Dauer, Stärke, Höhe und Periodizität — wenn wir von dem hier nicht in Betracht kommenden Metallklang absehen — eine der genannten Klangfarben, um klinisch wichtige Veränderungen zu diagnostizieren? Wir fürchten, man wird sämtliche Lehrbücher der physikalischen Diagnostik durchstudieren können, ohne eine Antwort auf diese Frage zu finden. Wenn dem so ist, dann müssen wir bis auf weiteres die

betreffenden Klangfarben in der Lehre von der Perkussion als überflüssig bezeichnen. Andererseits glauben wir uns durch die Erfahrung überzeugt zu haben, daß die hier empfohlene Einteilung nach streng physikalischen Prinzipien allen Möglichkeiten am Krankenbette genügt.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I, Fig. 1a. Perkussionsschall der Lungenspitze, der Lunge rechts vorn zwischen 2. und 4. Rippe, der absoluten Herzdämpfung und des Bauches. Der obere Teil jeder Aufnahme gibt weiß in schwarz die Galvanometerkurve, der untere Teil die Glimmerkapselkurve wieder. Zeitmarkierung 0,2 sec.

Tafel II/III, Fig. 2. Glimmerkapselkurven des Lungenschalles rechts vorn zwischen 2. und 4. Rippe und des Schalles der absoluten Herzdämpfung.

Tafel IV/V, Fig. 4. Perkussion der Lungenspitze, der Lunge rechts vorn zwischen 2. und 4. Rippe, der absoluten Herzdämpfung und des Bauches vor einem Röhrenresonator von der Höhe e; der Resonator spricht mit seinem Eigen-ton an. Weiß in schwarz: Galvanometerkurve; schwarz auf weiß: Glimmerkapselkurve.

Fig. 5. Dasselbe vor Kugelresonator fis'. Der Resonator spricht nicht an.

Fig. 7. Antwort eines Kugelresonators d auf eine piccato gespielte Ton-leiter (Bratsche) von c bis c". Glimmerkapselkurve.

Fig. 8. Schall der Pauke und der Trommel, Glimmerkapselkurven.

Fig. 10. Glimmerkapselkurve des Schalles der nichtgedämpften und der ge-dämpften Trommel.

Tafel VI/VII. Fig. 9. Glimmerkapselkurven des Schalles der Lungenspitze und des Bauches.

Aus der I. medizinischen Klinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. E. von Romberg.)

Partieller Herzblock mit Alternans.

Ein Beitrag zur pathologischen Physiologie der
Reizleitung.

Von

Dr. **H. Straub**, und Dr. **M. Kleemann**,
Privatdozent. Assistenzärztin.

(Mit 2 Figuren und Tafel VIII IX.)

Keine Methode gestattet wohl so leicht und eindeutig ein Urteil über Rhythmusstörungen des menschlichen Herzens wie die Elektrokardiographie. Ihrer Anwendung zur Analyse der Störung bei einem vor kurzem in der I. medizinischen Klinik beobachteten Patienten verdanken wir Aufschlüsse, die uns einen tieferen Einblick in die pathologische Physiologie der Reizleitung vom Vorhof zur Kammer zu vermitteln scheinen. Der Umstand, daß bei dem beobachteten Fall bestimmte, für die Herztätigkeit maßgebende Komponenten in leicht übersehbarer Weise von Puls zu Puls wechselten, ermöglichte außerdem durch einfache Verzeichnung des Pulses ein Urteil über den Einfluß dieser Komponenten, speziell der Vorhoftätigkeit, auf die Dynamik des menschlichen Herzens.

Fall 1. 64 Jahre alter Maler. Schon früher vom 2. II. 16 bis bis 10. III. 16 und 22. III. bis 23. III. 16 in Behandlung der Klinik wegen Arthritis deformans des linken Hüftgelenks. Dann auf die psychiatrische Klinik verlegt wegen eines Erregungszustandes im Rahmen eines schon mehrfach hervorgetretenen manisch-depressiven Irreseins. Damals bestand mäßiges Lungenemphysem. Am Herzen war nichts Krankhaftes nachweisbar. Die Grenzen waren nicht verbreitert, die Herztöne rein. die Frequenz schwankte zwischen 64 und 84. Die Arterien waren etwas dickwandig. Wassermannreaktion im Blut negativ.

22. I. 1917 trat der Pat. erneut in die Klinik ein wegen der alten Beschwerden im linken Hüftgelenk. Neuerdings hat er etwas Atemnot

bei Anstrengungen, glaubt am Abend zuweilen Anschwellung der Knöchelgegend bemerkt zu haben.

Es fand sich, daß das Lungenemphysem etwas zugenommen hatte. Die Herzdämpfung reichte etwas weiter nach links, absolut 7, relativ 10 cm vom linken Sternalrande. Das Orthodiagramm ergab Medianabstand rechts 5,4 cm, links 10,0 cm, Längsdurchmesser 14,8 cm. An der Spitze hörte man ein systolisches Geräusch, das meist nur bei jeder zweiten Systole auftrat. Die Frequenz war auffallend langsam, um 40. Der arterielle Blutdruck war mäßig erhöht, 160 mm Hg. Die Leber überragte den Rippenbogen um $1\frac{1}{2}$ Querfinger und war derb. Die Harnmenge war eher reichlich, im Vergleich zur Flüssigkeitszufuhr (beginnende arteriosklerotische Schrumpfnieren).

Die genauere Pulsanalyse ergab, daß es sich um einen partiellen Herzblock handelte, der manches Bemerkenswerte bietet.

Fig. 1 Tafel VIII/IX zeigt das von dem Patienten bei Ableitung II am 30. I. 1917 aufgenommene Elektrokardiogramm. Man erkennt, daß auf je 3 Vorhofzacken P 2 Ventrikelkomplexe folgen; Vorhofsfrequenz 69, Kammerfrequenz 46. Die übliche Deutung solcher Kurven lautet, daß es sich um 3:2-Block handle. Sehen wir uns die Verhältnisse etwas näher an. Die Zeitmarkierung durch Stimmgabel mit 50 Schwingungen in der Sekunde gestattet genaue Analyse der zeitlichen Beziehungen. Man erkennt, daß dem 1., 3., 5. Ventrikelkomplex in gleichem Abstand von je 0,20" eine P-Zacke vorausgeht. Die Überleitungszeit ist also beträchtlich verlängert (durchschnittlich normal etwa 0,12—0,17"). Die P-Zacke, die den Kammerkomplexen R_3 , R_4 und R_5 vorausgeht, hat einen viel größeren Abstand, 0,7", 0,71", 0,68". Die Größe dieses Abstandes läßt es zweifelhaft erscheinen, ob der Ursprungsreiz der genannten Ventrikelsystolen wirklich von den Vorhöfen stammt, hebt doch Wenckebach hervor, daß nach seinen Beobachtungen die Übertragung des Reizes aufhöre, nachdem sie auf ungefähr 0,25" herabgesunken ist (25, S. 78). Lewis (12, S. 92) gibt als größtes beobachtetes P-R-Intervall 0,5" an.

Die Vermutung, daß die Kammersystolen 2 und 4 nicht durch Leitung vom Bündel her ausgelöst sind, sondern daß es sich um Erwachen der Kammerautomatie handle, wird durch Ausmessung der Intervalle zwischen den einzelnen Systolen bestätigt. Der Rhythmus ist nämlich im Anfangsteil von Fig. 1 kein ganz regelmäßiger, der Abstand $R_1—R_2$ beträgt 1,34", der Abstand $R_3—R_4$ 1,36": dagegen $R_2—R_3$ nur 1,28", $R_4—R_5$ nur 1,27", mit anderen Worten, die Systolen, deren Erregung durch Leitung vom Vorhof wir angenommen hatten, folgen in einem meßbar kürzeren Abstand als die anderen, die wir als automatische Kammersystolen an-

gesprochen hatten, d. h. der automatische Kammerrhythmus ist etwas langsamer als der den Kammern von den Vorhöfen mitgeteilte. Die Vermutung wird durch die weitere Wahrnehmung zur Gewißheit, daß der Kammerkomplex der automatischen Systolen im Elektrokardiogramm sich deutlich von dem der übergeleiteten unterscheidet. Die S-Zacke ist bei ersteren viel deutlicher ausgebildet, die T-Zacke weniger stark negativ, die R-Zacke viel rascher ablaufend und nur im aufsteigenden Schenkel durch eine kleine Zacke unterbrochen, nicht wie bei den vom Vorhof erregten Systolen mehrfach gespalten.

Man muß sich also vorstellen, daß durch das geschädigte Bündel der Reiz der ersten Vorhofsystole P_1 mit verlängerter Überleitungszeit durchgeht, R_1 . Die zweite Vorhofsystole P_2 wird nicht von einer Kammersystole gefolgt, ihr Reiz wird blockiert. Aber ehe die dritte Vorhofsystole P_3 eintrifft, erwacht in der langen Pause die Kammerautomatie, die eine Kammersystole auslöst, R_2 . In die refraktäre Phase dieser automatischen Kammersystole fällt der Reiz der dritten Vorhofsystole P_3 , die deshalb keine Kammersystole auslöst. Ob ihr Reiz überhaupt durch das Bündel geleitet oder im Bündel blockiert wird, läßt sich aus diesem Grunde zunächst nicht entscheiden. Erst die vierte Vorhofsystole P_4 findet den Weg wieder frei und löst, wieder mit verlängertem A-V-Intervall, eine Kammersystole R_3 aus. Das Spiel wiederholt sich.

Die dem Ventrikel auf diese Weise aufgezwungene Frequenz steht zufällig in sehr nahen zeitlichen Beziehungen zu völliger Kammerautomatie. Wären die Kammern vollkommen automatisch tätig, so würde dadurch die Frequenz nur unbedeutend weiter herabgesetzt werden. Die Intervalle zwischen den Ventrikelkomplexen wären dann vollkommen gleich. Noch näher kommen sich die zeitlichen Beziehungen zwischen Vorhof- und Kammerrhythmus im Anfangsteil von Fig. 2, Tafel VIII/IX, wo bei etwas geringerer Vorhofsfrequenz immer noch vom Vorhof ausgelöste und automatische Kammerschläge abwechseln, die Abstände der Kammersystolen aber nicht mehr meßbar wechseln. Würde die Vorhofsfrequenz nur eine Spur weiter abnehmen, so müßte eine höchst seltsame Interferenz zweier Rhythmen entstehen.

Bei der Marke in Fig. 1 wurde nun der linke Vagus am Halse gedrückt. Die Vaguswirkung ist zu erkennen in einer deutlichen Verlangsamung der Vorhofsfrequenz. Die Vorhofssystolen 2—8 waren sich gefolgt in Abständen von 0,88", 0,87", 0,90", 0,85", 0,88", 0,89", 0,92". Im letzten Intervall macht sich schon der Be-

Tabelle 1.

	1.		2.		3.		4.		5.
	Intervalle der Vorhofsystolen $P_n - P_{n-1}$		Intervalle der Kammer-systolen $R_n - R_{n-1}$		Überleitungszeit P-R		Abstand der Vorhof-systole von der vorangehenden Kammer-systole R-P unwirksam wirksam		
Fig. 1	P_1		R_1		$P_1 - R_1$	0,20"			
	P_2	0,88"	R_2			1,34"	$R_1 - P_2$	0,63"	
	P_3	0,87"	R_3	1,28"	$P_4 - R_3$	0,20"	$R_2 - P_4$		1,08"
	P_4	0,90"	R_4			1,36"	$R_3 - P_5$	0,62"	
	P_5	0,85"	R_5	1,27"	$P_7 - R_5$	0,20"	$R_4 - P_7$		1,07"
	P_6	0,88"							
	P_7	0,89"							
liuker Vagus gedrückt	P_8	0,92"	R_6	1,28"					
	P_9	1,04"	R_7	1,28"					
	P_{10}	1,28"	R_8	1,31"			$R_8 - P_{11}$	0,60"	
	P_{11}	1,50"	R_9	1,32"					
	P_{12}	1,56"	R_{10}	1,10"	$P_{12} - R_{10}$	0,26"	$R_9 - P_{12}$		0,84"
	P_{13}	1,39"	R_{11}	1,31"	$P_{13} - R_{11}$	0,18"	$R_{10} - P_{13}$		1,13"
	P_{14}	1,14"	R_{12}	1,18"	$P_{14} - R_{12}$	0,22"	$R_{11} - P_{14}$		0,96"
	P_{15}	1,08"	R_{13}	1,09"	$P_{15} - R_{13}$	0,23"	$R_{12} - P_{15}$		0,86"
	P_{16}	0,98"	R_{14}	1,01"	$P_{16} - R_{14}$	0,25"	$R_{13} - P_{16}$		0,76"
	P_{17}	0,98"							
	P_{18}	0,98"	R_{15}	1,36"			$R_{14} - P_{17}$	0,73"	
	P_{19}	0,89"							
	P_{20}	0,86"	R_{16}	1,34"			$R_{16} - P_{20}$	0,78"	
	P_{21}	0,91"	R_{17}	1,32"					
	P_{22}	0,79"	R_{18}	1,30"	$P_{22} - R_{18}$	0,13"	$R_{17} - P_{22}$	1,17"	
									NB! P_{22} nicht wirksam, weil eben noch automatisch R_{18} !
	Fig. 2	P_2	0,85"			$P_3 - R_2$	0,22"	$R_1 - P_3$	
P_3		0,90"	R_2	1,32"			$R_2 - P_4$	0,66"	
P_4		0,87"	R_3	1,31"	$P_6 - R_4$	0,22"	$R_3 - P_6$		1,08"
P_5		0,87"							
P_6		0,86"	R_4	1,29"					
rechter Vagus gedrückt			R_5	1,33"					
			R_6	1,30"					
			R_7	1,29"					
	P_7	5,90"	R_8	1,30"					
			R_9	1,31"					
	P_8	2,37"	R_{10}	1,31"					
			R_{11}	1,30"					
	P_{12}	2,14"	R_{12}	1,25"	$P_{12} - R_{12}$	0,22"	$R_{11} - P_{12}$		1,02"
	P_{13}	1,02"	R_{13}	1,04"	$P_{13} - R_{13}$	0,24"	$R_{12} - P_{13}$		0,80"
	P_{14}	0,94"	R_{14}	0,95"	$P_{14} - R_{14}$	0,25"	$R_{13} - P_{14}$		0,72"
P_{15}	0,92"	R_{15}	1,37"			$R_{14} - P_{15}$	0,68"		
P_{16}	0,92"								
P_{17}	0,87"	R_{16}	1,32"	$P_{17} - R_{16}$	0,23"	$R_{15} - P_{17}$		1,09"	
P_{18}	0,86"	R_{17}	1,34"			$R_{16} - P_{18}$	0,64"		
P_{19}	0,85"								
P_{20}	0,86"	R_{18}	1,22"	$P_{20} - R_{18}$	0,21"	$R_{17} - P_{20}$		1,01"	
P_{21}	0,82"								

ginn der Vaguswirkung bemerklich. Was nun folgt, ist am besten aus Tabelle I ersichtlich. R_6 ist wieder ein automatischer Kammer Schlag, in dessen refraktäre Phase der Reiz der Vorhofsystole P_9 fällt. Aber ehe nun die Vorhofsystole P_{10} erfolgt, die durch die Vagusreizung verspätet wird, tritt, durch die Vaguswirkung nicht verspätet, die automatische Kammerkontraktion R_7 auf. Die Vagusreizung hat also keinen Einfluß auf den Rhythmus der Kammerautomatie. Der Reiz von P_{10} fällt in die refraktäre Phase von R_7 und ehe noch die stark verspätete Vorhofsystole P_{11} erfolgt, trifft der rechtzeitige automatische Schlag R_8 . P_{11} wird so stark verspätet, daß es erst lange nach der negativen T-Zacke T_8 erfolgt. Obgleich nun sehr lange kein Reiz mehr durch das Bündel gegangen ist, löst P_{11} bemerkenswerterweise doch keine Kammer-systole aus, vielmehr erfolgt wieder in dem zu erwartenden Abstand automatisch R_9 . Hat der Vagusreiz außer der negativ chronotropen Wirkung auf den Sinus auch einen so hochgradigen negativ dromotropen Effekt auf das Bündel ausgeübt, daß der Block vollständig geworden ist? Die nächste Systole gibt uns Auskunft. Die chronotrope Vaguswirkung auf den Sinusknoten ist, wie die Intervalle der P-Zacken zeigen, auf der Höhe angekommen. P_{12} folgt mit dem größten überhaupt beobachteten Abstand. Trotzdem folgt ihm mit einem A-V-Intervall von 0,26" ein Ventrikelkomplex, der vom vorhergehenden einen viel kleineren Abstand hat als die automatischen Kammerschläge, nämlich nur 1,10", der außerdem die andersartige Form aufweist, die wir im Beginn der Kurve als charakteristisch für die vom Vorhof her durchgeleiteten Schläge kennen gelernt hatten. Kein Zweifel, das Bündel ist leitfähig!

Und nun gehen bei langsam wachsender Vorhofsfrequenz im ganzen 5 Reize durch das Bündel durch, jeder Vorhofsystole folgt eine Kammersystole. Das A-V-Intervall, das vor R_{10} den höchsten von Wenckebach eben noch als möglich angegebenen Wert von 0,26" gehabt hatte, nimmt vor R_{11} nur noch 0,18" in Anspruch und verlängert sich dann wieder immer mehr. Erst die letzte während des Vagusreizes einfallende Vorhofsystole P_{17} ist nicht mehr von einer Kammersystole gefolgt. R_{15} mit andersartigem Ventrikelkomplex kommt nach R_{14} erst wieder in dem viel größeren Abstand von 1,36", den wir als den Abstand der Ventrikelautomatie kennen gelernt haben. Bei der Marke wird der Vagusreiz aufgehoben, der Vorhof gewinnt rasch seinen ursprünglichen Rhythmus wieder, aber das alte Verhältnis partiellen Blocks stellt sich während des Restes der Kurve nicht wieder her, sondern, wie die

Form der Ventrikelkomplexe zeigt, der Block bleibt ein totaler. Daß P_{18} noch in die refraktäre Phase fallen könnte, ist verständlich, aber warum P_{20} keinen Weg zur Kammer findet, bleibt unerklärt. Hervorzuheben ist schließlich, daß die Abstände der automatischen Kammerkomplexe von R_{15} ab sich langsam und gleichmäßig verkleinern, so daß die vom Vorhof her längere Zeit unbeeinflusste Frequenz der Kammern ein wenig steigt.

In Fig. 2, Tafel VIII/IX ist der Erfolg eines Drucks auf den rechten Vagus abgebildet. Wie so häufig, ist die negativ chronotrope Wirkung des rechten Vagus auf den Sinusknoten eine viel stärkere als die des linken. Der Vorhof wird lange Zeit völlig stillgestellt und erst im Abstand von 5,90" folgt die Zacke P_7 . Langsam klingt bei fortdauerndem Druck die Vaguswirkung ab, aber auch die Abstände von P_8 und P_{12} sind noch stark verlängert. Erst nach Aufhebung des Vagusdrucks bei der zweiten Marke stellt sich die alte Vorhoffrequenz wieder her (vgl. auch Tabelle I). Der automatische Kammerrhythmus bleibt auch durch den rechten Vagus unbeeinflusst. Der Typus des Elektrokardiogramms zeigt, daß R_6 bis R_{11} automatische Kammerschläge sind. Die ersten Vorhofsystolen während des Vagusdrucks, P_7 und P_8 , deren Reiz offenbar in die refraktäre Phase von R_8 und R_{10} fallen, vermögen die Kammerautomatie nicht zu stören. Erst P_{12} , das in großem Abstände der vorhergehenden Kammersystole folgt, zwingt die Kammer wieder unter ihre Herrschaft. R_{12} , vom Typus der nomotop ausgelösten Kammersystolen, folgt auf R_{11} deshalb schon in dem ihm durch den Vorhofreiz vorgeschriebenen kürzeren Abstand. Wie am Ende der Vagusreizung der Fig. 1, so lösen auch in Fig. 2 bei zunehmender Vorhoffrequenz mehrere, diesmal 3, vom Vorhof kommende Reize nacheinander Kammersystolen aus, bis — der Vagusreiz ist inzwischen schon aufgehoben — die Kammer auf den Reiz von P_{15} nicht mehr zu antworten vermag. Im Gegensatz zu dem Endstück der Fig. 1 stellt sich in Fig. 2 alsbald der ursprüngliche partielle Block wieder her. Von 3 Vorhofreizen geht wieder je einer, P_{14} , P_{17} , P_{20} , durch, 2 bleiben unbeantwortet. Zwischen je zwei nomotop ausgelöste Kammersystolen, R_{14} , R_{16} , R_{18} , ist je eine automatische Kammersystole, R_{15} , R_{17} , eingeschaltet.

Die Analyse dieses Falles von partiellem Herzblock mit Hilfe des Elektrokardiogramms hat sich als sehr fruchtbar erwiesen. Die Elektrographie ist die einzige Methode, die wegen der verschiedenen Form der Ventrikelkomplexe mit Sicherheit eine Unterscheidung von nomotop ausgelösten und von automatischen

Kammersystolen gestattet. Wie vertragen sich unsere Kenntnisse mit den hier ermittelten Tatsachen? Genügt die Annahme, daß der negativ dromotrope Effekt des Vagusreizes auf das Bündel den partiellen Block in einen totalen verwandelt habe? Wie verträgt sich damit die Feststellung, daß bei Fortdauer des Vagusreizes, zur Zeit des stärksten negativ chronotropen Vaguseffekts auf den Sinusknoten, das Bündel wieder leitfähig wird und daß es nun 5, bzw. 3 Reize nacheinander durchleiten kann? Sind wir berechtigt, die Erklärung in einer Schonung des Bündels zu suchen? Die Verkürzung des A-V-Intervalls und seine allmähliche Wiederverlängerung lassen an diese Erklärung denken. Aber gerade das A-V-Intervall des ersten geleiteten Reizes Fig. 1, nach P_{12} , der ein besonders geschontes Bündel vorfinden sollte, ist auf 0,26" verlängert! Und weshalb wird dann nachher wieder, nach Aufhebung des Vagusreizes, die Leitfähigkeit völlig aufgehoben, der Block abermals ein vollständiger, obgleich die ursprüngliche Vorhofsfrequenz sich wiederhergestellt hat, die chronotrope und dromotrope Vaguswirkung also offensichtlich abgeklungen ist?

Überblickt man die beiden Kurven, so bemerkt man, daß der Vagusreiz die Kammertätigkeit direkt überhaupt nicht beeinflußt hat. Während der Dauer des Vagusreizes folgen sich, da geeignete Reize vom Vorhof nicht eintreffen, automatische Kammerschläge in demselben Intervall, das vor der Vagusreizung für das Auftreten automatischer Kammerschläge charakteristisch war. Bei Druck auf den rechten Vagus tritt sogar eine minimale Frequenzzunahme ein. Ob ein Vaguseffekt auf die Leitfähigkeit des Bündels auftrat, läßt sich aus der Kurve zunächst nicht mit Sicherheit feststellen. Die einzig gesicherte Wirkung ist die negativ chronotrope auf den Vorhof. Von diesem Standpunkt gesehen gewinnt man den Eindruck, daß durch das Bündel nur dann wirksame Reize geleitet werden, wenn der Vorhofrhythmus zu dem Kammerrhythmus paßt wie der Schlüssel ins Schloß. Betrachten wir den letzten Stab der Tabelle I, in dem die Abstände der P-Zacken von den vorangehenden R-Zacken verzeichnet sind, so sehen wir, daß einmal ein Vorhofreiz wirksam wird bei einem Abstand der P-Zacke vom vorangehenden Ventrikelkomplex von 0,72" (2, P_{14}), einmal 0,76" (1, P_{16}). Diese beiden wirksamen Vorhofsystolen sind bemerkenswerterweise die letzten einer größeren ununterbrochenen Reihe von wirksamen Reizen. Alle anderen R-P-Intervalle sind größer als 0,80", wenn dem P eine Ventrikelsystole folgt. Unter den blockierten Vorhofsystolen findet sich eine, deren P-Zacke dem

vorangehenden R im Abstand von 0,78" folgt (1, P₂₀), bei allen anderen blockierten Vorhofsystolen ist der Abstand kleiner.

Diese Tatsachen lassen sich dahin zusammenfassen, daß alle vom Vorhof kommenden Reize unwirksam sind, wenn sie frühe in die Diastole der vorangehenden Kammerkontraktion fallen, daß sie dagegen mit Sicherheit wirksam werden, wenn sie spät in die vorangehende Diastole fallen. Die Grenze ist eine sehr scharfe, ausnahmsweise werden Reize noch wirksam bei einem Abstand R-P von 0,72" und 0,76", sonst nur bei größerem Abstand. Ausnahmsweise bleibt ein Reiz unwirksam bei Abstand R-P von 0,78", alle Reize mit kleinerem Abstand als 0,72" sind unwirksam. Auch die wirksamen Reize mit 0,72" und 0,76" Abstand nehmen eine Ausnahmestellung ein, da sie, wie erwähnt, die letzten einer Serie von wirksamen Reizen sind. Der Vorhof hält also in diesen Fällen den einmal gefangenen Ventrikel anscheinend bis an die äußerste Grenze der Möglichkeit fest.

Ob ein Vorhofreiz wirksam wird, hängt demnach davon ab, in welchem Zustande der Erholung von der vorangehenden Systole sich der Ventrikel befindet. Mit anderen Worten, die und nur die Reize sind unwirksam, die den Ventrikel in seiner refraktären Phase treffen. Daraus folgt zwingend, einmal daß die Blockierung von dem Verhalten der refraktären Phase der Ventrikel abhängt und zweitens, daß alle Reize vom Vorhof durch das Bündel geleitet werden. Da die Vorhöfe im Rhythmus von 68 schlagen, die Ventrikel dieser Frequenz aber nicht zu folgen vermögen, kommen wir zu dem Schluß, daß die refraktäre Phase der Kammern im vorliegenden Falle verlängert ist. Dieser Schluß macht es auch verständlich, warum am Ende einer lückenlosen Serie von durchgeleiteten Vorhofreizen, gegen Schluß des Vagusdruckversuchs in Fig. 1 und 2, die refraktäre Phase anscheinend etwas kürzer dauert als gewöhnlich. Wissen wir doch durch die Versuche von W. Trendelenburg (24), daß die refraktäre Phase unter sonst gleichen Bedingungen um so kürzer dauert, je höher die Frequenz ist. Daß diese am Froschherzen gewonnenen Resultate auch für das menschliche Herz Geltung haben, ergibt sich aus den Angaben von H. E. Hering (8). In unserem Falle findet sich nun der Hinweis auf eine verhältnismäßig kürzere refraktäre Phase nur bei den Pulsen, bei denen die Kammern unter dem Einfluß mehrerer übergeleiteter Vorhofsimpulse in einem rascheren Tempo schlagen als dem gewöhnlichen automatischen Kammerrhythmus.

Die Annahme einer Verlängerung der refraktären Phase setzt

eine diffuse Schädigung in der Erholung der Reizbarkeit der gesamten Kammermuskulatur voraus. Unter der Einwirkung einer chemischen oder pharmakologischen Beeinflussung der Herzmuskelzellen kann man sich eine solche Störung wohl vorstellen. Wissen wir doch durch die Versuche von W. Straub (22), daß eine der wichtigsten Wirkungen der Digitalissubstanzen auf den Herzmuskel in einer Verlängerung der refraktären Phase besteht. Diese Beobachtungen sind von H. E. Hering (9) für das Säugetierherz bestätigt worden. Auch in vorgeschrittenem Stadium der Kohlen säureintoxikation (W. Straub, 23) unter der Wirkung der Kalisalze (Ringer und Sainsbury 20) und bei Strychninvergiftung (H. E. Hering 7), wurde dieselbe Erscheinung beobachtet. In unserem Falle eine derartige chemische Beeinflussung anzunehmen, liegt keine Veranlassung vor. Der Patient hatte zwar 7 Tage lang, vom 22.—28. I. 17, tägl. 0,1 Pulv. folior. Digital. titrat. erhalten. Doch führten diese geringen Digitalismengen keine erkennbare Änderung des vorher und nachher bestehenden Zustandes herbei. In Fällen freilich, in denen Herzblock erst unter Digitaliswirkung eintrat und nach Aussetzen der Medikation schwand, dürfte es sich empfehlen, neben der bisher allein in Betracht gezogenen Möglichkeit, daß Digitalis die Leitfähigkeit des Bündels schädige, auch die Tatsache einer Verlängerung der refraktären Phase der Kammer, die wir als Digitaliswirkung kennen, zur Erklärung in Betracht zu ziehen.

Können wir chemische Schädigung der Kammermuskulatur in unserem Falle ablehnen, so müssen wir, besonders im Hinblick auf den weiteren Verlauf (s. unten), anatomische Veränderungen der Kammermuskulatur in Betracht ziehen. Daß eine Erkrankung des Ventrikels selbst die alleinige Ursache des Adams-Stokes'schen Symptomenkomplexes sein könne, hat Pletnew (18) vom theoretischen Standpunkt aus behauptet, ohne aber einen klinischen Fall anführen zu können. Wohl aber hat Nagayo (16) auf Grund einer im Aschoff'schen Institut ausgeführten anatomischen Untersuchung von dem durch Erkrankung des Reizleitungssystems bedingten einen muskulären Typus der Dissoziation abgetrennt, bei welcher letzterem unvollkommene Dissoziation zwischen Kammer und Vorhof, Kammersystolenausfall und Bradykardie ausschließlich durch Erkrankung des Myokards, fettige Degeneration, ausgedehnte Schwielenbildung und dergleichen, ohne Beteiligung des Reizleitungssystems zustande kommen sollte. Der Darstellung Nagayo's ist jedoch A. Schmidt (21) entgegengetreten, in dessen Klinik der

einziges Fall, auf den Nagayo seine Abgrenzung eines muskulären Typus gründet, bis zum Tode beobachtet wurde. Auf Grund der Analyse der aufgenommenen Pulskurven weist Schmidt nach, daß es sich in dem fraglichen Falle nicht um eine echte Überleitungsstörung handelte, sondern um interpolierte, rudimentäre, ventrikuläre Extrasystolen. Schmidt sieht demnach den Beweis für das Vorkommen eines Herzblocks lediglich infolge von muskulärer Erkrankung bei intaktem Reizleitungssystem als nicht erbracht an und diesem Urteil haben sich auch seitdem alle Kliniker angeschlossen, die zu der Frage Stellung genommen haben.

Für den vorliegenden Fall vollends an der Erklärung Nagayo's festzuhalten, geht um so weniger an, als sich schon nach kurzer Beobachtungszeit Neigung zu Übergang in totalen Herzblock geltend machte. In Fällen von irreparabilem, totalem Herzblock wird, namentlich unter Berücksichtigung der tierexperimentellen Ergebnisse, ganz allgemein eine isolierte Schädigung des Überleitungsbündels für die Störung verantwortlich gemacht. Auch ist in der Literatur kein derartiger Fall mitgeteilt, bei dem anatomische Untersuchung das Bündel histologisch absolut intakt zeigte. Sieht man deshalb bei einem Patienten zunächst partiellen Herzblock auftreten, der sich dann allmählich in totalen verwandelt, so glaubt man sich wohl stets zu der Annahme berechtigt, in diesem Krankheitsverlauf den allmählichen Untergang des Bündels mitzerleben.

Über die Schwierigkeit dieser Bedenken gegen unsere Deutung kommen wir aber hinweg, wenn wir uns erinnern, daß die Dauer der refraktären Phase nichts Absolutes ist, sondern daß sie von der Reizstärke abhängt, für schwache Reize länger dauert als für starke. Mit den beobachteten Tatsachen kommen wir also unschwer zurecht, wenn wir annehmen, daß alle Vorhofreize durch das Bündel geleitet werden, daß aber alle Reize so sehr abgeschwächt sind, daß sie, wenn sie frühe in die Diastole fallen, unerschwellig für den momentanen Grad der Reizbarkeit sind. Ob die Reizbarkeit selbst eine normale ist, oder ob auch sie insofern gestört ist, als sie nach der Systole langsamer wieder wächst, bleibt dabei völlig dahingestellt. Anlaß zur Annahme einer solchen kombinierten Ätiologie — Abschwächung der Reizstärke und Verlängerung der refraktären Phase — haben wir allerdings auf Grund der schon erwähnten Versuche von Trendelenburg (24), denn wir müssen vermuten, daß schon wegen des sehr langsamen Kammerrhythmus die refraktäre Phase abnorm lange dauert.

Auf Grund unserer Analyse der aufgenommenen Kurven kommen

wir also für den vorliegenden Fall zu einer Erklärung des partiellen Herzblocks, die von der bisher für die meisten Fälle gegebenen prinzipiell abweicht. Wohl sehen auch wir, wie alle anderen Autoren, die letzte Ursache für die Dissoziation in einer Schädigung des Bündels, aber wir stellen uns den Mechanismus der Störung durchaus abweichend vor. Die bisher gegebenen Erklärungen ruhen auf den Untersuchungen von Gaskell am Schildkrötenherzen (6). Gaskell führt auf Grund der Versuche von Marey aus, daß nach der Kontraktion eine gewisse Zeit vergehen müsse, bis der Herzmuskel wieder in der Verfassung sei, eine neue Kontraktion zu beginnen, mit anderen Worten, der Muskel brauche Zeit, um seine volle Erregbarkeit wieder zu erlangen. Aber Gaskell wendet diese Feststellungen Marey's bezüglich der refraktären Phase der Ventrikelmuskulatur auf die Brückenfasern an und meint mit einem Analogieschluß, nach einer Kontraktionswelle müsse eine gewisse Zeit vergehen, bis das Leitungsvermögen der betreffenden Herzmuskelpartie sich genügend erholt habe, damit eine zweite Kontraktionserregung passieren könne. Und auch Lewis (12), der die refraktäre Phase bei seiner Erklärung des partiellen Herzblocks in Betracht zieht, spricht nur von der refraktären Phase des Bündels, nicht der Kammermuskulatur. Sonst geschieht in der Literatur der refraktären Phase in diesem Zusammenhang selten Erwähnung. Vielmehr hat sich besonders unter der Führung Wenckebach's (26), dem wir vor allem und zuerst eingehendes Studium einschlägiger klinischer Beobachtungen verdanken, die Lehre der Ermüdbarkeit der Leitungsfunktion des Bündels ausgebildet.

Wenckebach sagt: „Ist die Reizleitung herabgesetzt, so entwickelt sie sich in der Diastole nicht so schnell wieder und nicht zu dem Optimum des normalen Zustandes. Reiz und Kontraktion durchlaufen dadurch das Herz langsamer und diese Verlangsamung macht sich erfahrungsgemäß zuerst im Verbindungsbündel zwischen A und V bemerkbar. Wir finden somit als erstes Zeichen gestörter Leitung eine Verlängerung des Intervalls A_s-V_s . Dabei wird nun, im Gegensatz zu den normalen Verhältnissen, die Dauer der Diastole ein für die Reizleitung sehr wichtiger Faktor; nach einer längeren Diastole (bei geringerer Herzfrequenz) wird die Leitung eine bessere, das Intervall A_s-V_s kürzer sein, bei kürzerer Diastole die Leitung eine langsamere, das Intervall A_s-V_s daher länger sein. . . .

Eine neue Erscheinung tritt dann ein, wenn die Leitung noch stärker gestört wird: nach einigen Systolen ist sie gänzlich erschöpft, der Reiz wird nicht (vielleicht auch nicht in genügender Intensität) weiter geleitet, und es bleibt eine Systole, meistens nur eine Kammerkontraktion aus. . . .

Durch den Ausfall einer Ventrikelsystole hat nun dieser Teil des Herzens mit seinen leitenden Apparaten während einer längeren Zeit Ruhe, das Leitungsvermögen findet dadurch entsprechend Zeit zur Wiederherstellung, und bei der nächsten Systole wird der Reiz wieder ordentlich geleitet.*

Diese Erklärung Wenckebach's ist seitdem mit geringfügigen Abweichungen im Wortlaut so ziemlich allen klinischen Deutungsversuchen zugrunde gelegt. Nur bei Rihl (19) findet sich im Anschluß an die tierexperimentellen und theoretischen Darlegungen Hering's (9) die Annahme ausgesprochen, daß in dem von ihm beobachteten klinischen Falle eine Beziehung zwischen Vorhofftachysystolie und V_a -Ausfall bestehe und zwar insofern, als die Vorhofffrequenz im Verhältnis zu der Reaktionsfähigkeit der unterhalb des Vorhofs gelegenen Teile zur Zeit des V_a -Ausfalls zu groß war. Auch diese Erklärung bezieht sich, wie man sieht, nur auf Vorhoffstachysystolien.

Auch Wenckebach (26, S. 95) rechnet mit der Möglichkeit des Auftretens von Herzblock durch Störung der Reizbarkeit, reserviert aber diese Erklärung für solche Fälle, bei denen die Überleitungszeit nicht verlängert ist. Wie noch genauer auszuführen sein wird, entspricht unser Fall den Anforderungen Wenckebach's in dieser Beziehung nicht.

Ist unsere Deutung richtig, so verhält sich der Ventrikel in unseren Versuchen genau so, wie die abgeschnittene Herzspitze in den Versuchen von Bowditch (1). Wurde in diesen Versuchen die Herzspitze direkt mit sehr schwachen rhythmischen Reizen erregt, so vermochte sie zunächst nur einen Teil der Reize mit Kontraktionen zu beantworten. Wurde nun bei gleichbleibender Reizfrequenz die Reizstärke allmählich erhöht, so lösten die Reize in immer größerer Zahl Kontraktionen aus, bis schließlich bei genügender Reizstärke alle Reize mit Kontraktionen beantwortet wurden. Den umgekehrten Weg ist nach unserer Annahme das Herz in unserem Falle gegangen. Solange das Bündel noch ungeschädigt war, kamen der Kammer Reize in normaler Frequenz und Stärke zu; alle wurden beantwortet. Die Erkrankung des Bündels führte eine Abschwächung der dem Ventrikel zukommenden Reize herbei. Nur ein Teil der Reize löste jetzt eine Kontraktion aus. Zur Erklärung fügen wir unseren wie den Beobachtungen Bowditch's die Tatsache hinzu, daß die refraktäre Phase des Ventrikels für schwache Reize länger dauert, so daß ein Teil der Reize den Ventrikel während seiner refraktären Phase trifft.

Das wesentliche Neue unserer Erklärung liegt also in dem Umstande, daß wir als Folge der Schädigung des Bündels nicht eine Ermüdbarkeit ansehen, die zu immer stärkerer Verlangsamung, schließlich zu Aufhebung der Leitfähigkeit führt. Vielmehr nehmen wir an, daß alle Reize und alle Reize gleich stark und

gleich schnell geleitet werden, daß aber die Reizstärke erheblich und dauernd gleichmäßig herabgesetzt wird. Das Verhalten der refraktären Phase gegenüber solchen schwachen Reizen erklärt dann den Systolenausfall.

Unser Erklärungsversuch hat eine gewisse Ähnlichkeit mit den Vorstellungen Öhrwall's (17), der auf Grund der beobachteten Gruppenbildung des Froschherzens bei Erstickung ebenfalls die Meinung vertritt, daß die Gruppenbildung in der Herztätigkeit nicht auf Geringerwerden der Leitfähigkeit beruhe, sondern in einem Schwächerwerden des Kontraktionsreizes ihre Ursache finde. Im Gegensatz zu den hier ausgeführten Vorstellungen denkt sich jedoch Öhrwall, daß der Reiz bei jeder Kontraktion etwas schwächer werde, bis er schließlich keinen Effekt mehr hat; erst wenn ein- oder zweimal eine Kontraktion ausbleibt, habe er an Intensität so viel gewonnen, daß wieder einige Reize effektiv sind. Wie man sieht, ist unser Standpunkt ein extremerer, da wir keine Veranlassung sehen, ein solches Schwanken der Stärke des geleiteten Reizes anzunehmen.

Es erscheint uns nun nicht berechtigt, so neuartige Auffassungen über die pathologische Physiologie des Reizleitungssystems nur zur Erklärung einer einzelnen Beobachtung vorzubringen, wenn nicht zwingende Gründe vorliegen. Unsere Überlegungen waren veranlaßt durch den Umstand, daß die bisherige Erklärungsweise den hier mitgeteilten Beobachtungen nicht gerecht wird. Denn ob ein vom Vorhof kommender Reiz wirksam wird, hängt in unserem Falle nicht, wie die Theorie es verlangt, davon ab, wie lange das Leitungsbündel geschont war, sondern die Wirksamkeit wird eindeutig bestimmt von dem Grade der Reizbarkeit des Ventrikels. Allgemeinere Bedeutung gewinnt unsere Feststellung aber erst, wenn unsere Erklärung auch allen anderen bekannten klinischen und experimentellen Tatsachen ebensogut oder besser gerecht wird als die bisher gegebene.

Die Anhänger der Anschauungen Wenckebach's werden nun gegen unsere Deutungsversuche denselben Einwand erheben, den Wenckebach gegen Öhrwall geltend gemacht hat (25, S. 485), daß die Verlängerung des A-V-Intervalls dadurch ebensowenig erklärt werden könne wie die eigentümliche Periodenbildung, die Luciani am Froschherzen beschrieben, Wenckebach am Säugtierherzen näher erforscht hat. Wenckebach meint, wenn die Störung nicht die Leitfähigkeit beträfe, müßte das Tempo der Ventrikelsystolen immer das nämliche, die Intermission das Doppelte der V_s -Periode sein.

Diese Anschauung gründet sich auf die weit verbreitete, aber-

irrtümliche Annahme, das A_s - V_s -Intervall sei ein eindeutiger Ausdruck des Leitungsvermögens. Auch Mackenzie (13, S. 262) lehrt, das A-V-Intervall sei von 3 Ereignissen eingenommen, nämlich 1. der Vorhofsystole, 2. der Reizleitung vom Vorhof zur Kammer und 3. der Anspannungszeit (Mackenzie spricht vom Intervall zwischen der a- und c-Welle des Venenpulses). Davon, daß zwischen dem Eintreffen des Reizes und dem Beginn der Zusammenziehung eine gewisse Zeit („Latenzzeit“) vergeht, ist kaum je die Rede. Engelmann (5) hat bei seinen Versuchen über das Leitungsvermögen am Froschherzen die Latenz der Kammer für direkte Reize festgestellt und gefunden, daß sie von viel geringerer Größenordnung ist als die Überleitungszeit. Aber bei diesen Untersuchungen ist nicht berücksichtigt, welchen Einfluß der Grad der Erholung der Reizbarkeit auf die Dauer der Latenz ausübt. Wenn deshalb in den Versuchen Engelmann's das A_s - V_s -Intervall bei hoher Vorhoffrequenz verlängert gefunden wurde, so kann dies sehr wohl von verlängerter Latenz der Kammermuskulatur herrühren und muß nicht, wie Engelmann meint, auf Verzögerung der Leitungsgeschwindigkeit bezogen werden, zumal wenn es sich um Schwellenreize handelt, die kurz nach Abklingen der für sie refraktären Phase eintreffen. Wissen wir doch seit Engelmann (4), daß die Latenz für schwache Reize viel länger ist. Daß die Latenz um so größer ist, je früher der Reiz fällt in bezug zur vorausgehenden Kontraktionskurve, das wissen wir schon aus den Versuchen Marey's (14) und F. B. Hofmann's (11). Diese Feststellungen werden in unserem Zusammenhang ohne weiteres anwendbar, wenn wir die Dauer der Latenz nicht in Beziehung setzen zur vorangehenden Kontraktion, sondern zu dem Grade der Erholung der Reizbarkeit. Für die Annahme eines solchen Zusammenhangs, der a priori viel wahrscheinlicher ist, lassen sich namentlich die Versuche Trendelenburg's anführen (24); direkt ausgesprochen ist die Berechtigung einer solchen Annahme bei F. B. Hofmann (11, S. 146).

Berücksichtigen wir experimentell gesicherte Tatsachen über den Einfluß der Latenz, so müssen wir die oben angeführte Einwendung Wenckebach's als durch die Versuche Trendelenburg's widerlegt ansehen. Wenckebach meint, das Entstehen Luciani'scher Perioden mit ihrer eigentümlichen Zunahme der Intervalle bis zum schließlichen Systolenausfall lasse sich nur durch eine allmähliche Verlängerung der Überleitung erklären infolge von Ermüdung der Leitfähigkeit. Trendelenburg reizte die

20*

abgeschnittene Spitze des Froschherzens direkt mit rhythmischen Öffnungsinduktionsreizen und konnte bei entsprechender Frequenz das Auftreten einer Gruppenbildung in durchaus typischer Weise beobachten mit zunehmender Verlängerung der Intervalle bis zum schließlichen Systolenausfall. Zur Gruppenbildung ist also gar nicht notwendig, daß der Reiz das Bündel passiert. Die Möglichkeit, auch zur Erklärung seiner Resultate eine Verlängerung der Leitungsgeschwindigkeit heranziehen zu können, glaubt Trendelenburg bei speziell darauf gerichteter Analyse seiner Versuche ablehnen zu können. In den Versuchen Trendelenburg's war Gruppenbildung leichter zu erhalten bei Verwendung von Schwellenreizen und bei langer Dauer der refraktären Phase, also unter den Voraussetzungen, die auch wir auf Grund unserer Kurven postuliert hatten. Als Grund der Gruppenbildung ergaben dementsprechend die Versuche von Trendelenburg 2 Momente: Verlängerung der Latenz und Schwankungen in der Dauer der refraktären Phase. Leitung des Reizes ist zur Erzeugung der Gruppenbildung nicht notwendig.

Nun wird aber zweifellos normalerweise der größte Teil des A-V-Intervalls von der Überleitungszeit im Bündel eingenommen. In Fällen, bei denen eine Läsion des Bündels anatomisch nachweisbar ist, die Leitungsverzögerung an anderer als der beschädigten Stelle zu suchen, erscheint deshalb zunächst gekünstelt. Bis vor wenigen Jahren war in der Tat bei dem damaligen Stand unserer Kenntnisse dieser Einwand nur zu berechtigt. Nun wissen wir aber durch die Versuche Hering's (10), daß die Leitungsgeschwindigkeit in den Bündelfasern sich nicht nennenswert von der der übrigen Herzmuskulatur unterscheidet und daß die Leitungsverzögerung im Tawara'schen Knoten erfolgt. Da wir nun klinische Fälle kennen, in denen die Läsion des Bündels entfernt vom Tawara'schen Knoten erfolgt (Mönckeberg (15)), so können wir keinesfalls die Leitungsverzögerung in pathologischen Fällen an den Sitz der physiologischen Verzögerung in den Tawaraknoten verlegen. Wollten wir bei dem heutigen Stand der Kenntnisse an der Annahme der Leitungsverzögerung im Bündel bei partieller Schädigung seines Querschnittes festhalten, so würden wir damit einmal dem Bündel unter pathologischen Verhältnissen eine Eigenschaft zuschreiben, die ihm physiologisch nicht zukommt. Und außerdem müßten wir annehmen, daß der Grad der Leitungsverzögerung von der Länge des beschädigten Bündelabschnittes abhängt. In Fällen, bei denen nur ein ganz kurzes Stück des Bündels verändert ist, liegt es deshalb theoretisch viel näher, durch Unterbrechung eines Teils der leitenden Fasern eine Abschwächung des Reizes anzunehmen und von der Annahme der Leitungsverzögerung Abstand zu nehmen.

Nehmen wir also an, daß die Stärke des geleiteten Reizes von dem Querschnitt der leitenden Brücke abhängt, so wird es auch möglich, die

bekanntem Versuche Gaskell's und Engelmann's unter unsere Erklärung einzubegreifen. Zerschnitt Gaskell den Vorhof eines Schildkrötenherzens, Engelmann einen Froschherzventrikel so, daß die beiden Hälften nur durch eine schmale Brücke verbunden waren, so fanden sie, daß bei künstlicher Reizung der einen Hälfte des Vorhofs bzw. Ventrikels die andere merklich verspätet mit einer Kontraktion antwortete, um so später, je schmaler die Muskelbrücke. Gaskell und Engelmann schlossen daraus auf eine Verzögerung der Leitungsgeschwindigkeit in der Muskelbrücke. Die Versuche Trendelenburg's zeigen, daß bei schwachen Reizen mit einer erheblichen Latenzzeit zu rechnen ist. Der Beweis für Gaskell's und Engelmann's Auffassung wird deshalb durch diese Versuche nicht erbracht. Die Resultate lassen sich ebenso gut erklären durch eine Abschwächung der Reizstärke in der schmalen Muskelbrücke und eine dem schwachen Reiz entsprechend größere Latenz.

Bezüglich der Erklärung, daß die Vergrößerung des A-V-Intervalls ihre Ursache in einer Herabsetzung der Leitfähigkeit der Bündelfasern habe, einer Erklärung, die die Ermüdbarkeit der Bündelfasern und die Möglichkeit einer Erholung dieser Funktion verlangt, einer Erklärung, die durch die Autorität von Gaskell, Engelmann und Wenckebach gestützt wird, schließen wir uns also der Kritik von Hering an (7). Nach ihm ist irgendein zwingender Beweis für die Richtigkeit dieser Erklärung nicht erbracht und können manche Tatsachen auf andere Weise besser erklärt werden. Er selbst gibt für den Kammersystolenausfall bei Strychninvergiftung eine abweichende Erklärung und sucht die Ursache des Systolenausfalls in einer Verlängerung der refraktären Phase der Kammermuskulatur.

Die Theorie von der Ermüdbarkeit der Bündelfunktion beizubehalten, erscheint uns nur so lange berechtigt, als keine Beobachtung mit ihr in direktem Widerspruch steht. Wir haben gesehen, warum unser Fall sich nicht unter die genannte Theorie einbegreifen läßt und warum er zu einem anderen Erklärungsversuch zwingt. Prüfen wir nun auch unsere weiteren theoretischen Auseinandersetzungen an der Hand der Tatsachen, indem wir unser Augenmerk speziell auf die Dauer des A-V-Intervalls in unserem Falle richten.

In Tabelle I sind im dritten Stab die P-R-Intervalle sämtlicher vom Vorhof auf den Ventrikel übergeleiteter Systolen eingetragen. Das P-R-Intervall ist durchweg verlängert, jedoch ungleich stark. Die Verlängerung kann theoretisch von einer Leitungsverzögerung oder von einer Verlängerung der Latenz herrühren. Für welche von beiden Möglichkeiten sprechen die Beobachtungen? Nach Druck auf den linken Vagus wird von P_7 - P_{12} , 6,30" lang, kein Reiz vom

Vorhof auf die Kammer übertragen. Liegt die Ursache an der Leitfähigkeit, so ist das Bündel sehr lange geschont worden, da es über 6" lang keinen Reiz übertragen hat. Es muß demnach sehr gut leitfähig sein, das nächste P-R-Intervall abnorm kurz. Die Kurve ergibt das Gegenteil, das Intervall P_{12} - R_{10} ist das längste überhaupt beobachtete, 0,26". Natürlich, wird man sagen, auf der Höhe der Vaguswirkung, eine Folge des negativ dromotropen Effekts des Vagus! Die nächste Systole, P_{13} , löst wieder eine Kammer-systole aus, das zugehörige R_{11} folgt auf R_{10} in einem ganz abnorm kurzen Abstände. Jetzt wirken also auf das Bündel zwei Faktoren gleichzeitig ein, die die Leitungszeit nach der üblichen Anschauung verlängern sollten. Einmal ist vor ungewöhnlich kurzer Zeit ein wirksamer Reiz durch das Bündel gegangen und zweitens befinden wir uns noch immer auf der Höhe der Vaguswirkung. Diesmal muß also das P-R-Intervall sicher ganz besonders lang ausfallen. Das Gegenteil trifft ein, P_{13} - R_{11} beträgt nur 0,18" und ist damit das kürzeste überhaupt beobachtete.

Die bisherige Erklärung ist also mit den hier beobachteten Tatsachen in keiner Weise in Einklang zu bringen. Auch haben wir keine Möglichkeit, durch Annahme eines dromotropen Vagus-effekts die Unstimmigkeiten zu beseitigen. Ein negativ dromotroper Vaguseffekt läßt sich zudem in unseren Kurven nicht nachweisen.

Sehen wir nun zu, ob sich eine Beziehung des P-R-Intervalls zu der Dauer der refraktären Phase der Kammermuskulatur nachweisen läßt, auf die wir schließen aus dem Abstand der wirksamen P-Zacke von dem vorangehenden Ventrikelkomplex, speziell der R-Zacke. Vergleichen wir also in Tabelle I das P-R-Intervall in Stab 3 mit dem Abstand, in dem der Vorhofsreiz nach der vorhergehenden Systole einfällt, stellen wir also die Beziehungen zur refraktären Phase fest, Tabelle I, Stab 4. Da ergibt sich nun in vollkommen eindeutiger Weise, daß die Überleitungszeit, gemessen am Intervall P-R, um so größer ist, je frühzeitiger in der Diastole der vorhergehenden Kontraktion der Reiz die Kammer trifft. Diese Feststellung kann nur so verstanden werden, daß die Dauer des P-R-Intervalls nicht geändert wird entsprechend der Leitfähigkeit des Bündels, das hatten wir zunächst abgelehnt. Sondern das P-R-Intervall hängt ab von der Beschaffenheit der Ventrikelmuskulatur, speziell von dem Grade, bis zu dem sich die Reizbarkeit seit der vorangehenden Systole wieder erholt hat. Die Analyse des konkreten Falles hat also unseren theoretischen Überlegungen mit der Sicherheit des Experiments Recht gegeben.

Der an sich abliegende Einwand, daß all diese Überlegungen nur zutreffen für die elektrischen Erscheinungen, die im Elektrokardiogramm graphisch verzeichnet sind, und nicht für die mechanischen Äußerungen, die Kontraktion, erledigt sich durch die Feststellung, daß die aufgenommenen Sphygmogramme ganz analoge zeitliche Beziehungen erkennen lassen (vgl. Tafel VIII/IX, Fig. 3).

Die Beobachtung der zeitlichen Beziehungen der vom Vorhof kommenden Reize zur Reizbarkeit der Kammermuskulatur, die wir aus dem zeitlichen Abstand von der vorhergehenden Systole erschließen, hat es uns also gestattet, für das menschliche Herz die Gültigkeit einer Reihe von physiologischen Tatsachen nachzuweisen, die bisher nur durch Versuche am Kaltblüterherzen ermittelt waren. Darüber hinaus ließen sich eine Reihe von Tatsachen mit größerer Bestimmtheit nachweisen, die auch am Froschherzen z. T. nicht speziell untersucht wurden oder sich nur aus gelegentlichen Bemerkungen ergeben, die in verschiedenen Arbeiten eingestreut sind. Diese Tatsachen, die in der Literatur wegen der andersartigen Fragestellung nie zusammengefaßt worden waren, werden durch unsere Beobachtungen in Beziehungen gesetzt, die eine andersartige Deutung des gesamten in Frage stehenden Symptomenkomplexes der Reizbarkeit und Leitfähigkeit und der Bedeutung dieser beiden Eigenschaften für den normalen und für den durch pathologische Bedingungen gestörten Herzrhythmus ergeben. Die wichtigsten derartigen Feststellungen lassen sich kurz folgendermaßen zusammenfassen:

1. Die Dauer der refraktären Phase ist ein relativer Begriff, sie hängt von der Reizstärke ab.

2. Kammersystolenausfall tritt auf, wenn der geleitete Reiz für die zur Zeit seines Eintreffens bestehende Reizbarkeit unter-schwellig ist.

3. Die Wirkung einer partiellen Querläsion des His'schen Bündels besteht in einer Abschwächung der Reizstärke, nicht oder jedenfalls nicht nachweisbar in einer Verlangsamung der Leitungsgeschwindigkeit.

4. Ein Herzblock wird dann ein vollständiger, wenn die geleiteten Reize schwächer sind als die automatisch entstehenden.

5. Das A_s - V_s -Intervall wird neben der Dauer der Überleitungszeit von einem mehr oder weniger langen Stadium der Latenz der Kammermuskulatur eingenommen.

6. Die Dauer der Latenz hängt ab von der Stärke des Reizes und von dem Grade der Reizbarkeit.

Für schwache Reize ist die Latenzzeit verlängert.

Herabsetzung der Reizbarkeit, wie sie während und nach einer Systole in einem mit der Zeitdauer der Erholung abnehmenden Maße besteht, verlängert die Latenzzeit.

Die Unterschiede in der Dauer der Latenzzeit sind sehr erheblich für schwache Reize bei geringer Reizbarkeit. Unter solchen Bedingungen können sich Unterschiede in der Dauer der Latenz bis weit in die Diastole hinein erstrecken. Geringe Unterschiede der Reizstärke und des Grades der Reizbarkeit (gemessen am Abstand von der vorangehenden Systole) machen unter solchen Verhältnissen große Unterschiede der Latenzdauer.

Für starke Reize und bei hoher Reizbarkeit wird die Latenzzeit konstant innerhalb der Fehlergrenzen der Messung.

Für starke Reize machen sich Schwankungen der Latenzzeit nur in den frühesten Stadien wiederkehrender Reizbarkeit merklich. Deshalb ist das A-V-Intervall für das individuelle gesunde Herz konstant.

7. Periodenbildung und Kammersystolenausfall können erklärt werden allein durch Abschwächung des geleiteten Reizes ohne die Annahme einer mit dem Grade der Ermüdung wechselnden Überleitungsverzögerung im Bündel, nur durch die aus dem Tierexperiment bekannten Schwankungen in der Dauer der Latenz für schwache Reize.

Ob es Bedingungen gibt, unter denen echte Verzögerung oder Beschleunigung der Leitungsgeschwindigkeit, also echte dromotrope Wirkung vorkommt, vermögen wir nicht zu entscheiden. Wir haben Gründe angeführt, die uns zur Ablehnung einer solchen Annahme für unseren Fall bestimmen. Wir haben gesagt, warum uns die bisher für eine solche Deutung beigebrachten Gründe nicht beweisend erscheinen und haben darauf hingewiesen, daß die beobachteten Tatsachen auch anders erklärt werden können. Wir halten es nicht für wahrscheinlich, daß eine partielle Querläsion des Bündels sich in einer Leitungsverzögerung äußern müsse, weil die normale Leitungsgeschwindigkeit des ungeschädigten Bündels sich nicht erheblich von der der übrigen Herzmuskulatur unterscheidet. Wir möchten deshalb anregen, in eine erneute Prüfung der bisher mitgeteilten Befunde auf Grund der hier genannten Gesichtspunkte einzutreten.

Wie wir uns demnach den Vorgang der Reizerzeugung und Reizübertragung in unserem speziellen Falle vorstellen, das haben wir am unteren Rande unserer Elektrokardiogrammkurven in sche-

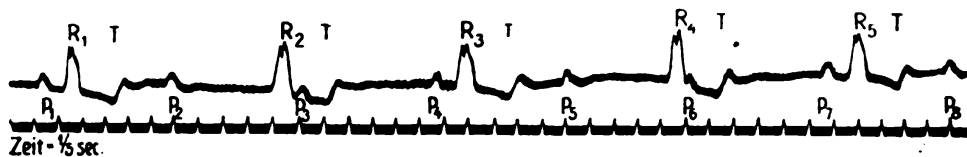
matischer Form angegeben. Man sieht, wie in rhythmischer Folge Kontraktionsreize erzeugt werden, die in regelmäßigen Abständen Vorhofsystolen hervorrufen. Die Zeit der Überleitung ist durch eine schräge Linie in der allgemein üblichen Weise angedeutet. Als Dauer dieser Phase ist das P-R-Intervall angenommen, da sich eine zeitliche Trennung der Überleitungszeit und Latenzzeit auf Grund der Kurven nicht durchführen läßt. Die unterste Reihe unseres Schemas zeigt das Verhalten der Kammern. In regelmäßiger Folge treten Kontraktionen auf, die teils durch nomotope Reize ausgelöst sind, teils automatisch entstehen. Durch jede Systole wird die Reizbarkeit, die durch schwarze Flächen dargestellt ist, für kurze Zeit völlig aufgehoben, die schwarze Fläche unterbrochen. Nach einiger Zeit beginnt die Reizbarkeit wieder zu wachsen, was wir durch eine geradlinig ansteigende Linie wiedergegeben haben, da über die Art des Anstiegs (erst rasch, dann langsamer?) nichts bekannt ist. Nach längerer Zeit, die wir zu durchschnittlich 0,76" von der vorangehenden R-Zacke angenommen haben, ist die Reizbarkeit wieder zu einer solchen Höhe angestiegen, daß die normalen vom Vorhof her kommenden Reize eben wirksam werden können. Alle vorher eintreffenden Reize werden blockiert, da sie die schwarze Fläche des Schemas nicht erreichen. Die ausgesparten weißen Dreiecke unserer Abbildung sind also der Ausdruck der refraktären Phase in dem Sinne, daß während dieser Zeit Reize von der Stärke der durch das Bündel geleiteten unwirksam sind. Trifft nach Abklingen der refraktären Phase kein Reiz vom Vorhof ein, so verharrt der Ventrikel noch längere Zeit in Ruhe, wobei die Reizbarkeit weiter steigen dürfte. Dies letztere schließen wir aus der Verkürzung der Latenzzeit bei späterem Eintreffen des Vorhofreizes. Schließlich ist die Reizbarkeit, durchschnittlich nach 1,30", soweit gestiegen, daß durch automatisch entstehenden Reiz eine Ventrikelsystole ausgelöst wird.

Vagusreizung bleibt in unserem Falle auf alle unterhalb der Vorhöfe gelegenen Vorgänge ohne erkennbaren Einfluß, vielleicht mit Ausnahme einer minimalen Beschleunigung der automatischen Kammerfrequenz nach Druck auf den rechten Vagus. Auch unser Schema gibt keinen Anhaltspunkt für die Annahme eines negativ dromotropen Vaguseffekts im vorliegenden Falle. Die einzige sicher nachweisbare Vaguswirkung ist die sehr starke negativ chronotrope auf die nomotopen Ursprungsreize, die sich in der hochgradigen Verlangsamung der Vorhoffrequenz äußert.

Unsere Beobachtungen geben noch zu einigen Bemerkungen

Veranlassung. Daß bei partiellem Herzblock gelegentlich automatische Ventrikelschläge vorkommen können, ist schon mehrfach beobachtet worden, zuerst wohl von Wenckebach (26, S. 84). Lewis bezeichnet dieses Erwachen der Kammerautomatie als ventricular escape (12, S. 97, 116, 118). Mit welcher Regelmäßigkeit nomotop und automatisch ausgelöste Ventrikelsystolen abwechseln können, das hat erst unser Fall auf Grund der elektrokardiographischen Analyse gelehrt. Auf Grund der Sphygmographie und Analyse des Venenpulses war man bisher wohl geneigt, den eigentümlichen Rhythmus derartiger Fälle durch periodische Schwankungen der Leitfähigkeit zu erklären, indem man annahm, daß die durch das Elektrokardiogramm als automatisch nachgewiesenen Kontraktionen mit enormer Leitungsverzögerung von der zweiten Vorhofsystole ausgelöst seien. Der erste Reiz ginge dann mit geringer, der zweite mit enormer Verzögerung durch das Bündel der dritte würde blockiert, dadurch hätte die Leitfähigkeit des Bündels Zeit sich zu erholen usw. Das Elektrokardiogramm schützt vor diesem Irrtum.

Daß diese Beobachtung keine so große Seltenheit ist, beweist uns der Umstand, daß wir vor kurzem Gelegenheit hatten, einen zweiten Fall zu untersuchen, bei dem ebenfalls eine von je 3 Vorhofsystolen eine Ventrikelkontraktion auslöste, und bei dem ebenfalls zwischen die nomotop ausgelösten je eine automatische Kammerystole eingeschaltet war, Vorhoffrequenz 69, Kammerfrequenz 46. Fig. 4 zeigt ein kurzes Stück des von diesem Pa-



Figur 4. $\frac{1}{2}$ natürl. Elektrokardiogramm von Fall 2. 15. IX. 1916. Ableitung II. Beachte den regelmäßigen Wechsel von nomotop und automatisch ausgelösten Kammerystolen.

tienten aufgenommenen Elektrokardiogramms bei Ableitung II. Wiederum unterscheiden sich die vom Vorhof ausgelösten Kammerkomplexe etwas von den automatischen. P-R-Intervall 0,22" für die das Bündel durchlaufenden Reize. Die Abstände der Ventrikelkomplexe sind diesmal viel stärker periodisch schwankend als im ersten Falle, weil die vom Vorhof erregten Systolen mit erheblicher Vorzeitigkeit gegenüber den automatischen einfallen. Es entsteht dabei im Rhythmus ein scheinbarer Bigeminus. Die scheinbaren

Extrasystolen sind die vom Vorhof aus, also nomotop erregten Kammerystolen. Leider wurde in diesem Falle kein Vagusdruckversuch gemacht.

Fall 2. 59 Jahre alter Hilfsarbeiter. 13.—21. VII. 1916 erstmals in der Klinik wegen Arthritis urica. Damals Schwellung des rechten Fuß- und Großzehengelenks. Cor in normalen Grenzen. Systol. Geräusch an der Herzspitze. Blutdruck 110 mm Hg. Maximum, 60 Minimum. Puls 60—68. Nur am Entlassungstage 44.

14.—30. IX. 1916 erneut in der Klinik wegen Atemnot, Druck auf der Brust. Cor nach rechts und links deutlich verbreitert, systolisches Geräusch an allen Ostien, zweiter Aortenton etwas verstärkt. Blutdruck 150/70. Leber 3 Querfinger unter dem Rippenbogen. Puls einmal 56, sonst dauernd 40—48. Das Elektrokardiogramm Fig. 4 stammt vom 15. IX. 1916.

Diurese bald überschießend. In der Ruhe kompensiert entlassen.

22. XI.—28. XII. 1916 erneut wegen Atemnot in der Klinik. Herzbefund wieder wie bei der zweiten Aufnahme. Die Diurese kam sehr rasch in Gang. Pat. wurde wieder kompensiert entlassen.

Das diesmal aufgenommene Elektrokardiogramm bot das Bild eines kompletten Herzblocks. Vorhoffrequenz 68, Kammerfrequenz 38. Druck auf den rechten Vagus stellte den Vorhof still (Verschwinden der P-Zacken), ohne den Kammerrhythmus irgendwie zu beeinflussen, Druck auf den linken Vagus setzte die Vorhoffrequenz ein wenig herab, ließ den Kammerrhythmus ebenfalls unbeeinflusst.

Während der Beobachtung im September bot also der Block bei diesem Fall 2 ein absolutes Analogon zu dem im 1. Fall beobachteten Verhalten. Die Analyse ist nicht so ergiebig, weil der Vagusdruckversuch damals leider nicht ausgeführt wurde. Von Interesse ist der weitere Verlauf mit Übergang in totalen Herzblock, den wir auch bei Fall 1 als wahrscheinlich voraussehen.

Bei der vorangehenden Besprechung des Falles 1 hatten wir die Überzeugung ausgesprochen, daß wir im weiteren Verlauf eine allmähliche Zunahme der Erkrankung des Bündels beobachten konnten. Wir sind überzeugt, daß sich Fall 1 ganz analog dem Fall 2 zu einem totalen Herzblock weiter entwickeln wird und haben aus dieser Überzeugung vor allem die Berechtigung abgeleitet, die Ursache der Störung in einer im Prinzip irreparablen Erkrankung des Bündels zu suchen. Die allgemeinere Gültigkeit, die wir für unsere Schlußfolgerungen beansprucht haben, gründet sich nicht zuletzt auf diese Überzeugung. Wir haben deshalb die Pflicht, diese unsere Überzeugung näher zu begründen.

Am 12. II. 1917, also 14 Tage nach der ersten elektrokardiographischen Analyse, wurde mit dem J a q u e t ' schen Sphygmographen

ein Sphygmogramm des Patienten aufgenommen, das neben dem Venenpuls und dem Puls der Radialis den Spitzenstoß, in anderen Kurven den Subclaviapuls wiedergab. Die so gewonnenen Venenpulskurven, deren a-, c- und v-Wellen gut ausgebildet waren, boten in großen Abschnitten das Bild des kompletten Herzblocks. Die a-Wellen folgen sich in regelmäßigen Abständen, stehen aber in keinen festen zeitlichen Beziehungen zu den aus den arteriellen Pulskurven bequem zu indentifizierenden c-Wellen. Nachdem jedoch auf diese Weise 15 Arterienpulse abgelaufen sind, ändert sich das Bild des Venenpulses insofern, als vom 16. Pulse ab jeder zweiten c-Welle eine a-Welle in regelmäßigem Abstände vorausgeht. Diese regelmäßige Folge behält der Venenpuls während weiterer 14 auf der Kurve verzeichneter Arterienpulse bei. Das a-c-Intervall beträgt 0,43", 0,49", 0,56", 0,56", 0,56", 0,50", 0,51". Auf je 2 Arterienpulse kommen während dieses Kurvenstücks 3 Vorhofwellen. Man hat also den Eindruck, als ob sich in diesem Kurvenstück das alte Verhältnis partiellen Blocks wiederhergestellt hätte. Daß der Vorhof- und Kammerrhythmus nur zufällig in festen Proportionen stehe, ist nicht auszuschließen, wengleich bei der Regelmäßigkeit des a-c-Intervalls nicht allzu wahrscheinlich. Die Pulsverlangsamung hat inzwischen zugenommen, man zählt nur 27 Arterienpulse. Besonders auffallend ist, daß auch die Vorhoffrequenz, die 14 Tage früher 68 betragen hatte, jetzt stark verlangsamt ist, 48 a-Wellen in der Minute.

Zur Klärung dieser Vorhofbradykardie und zur Entscheidung, ob noch Reize das Bündel passieren, wurde am nächsten Tage, 13. II. 1917, wieder ein Elektrokardiogramm aufgenommen. Der Beginn der Kurve bietet das Bild vollkommener Dissoziation, die Vorhoffrequenz beträgt 50, die Kammerfrequenz 32. Die wohl ausgebildeten Kammerkomplexe zeigen dieselbe Form, die sich in der früheren Kurve (Tafel VIII/IX, Fig. 1 und 2) als charakteristisch für automatische Kammerschläge erwiesen hatte. Die deutlich erkennbaren P-Zacken folgen sich in regelmäßigen Abständen mit derselben Frequenz, die die a-Wellen der Venenpulskurve am vorhergehenden Tage gezeigt hatten. Es kann deshalb ausgeschlossen werden, daß in dem Venenpuls irgendwie a-Wellen der Wahrnehmung entgangen wären. Das Bestehen einer Vorhofbradykardie ist auch durch das Elektrokardiogramm gesichert.

Die Ursache der neu aufgetretenen Vorhofbradykardie ist nicht mit Sicherheit festzustellen. Daß sie eine ähnliche Ursache wie die Kammerbradykardie habe, daß es sich also um eine Disso-

ziation zwischen Sinus und Vorhof handle mit automatischem Vorhofrhythmus, wird man wohl kaum annehmen wollen. Daß der Vorhof nur auf einen Teil der Sinusreize mit einer Kontraktion antwortet, ist bei der normalen Form der P-Zacken, der Regelmäßigkeit des Vorhofrhythmus und bei dem Fehlen eindeutiger analoger Beobachtungen am Säugetierherzen wenig wahrscheinlich. Es schiene uns gewagt, etwa daraus die Hypothese ableiten zu wollen, daß die ganze Störung in diesem Falle ihre Ursache in einer Verlängerung der refraktären Phase habe, die zuerst sich in einer Verlangsamung des Kammerrhythmus, später in einer analogen Veränderung des Vorhofrhythmus geltend mache. Bleibt also die nächstliegende Annahme, daß auch die Sinusreize jetzt seltener gebildet werden, vielleicht durch teilweise Zerstörung des Sinusknotens infolge eines analogen Krankheitsprozesses, wie wir ihn am Überleitungs-bündel vermuten müssen.

Nachdem in unserem Elektrokardiogramm 6 automatische Kammerystolen verzeichnet waren, wurde wieder der rechte Vagus am Halse gedrückt. Wieder wurde durch den Vagusreiz der automatische Kammerrhythmus nicht erkennbar beeinflusst, vielleicht bei den ersten Systolen eine minimale Spur beschleunigt. Wieder wird der Vorhof durch den rechten Vagus zunächst völlig stillgestellt, 17,2" lang ist keine P-Zacke erkennbar. Dann treten wieder P-Zacken auf, deren Abstände allmählich kleiner werden. Nach Aufhebung des Vagusdrucks finden sich noch 5 Kammerpulse verzeichnet, durchweg vom Typus der automatischen Systolen.

Knapp eine Minute später wurde wieder eine Kurve verzeichnet. Den Anfangsteil derselben zeigt Fig. 5. Zuerst sieht man 2 auto-



Figur 5. $\frac{1}{2}$ natürl. Elektrokardiogramm von Fall 1. 13. II. 1917. Ableitung II. Zeitmarkierung der Originalkurve mit Stimmgabel $\frac{1}{50}$ ". Am Unterrande schematisch die Schlagfolge. Erklärung wie Tafel VIII/IX, Fig. 1.

matische Kammerkomplexe. Dann setzt ein regelmäßiger Wechsel zweier Typen ein. Der neu auftretende Typus bietet das Bild, das früher durch nomotop erzeugte Reize entstanden war (Tafel VIII/IX,

Fig. 1 und 2). Man erkennt auch wie in den zuerst aufgenommenen Elektrokardiogrammen, daß die durch Leitungsreize erzeugten Systolen nicht genau die Mitte zwischen den automatischen einnehmen, sondern daß sie etwas vorzeitig sind. Die so charakterisierten Komplexe mit den Zacken R_3 und R_5 gehören offenbar zu den vorausgehenden P-Zacken P_4 und P_7 . In diesem kurzen Stück des Elektrokardiogramms hat sich also offenbar der alte partielle Herzblock wieder hergestellt, nachdem es dem zu P_4 gehörenden Reiz gelungen ist, die Kammer einzufangen. Freilich scheint dies nur ein sehr vorübergehendes Ereignis zu sein. Schon der Reiz von P_{10} wird nicht mehr wirksam, es folgt erst in größerem Abstand R_7 vom Typus automatischer Systolen. Wie das Schema zeigt, fällt der Reiz von P_{10} offenbar noch in die refraktäre Phase von R_6 . Unmittelbar nach P_{10} wurde ein Druck auf den linken Halsvagus begonnen, R_7 fällt schon in die Zeit, während der der Vagus gedrückt wurde. Die Beobachtung ist dadurch nicht ganz eindeutig, doch zeigt das Schema am Unterrande der Kurve, weshalb wohl auch ohne Vaguswirkung P_{10} keine Kammersystole mehr ausgelöst hätte.

Auch der Druck auf den linken Vagus beeinflußt den automatischen Kammerrhythmus nicht. Die einzige Wirkung ist eine geringe Verlangsamung der Vorhoffrequenz. 11 Kammersystolen während des Vagusdrucks und 4 nach Aufhebung desselben zeigen durchweg den Typus automatisch ausgelöster Komplexe. Ein geleiteter Reiz scheint während der verzeichneten Periode nicht mehr wirksam zu werden.

Das Elektrokardiogramm bestätigt also, was wir auf Grund des Venenpulses vermutet hatten. Während kurzer Zeiten gelingt es dem Vorhof noch, wirksame Reize zur Kammer zu senden. Dann bricht die Beziehung wieder ab, Vorhof und Kammer schlagen unabhängig voneinander weiter. Ob ein vom Vorhof kommender Reiz wirksam wird, hängt offenbar davon ab, daß er sehr spät in der Diastole einfallen muß, unmittelbar ehe auch automatisch eine neue Kammersystole ausgelöst würde. Obgleich der Vorhofrhythmus sich stark verlangsamt hat, gelingt es den Vorhofreizen doch nicht mehr, die Kammer dauernd unter ihrer Herrschaft zu behalten. Der Grund dafür ist, wie das Schema am Unterrande von Fig. 5 und von Fig. 3, Tafel I übereinstimmend zeigen, darin zu suchen, daß der Vorhofreiz dem Tempo vorausseilt, das die Kammer einzuhalten vermag. So fallen schließlich 2 Vorhofreize noch in dieselbe refraktäre Phase einer Kammersystole, in Fig. 5 fallen P_6

und P_{10} in die refraktäre Phase von R_6 , in Fig. 3 fallen A_{21} und A_{22} in die refraktäre Phase von V_{15} . Sobald dies eintritt, gewinnt die Kammer ihre vollständige Selbständigkeit.

Einen noch vollkommeneren Eindruck dieses sprungweisen Übergangs von partiellem zu totalem Block und umgekehrt vermittelt das Sphygmogramm Fig. 3, Tafel I, das unmittelbar nach dem auf Fig. 5 wiedergegebenen Elektrokardiogramm aufgenommen wurde. Die Kurve gibt den Venenpuls, den Spitzenstoß und den Radialpuls wieder. Man erkennt, am besten aus dem angefügten Schema, daß zunächst die Kammersystolen 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 durch vom Vorhof kommende Reize ausgelöst werden. Dann macht sich, von 14 ab, die Kammer unabhängig vom Vorhof. Für V_{18} bleibt der Reizursprung zweifelhaft, vielleicht gehört er zu A_{25} . Jedenfalls bleibt dann die Dissoziation weiter vollständig, bis A_{38} , ganz spät in der Diastole von V_{26} einfallend, die Kammerkontraktion V_{27} auslöst. V_{29} und V_{31} stehen unter der Herrschaft des Vorhofs, dann scheint, gerade am Ende der Kurve, die Beziehung wieder abzureißen, A_{47} und A_{48} fallen beide in die refraktäre Phase von V_{33} .

Wenn der Vorhof trotz seines gegenüber dem Befund vom 30. I. viel langsameren Rhythmus die Kammer nicht mehr dauernd unter seiner Herrschaft zu halten vermag, so muß dies offenbar an einer Zunahme der Störung liegen. Die Dauer der refraktären Phase haben wir aus der Feststellung ermittelt, welche Reize wirksam, welche unwirksam blieben. Ihre Dauer ergibt sich aus Fig. 5 und Fig. 3 übereinstimmend zu 1,7", während sie in Fig. 1 und 2 nur 1,1" eingenommen hatte. Diese Verlängerung können wir direkt als einen Maßstab für die Zunahme der Schädigung bezeichnen. Wir schließen daraus auf weitere Abschwächung der geleiteten Reize.

Einen weiteren Beweis für die Zunahme der Störung finden wir bei Bestimmung des P-R-Intervalls, dessen Verlängerung wir auf eine längere Dauer der Latenz bezogen hatten. Das größte P-R-Intervall in Fig. 1 und 2 nimmt 0,26" in Anspruch. Die beiden in Fig. 5 wirksamen Vorhofsystolen P_4 und P_7 werden im Abstand von 0,51" bzw. 0,64" von R-Zacken gefolgt, das sind die höchsten bisher beobachteten Werte. Nach diesen Feststellungen scheint uns kein Zweifel möglich, daß bei dem Patienten, der augenblicklich nicht mehr in unserer Beobachtung ist, der totale Block sich sehr rasch zu einem dauernden Zustand entwickelt.

Die Pulskurve Tafel I, Fig. 3 bietet aber auch in ihrem arteriellen Teil bemerkenswerte Einzelheiten, die Rückschlüsse auf die Dynamik des Blockherzens gestatten. Von 1—13, also während der Zeit abwechselnd nomotop und automatisch erregter Kammerkontraktionen, findet sich ein eigenartig alternierender Typus der Spitzenstoßkurve, der so ausgesprochen war, daß er unvoreingenommenen Beobachtern, die über die Natur der Störung nicht orientiert waren, bei bloßer Palpation des Spitzenstoßes auffiel. Die graphische Verzeichnung lehrt, daß die Kardiogramme, denen eine Vorhofkontraktion vorausgeht, die gewöhnliche Form haben, während die den automatischen Schlägen entsprechenden viel niedriger und eigentümlich doppelgipfig sind. Diese Eigenschaft fiel bei direkter Palpation als ein deutlicher Doppelschlag auf. Wie die merkwürdige Form dieses Kardiogramms zu erklären ist, ist schwer zu sagen. So viel ist sicher, solche Kardiogramme mit dem Druckablauf im Ventrikel in Beziehung zu setzen, wie einige Autoren wollen, geht nicht an. Offenbar ist es für die lineare Bewegung der Herzspitze, die das Kardiogramm darstellt, nicht gleichgültig, wie weit die Kammer durch eine vorangehende Vorhofsystole ausreichend gefüllt ist. Die Annahme, daß sich verschiedene Kammerabschnitte nacheinander kontrahiert hätten, ist abzulehnen wegen der normalen Form des zugehörigen Ventrikel-Elektrokardiogramms.

Der Radialpuls weist in der eben besprochenen Strecke, bis V_{13} , ebenfalls deutliches Alternieren auf. Zu den Herzrevolutionen mit normaler Schlagfolge von Vorhof und Kammer gehören die größeren, zu den automatischen Kammerschlägen die kleineren Pulse. Daraus erhellt, welche große Bedeutung der Vorhofsystole für den Effekt der Kammersystole zukommt. Ausfall der Vorhofsystole macht eine so starke Verminderung der Pulsfüllung, daß der Unterschied sogar im Radialpuls noch deutlich zum Ausdruck kommt! Wie wir aus dem Experiment wissen, ist dieser Unterschied darauf zurückzuführen, daß der Ausfall der Vorhofsystole zu bedeutend schlechterer Füllung der Kammer Veranlassung gibt. Unsere Kurve beweist die Geltung dieser experimentellen Feststellungen auch für das menschliche Herz. Zweitens aber führt bei fehlender Vorhofsystole die Kammer ihre Zuckung von einer deutlich geringeren Anfangsspannung an aus, weshalb die Kontraktion mit viel geringerer Energie erfolgt. Unter solchen Umständen wird die Kammer sich weniger vollständig entleeren, es bleibt ein größerer systolischer Rückstand in der Kammer zurück. Sobald der Block ein totaler geworden ist, verschwindet das Alternieren im Kardiogramm und

Radialpuls. Das Herz arbeitet jetzt bei allen Kontraktionen unter denselben, wengleich ungünstigeren Bedingungen. Das **Kardiogramm** hat bei allen Systolen normale Form, bei denen die vorangehende a-Welle des Venenpulses später fällt als die v-Welle der vorangehenden Kammerkontraktion, also immer dann, wenn die Vorhofsystole zur Füllung der Kammer beitragen konnte, auch wenn sie frühe in die Diastole der Kammer fällt. Auch diese Beobachtung beweist die Bedeutung der Vorhofsystole für die Kammerfüllung. Das Alternieren von Spitzenstoß und Radialpuls tritt am Ende der Kurve nochmals auf, an der Stelle, wo sich der partielle Block wiederherstellt.

Mit dem echten Alternans hat unsere Beobachtung den Umstand gemein, daß die kleinere Pulswelle genau in der Mitte zwischen 2 größeren liegt oder etwas nachzeitig eintrifft. Dennoch hat diese seltene Form des Pulsus alternans mit echtem Alternans nichts zu tun. Vielmehr beruht sie auf der von Puls zu Puls wechselnden Kammerfüllung. Edens (3), der unter dem Einfluß von Digitalis einen vorübergehenden partiellen Herzblock beobachtet hat, bei dem ebenfalls auf 3 Vorhofsystolen 2 Kammersystolen kamen, hat in seinem Fall dieses Alternieren am Carotispuls ebenfalls beobachtet und ebenso wie wir gedeutet.

Wenn der Kammersystole keine Vorhofkontraktion vorausging, hörte man ein lautes systolisches Mitralgeräusch. Die experimentell ermittelte Bedeutung der Vorhofsystole für den Klappenschluß findet dadurch für das menschliche Herz ihre Bestätigung. Ausfall der Vorhofsystole bewirkte alsbald eine Beeinträchtigung des Klappenschlusses, — wenigstens wüßten wir die Beobachtung kaum anders zu deuten.

Das Auftreten von Pulsus alternans bei 2:3-Herzblock muß als ein Spezialfall der Beobachtungen von Cushny (2) über periodische Schwankungen der Kontraktionen des Säugetierherzens betrachtet werden. Cushny fand unter der Wirkung von Digitalis, Koffein, Kokain, Hydrastinin und Chlorbaryum regelmäßige periodische Schwankungen in der Stärke der Kammerkontraktionen und konnte feststellen, daß in jeder solchen Periode der Vorhof genau einmal öfter oder seltener schlägt als die Kammer, daß also bei bestehender Dissoziation der Vorhofrhythmus in seiner Stellung zum Kammerrhythmus gerade einmal während einer Periode an der Kammer vorbeizieht. Wie wir, bezieht Cushny die Periodizität auf die wechselnde Kammerfüllung infolge der wechselnden zeitlichen Beziehungen der Vorhofsystole zur Kammerdiastole. Beim

höchsten Grad solcher Periodenbildung, die wir in unserem Falle beobachtet haben, treffen auf 3 Vorhofsystolen 2 Kammersystolen. Er führt zur Bildung von Perioden mit nur 2 Systolen, zum Alternans.

Zusammenfassung.

Mit Hilfe der Elektrokardiographie wird bei einem Patienten mit partiellem Herzblock der Ursprung der einzelnen Kammerkontraktionsreize erforscht. Es findet sich, daß auf 3 Vorhofsystolen 2 Kammersystolen treffen, von denen eine durch vom Vorhof her geleiteten Reiz ausgelöst, die andere automatisch ist.

Die verschiedene Entstehungsart der beiden zu einer Periode gehörenden Kammersystolen wird geschlossen aus dem Verhalten des P-R-Intervalls, aus der verschiedenen Form der Kammerkomplexe und aus der Vorzeitigkeit der vom Vorhof erregten gegenüber den automatischen Kammersystolen.

Druck auf den Halsvagus („Vagusdruckversuch“) hemmt für längere Zeit die Vorhöfe und läßt die Kammern in unverändertem Rhythmus automatisch weiter schlagen. Gegen Ende des Vagusdrucks werden die Vorhofsystolen wieder frequenter. Mehrere Vorhofreize lösen nun nacheinander in ununterbrochener Folge Kammersystolen aus.

Die ersten während der Vagusreizung wieder auftretenden Vorhofsystolen lösen noch keine Kammersystolen aus trotz der langdauernden vorhergehenden Schonung des Bündels. Die genauere Analyse ergibt, daß diese Beobachtung im vorliegenden Fall nicht durch negativ dromotrope Vaguswirkung erklärt werden kann. Vielmehr zeigt sich, daß nur die und alle die Vorhofsystolen wirksame Reize aussenden, die spät in die vorangehende Kammerdiastole fallen, d. h. die Wirksamkeit des Reizes hängt von der Dauer der refraktären Phase der Kammermuskulatur ab, nicht von wechselnder Leitfähigkeit des Bündels.

Die auf Grund pathologisch-anatomischer und tierexperimenteller Erfahrungen kaum zu verteidigende Erklärung, daß der Herzblock in unserem Falle durch Verlängerung der refraktären Phase infolge von diffuser Erkrankung des Myokards hervorgerufen sei, läßt sich umgehen, wenn man sich erinnert, daß die refraktäre Phase länger dauert für schwache Reize.

Daraus ergibt sich die Annahme, daß alle Reize gleich, aber stark abgeschwächt durch das erkrankte Bündel geleitet werden.

Der sich so ergebende Erklärungsversuch unterscheidet sich

prinzipiell von der auf unseren Fall nicht anwendbaren, von Gaskell, Engelmann, Wenckebach vertretenen Hypothese der Ermüdbarkeit der Bündelfunktion.

Das Intervall zwischen Vorhof- und Kammersystole wird außer von der Zeit der Reizleitung auch von einer Latenzzeit der Kammermuskulatur eingenommen. Letztere verlängert sich für schwache Reize und geringe Reizbarkeit.

Die Dauer des P-R-Intervalls hängt in unserem Falle nicht von dem Grade der Schonung des Bündels ab, sondern von den zeitlichen Beziehungen zu der vorangehenden Kammerdiastole, d. h. von dem Grade der Erholung der Kammermuskulatur.

Die Verlängerung des Intervalls ist also bedingt durch verlängerte Latenz, nicht durch verzögerte Leitung.

Auch die Beobachtungen über die Dauer des A_s - V_s -Intervalls in unserem Falle lassen sich demnach mit der herrschenden Lehre von der Ermüdbarkeit geschädigter Bündelfunktionen nicht in Einklang bringen.

Der für unseren Fall gegebene neue Erklärungsversuch — Abschwächung der Stärke des Leitungsreizes durch Schädigung des Bündels, relativ längere refraktäre Phase für den schwachen Reiz, Abhängigkeit der Latenzzeit von Reizstärke und Grad der Reizbarkeit — vermag auch allen anderen bisher bekannten Tatsachen gerecht zu werden.

Speziell Periodenbildung mit schließlichem Systolenausfall kann auch bei direkten Reizen beobachtet werden. Sie setzt also eine Störung der Leitfähigkeit nicht voraus. Am leichtesten entsteht Periodenbildung bei langer Dauer der refraktären Phase und schwachen Reizen (W. Trendelenburg, 24).

Im weiteren Verlauf zeigte sich bei dem beobachteten Patienten Neigung zu Übergang in totalen Herzblock. Die refraktäre Phase war noch stärker verlängert als zu Beginn der Beobachtung, so daß auf weitere Abschwächung des Leitungsreizes geschlossen werden konnte.

Nur für kurzdauernde Pulsperioden stellte sich nun das alte Verhalten partiellen (3:2) Blocks her. Meist war der Block total geworden.

Für die wenigen noch geleiteten Reize ist das P-R-Intervall enorm verlängert, auf 0,51" bzw. 0,64". Das sind die höchsten für dieses Intervall bisher beobachteten Werte.

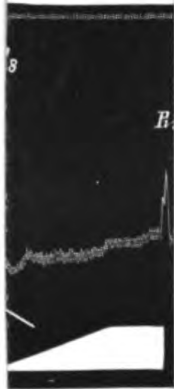
Solange der Block ein partieller ist und von je 2 Kammersystolen einer eine Vorhofsystole vorausgeht, der zweiten nicht, findet sich ein Pulsus alternans. Der größere Puls entspricht der Systole mit normaler Schlagfolge der Herzabschnitte. Aus dieser Beobachtung ergibt sich die Bedeutung der Vorhofsystole für die Kammerfüllung des menschlichen Herzens.

Die Beobachtung eines systolischen Geräusches bei den automatischen Kammersystolen, Fehlen des Geräusches bei normaler Schlagfolge, illustriert die Bedeutung der Vorhofsystole für den Schluß der Atrioventrikularklappen.

Der Spitzenstoß der automatischen Kammersystolen während des alternierenden Typus hat eine schon bei der Betastung fühlbare, seltsam gespaltene Form. Die Aufrichtung der Herzspitze während der Systole bedarf offenbar der Unterstützung durch ausreichende Kammerfüllung, die bei fehlender Vorhofsystole so lange ausbleibt, als nicht, mit völligem Ausfall der Wirkung des Vorhofs, der systolische Rückstand entsprechend vermehrt wird.

Literatur.

1. Bowditch, H. P., Über die Eigentümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. Ber. d. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. 23, 1871, S. 652.
2. Cushny, A. R., On periodic variations in the contractions of the mammalian heart. Journ. of Physiol. 25, 1899, S. 49.
3. Edens, E., Pulsstudien. Deutsches Arch. f. klin. Med. 100, 1910, S. 221.
4. Engelmann, Th. W., Über die Leitung der Erregung im Herzmuskel. Pflüger's Arch. 11, 1875, S. 465.
5. Ders., Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen II. Pflüger's Arch. 56, 1894, S. 149.
6. Gaskell, W. H., On the innervation of the heart, with especial reference to the heart of the tortoise. Journ. of Physiol. 4, 1883, S. 43.
7. Hering, H. E., Über den zeitweiligen oder dauernden Ausfall von Ventrikelsystolen bei bestehenden Vorhofsystolen. Zentralbl. f. Physiol. 15, 1902, S. 193.
8. Ders., Über die gleichsinnige Änderung der Schlagfrequenz und der refraktären Phase des menschlichen Herzens. Pflüger's Arch. 89, 1902, S. 283.
9. Ders., Die Überleitungsstörungen des Säugetierherzens I. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 2, 1906, S. 75.
10. Ders., Nachweis, daß die Verzögerung der Erregungsüberleitung zwischen Vorhof und Kammer des Säugetierherzens im Tawara'schen Knoten erfolgt. Pflüger's Arch. 131, 1910, S. 572.
11. Hofmann, F. B., Über die Änderung des Kontraktionsablaufes am Ventrikel und Vorhofs des Froschherzens bei Frequenzänderung und im hypodynamen Zustande. Pflüger's Arch. 84, 1901, S. 130.
12. Lewis, Th., Mechanism of the heart beat. Shaw & Sons, London 1911.
13. Mackenzie, J., Diseases of the heart. 3. Aufl. H. Frowde, London 1913.
14. Marey, Zitiert nach Starling. Principles of human Physiology. J. & A. Churchill, London 1912.



15. Mönckeberg, J. G., Herzschwäche und plötzlicher Herztod als Folge von Erkrankungen des Atrioventrikularsystems. *Ergebn. d. allgem. Pathol. und pathol. Anatomie*, 14, 1910, S. 594.
16. Nagayo, M., Pathologisch-anatomische Beiträge zum Adams-Stokes'schen Symptomenkomplex. *Zeitschr. f. klin. Med.* 67, 1909, S. 495.
17. Öhrwall, H., Erstickung und Wiedererweckung des isolierten Froschherzens. *Skand. Arch. f. Physiol.* 7, 1896, S. 222.
18. Pletnew, D., Der Morgagni-Adams-Stokes'sche Symptomenkomplex. *Ergebn. d. innern Med. u. Kinderheilk.* 1, 1908, S. 47.
19. Rihl, J., Analyse von 5 Fällen von Überleitungsstörungen. *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.* 2, 1916, S. 88.
20. Ringer u. Sainsbury, Zitiert nach F. B. Hofmann in Nagel's Handbuch der Physiologie. Bd. I, S. 236.
21. Schmidt, A., Kann der Adams-Stokes'sche Symptomenkomplex bei intaktem Reizleitungssystem lediglich durch Erkrankung des Myokards entstehen? *Zeitschr. f. klin. Med.* 68, 1910, S. 515.
22. Straub, W., Über die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen suspendierten Froschherzen. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.* 45, 1901, S. 346.
23. Ders., Über die Wirkung der Kohlensäure am ausgeschnittenen suspendierten Froschherzen. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.* 45, 1901, S. 380.
24. Trendelenburg, W., Untersuchungen über das Verhalten des Herzmuskels bei rhythmischer elektrischer Reizung. *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.* 1903, S. 271.
25. Wenckebach, K. F., Zur Analyse des unregelmäßigen Pulses II. *Zeitschr. f. klin. Med.* 37, 1899, S. 475.
26. Ders., Die unregelmäßige Herztätigkeit. W. Engelmann, Leipzig 1914.

Erklärung zu Tafel VIII/IX.

Fig. 1. $\frac{1}{2}$ natürl. Gr. Elektrokardiogramm. 30. I. 1917. Ableitung II. Zwischen den beiden Marken wird der linke Vagus am Halse gedrückt. Am Unterrande schematisch die Schlagfolge. Erste Reihe A_s Vorhofsystem = Beginn der P-Zacken. Zweite Reihe, schiefe Linien = Überleitungszeit, Intervall P-R. Dritte Reihe: Kammersystolen. Die schwarzen Flächen bedeuten die Reizbarkeit der Kammer, die durch jede Systole vorübergehend beseitigt wird, dann langsam wieder anwächst. Die ausgesparten Dreiecke sind also der Ausdruck der refraktären Phase. Wo die schrägen Linien der Überleitungszeit die schwarzen Flächen erreichen, die Kammer also reizbar vorfinden, erregen sie Kammersystolen. Wo sie in die refraktäre Phase fallen, bleibt der Reiz blockiert. Die Kammersystolen, die nicht in Beziehung zu den durch schiefe Linien angedeuteten Leitungsreizen stehen, sind automatische. Die Breite der horizontalen Strecke am Oberrande der schwarzen Flächen bedeutet das Zeitintervall, in dem ein vom Vorhof geleiteter Reiz wirksam werden kann. Je kürzer diese horizontalen Strecken sind, desto seltener wird ein Vorhofreiz wirksam werden, desto mehr nähert sich der Zustand dauerndem totalem Herzblock.

Fig. 2. $\frac{1}{2}$ natürl. Gr. Elektrokardiogramm. 30. I. 1917. Ableitung II. Zwischen beiden Marken wird der rechte Vagus am Halse gedrückt. Zeichen-erklärung wie Fig. 1.

Fig. 3. $\frac{3}{4}$ natürl. Gr. Pulscurve, aufgenommen mit dem Jaquet'schen Sphygmographen. 13. II. 1917. Von oben nach unten: Bulbus jugularis dexter. Kardiogramm, Arteria radialis dextra. Die am Venenpuls eingetragenen Zahlen entsprechen dem a-c-Intervall. Am Kardiogramm sind die Abstände der Systolen verzeichnet. Am Unterrande schematisch die Schlagfolge. Erklärung wie Fig. 1.

Besprechungen.

1.

Kleist, Postoperative Psychosen. Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie. Heft 11. Verlag von Julius Springer, Berlin 1916. 31 Seiten, M. 1,80.

Diese Studie gründet sich auf die Beobachtung von 10 Fällen. Es sind „eigentliche“ postoperative Psychosen, bei denen also infektiöse Vorgänge innersekretorischer Störungen, Medikamentvergiftungen u. a. nicht oder nur nebensächlich beteiligt sind. Es handelt sich dabei um postoperative Erschöpfungspsychosen. Dabei ist die Entziehung von Nährstörungen von geringerer Bedeutung als das Auftreten giftiger Substanzen. Diese postoperativen Psychosen sind also im wesentlichen als **Toxikosen** aufzufassen. Sie brechen selten unmittelbar nach der Operation aus, häufiger erst 2 bis 15 Tage nachher. Sie beginnen akut und dauern manchmal nur wenige Tage, manchmal auch eine größere Anzahl von Wochen (bis zu 11 Wochen). Ein chronischer Verlauf ist sehr selten. In der Hälfte der beobachteten Fälle kam es zum Exitus. Im Symptomenbild ist das Wesentlichste: Benommenheit mit krampfartigen Bewegungen, delirante Zustände, ängstliche ratlose Erregung und Stupor; auch ein paranoider Zustand wurde beobachtet. Immer findet sich Störung der örtlichen und zeitlichen Orientierung, herabgesetzte Denk- und Merkfähigkeit, Schwäche der Erinnerung für die jüngste Vergangenheit, Amnesien. Diese Zustandsbilder würden also den „exogenen Reaktionsbildern“ (Bonhöffer) entsprechen. Es sind heteronome Symptomenkomplexe im Gegensatz zu den homonomen, nachfühlbaren Zustandsbildern. Es werden jedoch solche heteronome Zustände nicht ausschließlich durch eine bestimmte Gruppe von Krankheitsursachen hervorgerufen, ebenso wenig wie auf der anderen Seite die homonomen; und es sei deshalb nicht zweckmäßig, diese Symptomenkomplexe als exogene Reaktionstypen zu bezeichnen und ihnen die anderen Zustände als endogene Formen gegenüberzustellen.

(Spielmeyer, München.)

2.

Orth, Johannes, Pathol.-anatom. Diagnostik, nebst Anleitung zur Ausführung von Obduktionen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen. 8. Auflage. Verlag von Hirschwald, Berlin 1917.

In einer 8. Auflage liegt das bekannte Buch von Orth vor, das gerade vor 40 Jahren zuerst als kleines Kompendium erschien. In dem neuen stattlichen Band hat der Meister, der jetzt aus dem Lehramt scheidet, die Grundzüge seines Wirkens und Lehrens niedergelegt, indem er die praktischen Ziele pathologisch-anatomischen Arbeitens, eine scharfe Erfassung der Befunde und Ausbildung eines klaren Urteils in den Vordergrund stellt. Pathologische Anatomie kann nur durch Anschauung gelernt werden, vor allem in praktischer Übung am Obduktionstisch, die

mehr als im jetzigen Unterrichtsgang der Mediziner gepflegt werden müßte. Dies hat Orth wiederholt betont und sein Buch ist dafür das beste Zeugnis; denn es führt an dem Gang der Obduktion, von dem bereits das Inhaltsverzeichnis einen kurzen Abriß bildet, fast in alle Fragen der pathologischen Anatomie und entwickelt sie lebendiger als es ein systematisches Lehrbuch vermag. Die Anschauung will es aber nicht ersetzen, sondern mit Wort und Abbildung nur die Erinnerung an früher Gesehenes wach und frisch erhalten und ein Hilfsmittel sein zur Förderung der Kenntnisse, die in praktischer Arbeit gewonnen wurden. Es geht aber auch über den Rahmen der unmittelbaren Obduktionstätigkeit hinaus, indem es die wichtigsten Methoden mikroskopischer Untersuchung und Verarbeitung diagnostischen Materials einbezieht. Nicht nur der Studierende und der Arzt, der für gerichtliche und gutachtliche Tätigkeit die pathologisch-anatomische Diagnostik beherrschen muß, wird aus dem Buch Belehrung schöpfen, sondern auch der Kliniker, der seine Befunde zu klarer, pathologisch-anatomischer Vorstellung zusammenfügen will, wird eine Fülle von Anregung finden.

(A. Dietrich, Cöln.)

3.

Neißer, A. Die Geschlechtskrankheiten und ihre Bekämpfung. Verlag von Julius Springer, Berlin.

Es ist bekannt, wie N. in dem letzten Jahre und Jahrzehnte seines Lebens einen großen Teil seiner unermüdlichen Arbeitskraft in den Dienst der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten gestellt, wie er mit Ausdauer und Nachdruck in Wort und Schrift diesen Kampf fast wie einen Kreuzzug verkündet hat. Sein letztes Buch, dessen Erscheinen er nicht mehr erleben sollte, und das er der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten gewidmet hat, gibt nicht nur eine programmartige begründete Zusammenfassung der Neißer'schen Wünsche, Vorschläge und Forderungen, sondern läßt auch noch einmal die ganze Persönlichkeit Neißer's vor uns auferstehen, durchdrungen von der Wichtigkeit und dem Ernste seiner Aufgabe, geradezu übersprudelnd mit Gedanken und Anregungen, keinen Augenblick stutzend, wenn es gilt, Falsches oder Überlebtes zu stürzen und vor allem durchdrungen von einem unzerstörbaren Vertrauen zur Menschheit und einem im besten Sinne jugendlichen Optimismus. Auf Einzelheiten einzugehen ist hier nicht der Ort. Ein Blick in das Inhaltsverzeichnis zeigt schon, wie Neißer von allen Seiten den Feind angreift. Er fordert ein Sondergesetz, das alle zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten und der Prostitution geeignet erscheinenden Maßregeln zusammenfassen soll. Vor allem ist ihm mit Recht daran gelegen, allen Anordnungen auf diesem Gebiete den polizeilichen Charakter zu nehmen, sie möglichst als hygienische Maßregeln einem Gesundheitsamte zu übertragen. Vorschläge für die Organisation sind bis ins einzelne ausgearbeitet. Einem etwas kürzer gehaltenen Abschnitt, in welchem die Maßnahmen zur Verminderung des außerehelichen Geschlechtsverkehrs durch Verminderung der Nachfrage seitens der Männer und durch Verminderung des Angebots seitens der Frauen, die sexualpädagogischen Aufgaben, die Fürsorge für psychisch minderwertige Mädchen besprochen werden, folgt eine ausführliche Besprechung der

Schutzmittelfrage und der Notwendigkeit einer möglichst weitgehenden Aufstöberung aller Infektionsquellen. Dieses Thema schließt vor allem die so wichtigen Fragen der Anzeigepflicht und der ärztlichen Schweigepflicht in sich. Neißer tritt für eine Anzeigepflicht ohne Namensnennung ein und will den die Schweigepflicht der Ärzte fordernden § 300 zwar erhalten, aber ihn doch dahin abändern, daß der Arzt befugt sein soll, Ausnahmen zu machen, wo er gesundheitliche Schädigungen anderer Personen verhüten kann und wo in einem Prozesse über Recht und Unrecht der Parteien der Richter eine Entscheidung ohne freie Bekundung des Arztes nicht treffen kann. Meldungen des Arztes an das Gesundheitsamt sollen unter keinen Umständen als unbefugt angesehen werden. Ein großer Teil der Neißer'schen Reformvorschläge ist nur mit einer Änderung des § 300 denkbar. Aber gerade in diesem Punkte ist er bisher auf den heftigsten Widerspruch der Ärzte gestoßen, die den Grundsatz der absoluten Verschwiegenheit als eines ihrer wichtigsten ethischen Gesetze aufrecht erhalten wollen. — Neue gesetzliche Bestimmungen werden auch für die Gefährdung der Gesundheit anderer durch Geschlechtskranke und zur Verhütung der Einschleppung der Geschlechtskrankheiten in die Ehe gefordert. Er verlangt den Zwang der Beibringung eines Gesundheitsattestes vor der Verheiratung. Von größter Wichtigkeit ist die im X. Abschnitt nach allen Richtungen durchgesprochene Frage der Notwendigkeit einer möglichst leicht zugänglichen, ausgiebigen und ausreichenden Behandlung. In dieses Kapitel fällt die neuerdings viel besprochene Frage der Beratungsstellen und vor allem die von Neißer schon lange und mit großem Nachdruck verlangte Vervollkommnung des Unterrichts, die Einführung der Geschlechtskrankheiten in das ärztliche Staatsexamen und das Examen der beamteten Ärzte. Die Sanierung und gesundheitliche Überwachung aller sich Prostituirenden fordert ebenfalls noch eine Reihe von Reformen, vor allem eine Änderung des Reichsseuchengesetzes in dem Sinne, daß nicht nur gewerbsmäßig sich Prostituirende, sondern alle durch ihre geschlechtliche Erkrankung gemeingefährlichen oder die durch die Art ihres Geschlechtsverkehrs gemeingefährlich werden können, einer behördlichen Aufsicht, und zwar des Gesundheitsamtes, unterworfen werden können. Auch eine Revision des Kuppeleiparagraphen des Reichsgesetzbuchs (§ 180) ist für die erfolgreiche Überwachung der Prostitution unerlässlich. Leider ist die Prostitutionsbekämpfung und insbesondere die Reglementierungsfrage in dem Buche nicht behandelt.

Manch einem, der die bisherige Tätigkeit der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten verfolgt und beobachtet hat und der weiß, welche Schwierigkeiten zu überwinden sind, schon um allgemein anerkannte und ganz selbstverständliche Neuerungen durchzuführen, wie z. B. die Einführung der Geschlechtskrankheiten als Prüfungsfach, werden die Neißer'schen Forderungen geradezu als unerfüllbare Utopien erscheinen. Aber wir müssen ihm selbst da, wo wir vielleicht nicht mit ihm einverstanden sind, dankbar sein für seine keine Schwierigkeiten und keine Vorurteile scheuende Frische und Zuversicht. Wie Neißer im Leben stets mit warmem begeisterten Herzen uns im Kampfe gegen die Geschlechtskrankheiten voranschritt, so wird auch aus seinem letzten Werke sein Geist uns noch lange anfeuern und stärken.

(Zinßer, Cöln.)

Ans der III. mediz. Abt. des k. k. Kaiserin-Elisabetspitals in Wien.
(Vorstand: Prof. Dr. W. Falta.)

Ist die Wärmebildung bei Diabetes mellitus krankhaft gesteigert?

Eine historisch-kritische Studie.

Von

W. Falta.

III. Kapitel.

Der Grundumsatz bei Diabetes mellitus.

Es wird nun meine Aufgabe sein, von diesen so formulierten Gesichtspunkten aus das über den Diab. mellit. vorliegende Tatsachenmaterial einer Kritik zu unterziehen; ich habe mich dabei zuerst mit dem reichen, von Benedict und Joslin beigebrachten Material zu befassen. Ich habe dies bereits in meinem Buch getan. Der Umstand, daß so gewichtige Forscher wie Lusk und Magnus-Levy diese Kritik ganz oder teilweise unberücksichtigt gelassen haben, daß die von Benedict und Joslin geäußerte Ansicht in der letzten Zeit fast allgemein angenommen und daß damit ein so wichtiges Problem nach meiner Ansicht in eine falsche Bahn gelenkt wurde, veranlaßt mich, die Frage einer neuerlichen kritischen Prüfung zu unterziehen.

Die Untersuchungen von Benedict und Joslin an Diabetikern sind nur zum kleinen Teil im Respirationskalorimeter angestellt worden, der bei weitem größere Teil wurde im Respirationsapparat, also ohne direkte Kalorimetrie durchgeführt. Beschäftigen wir uns zuerst mit letzteren. Benedict und Joslin haben in ihrer zweiten Mitteilung und in späteren gelegentlichen Veröffentlichungen dem Einwand, daß sie die abgemagerten leichtgewichtigen Diabetiker mit normal gewichtigen nicht diabetischen Individuen verglichen haben, dadurch zu begegnen gesucht, daß sie die Zahl der normalen Individuen bedeutend vermehrten und auch leichtgewichtige normale Individuen in die Vergleichsgruppe

aufnahmen. Benedict hat sich in einer neueren Publikation (Journ. of Biol. Chem. 20. Bd. No. 3, 1915) zwar meinem schon früher dargelegten Standpunkt genähert, denn er sagt: For instance it is obviously unfair to compare an amaciated Diabitec with a normal well nourished man. Es sei aber erlaubt, bei dem Studium von Stoffwechselstörungen Gruppen von 15 oder mehr Personen mit einer gleichen Zahl normaler Individuen von gleicher Höhe und gleichem Gewicht zu vergleichen. Wenn aber Benedict später sagt, daß es ihm und Joslin¹⁾ durch Anwendung dieses Gruppensystems gelungen sei, beim Diab. mellit. eine Steigerung des Grundumsatzes nachzuweisen, so werde ich jetzt nochmals zeigen, daß diese Annahme nicht richtig ist. Das Gruppensystem hat nur dann eine Berechtigung, wenn man jedem Individuum der einen Gruppe ein Individuum gleicher Größe und gleichen Gewichts der anderen Gruppe gegenüber stellt. Wenn man sich strikte an diese Forderung hält, so kommt man, wie die folgende Tabelle zeigt, zu einem anderen Resultat wie Benedict und Joslin.

Unter den Fällen Benedict's und Joslin's sind drei im Alter von 14, 16 und 14 Jahren. Es sind dies die Fälle N, O, Q. Eigentlich sollte man diesen gleichaltrige Individuen gegenüberstellen. Ich habe trotzdem den 16jährigen Fall O mit in die Tabelle aufgenommen. Für Fall N konnte wegen seines niedrigen Körpergewichtes ein Vergleichsfall nicht gefunden werden. Ferner muß Fall J ausgeschieden werden. Schon Lusk hat gegen diesen Fall wegen seiner Nervosität und seiner hohen Pulszahl Bedenken erhoben. Benedict und Joslin sagen in ihrer 2. Mitteilung, daß bei einer späteren Untersuchung dieser Fall sich als gute Versuchsperson erwies. Es zeigt aber diese Versuchsperson auch dann einen Puls von 120. Eine solche Tachykardie ist bei einem schweren Diabetes etwas ganz Ungewöhnliches und erweckt den Verdacht, daß hier noch anderweitige pathologische Prozesse mitgespielt haben. Für Fall B und Fall Q habe ich ganz entsprechende Vergleichspersonen nicht gefunden. Ich habe mir aber damit geholfen, daß ich je 2 gleichgewichtige Individuen dafür einstellte, deren Körperlänge einmal nach oben und einmal nach unten von derjenigen des betreffenden Diabetikers abwich.

Betrachten wir nun die einzelnen Paare, so zeigt sich fast

1) Die Werte für den Grundumsatz der Diabetiker habe ich der Mitt. von Benedict und Joslin aus dem Deutschen Arch. f. klin. Med., diejenigen für den Grundumsatz der Normalen der bekannten Mitteilung von Benedict, Emmes, Roth und Smith entnommen.

	Kgw.	Größe	ccm pro kg u. Min.		Bemerkungen
			CO ₂	O ₂	
Diabetiker A	51,6	171	3,22	4,22	} im Mittel 3,64 CO ₂ , resp. 4,13 O ₂
Normal B.N.C.	50,6	179	3,79	4,21	
Normal J.J.G.	50,2	164	3,49	4,04	
Diabetiker B	41,4	158	3,10	4,26	
Normal N.E.W.	40,5	157	3,78	4,51	
Diabetiker C	62,7	166	2,81	4,12	
"	55,5	166	3,01	4,31	
Normal H.H.A.	62,3	164	2,87	3,42	
Normal C.H.H.	55,1	169	3,14	3,68	
Diabetiker D	48,8	173	3,11	4,15	
Normal N.C.	50,6	179	3,79	4,21	
Diabetiker G	67,1	178	3,22	4,38	anscheinend strenge Kost
Normal B.A.W.	67,9	174	3,37	4,12	
Diabetiker H	52,4	159	3,09	4,01	
Normal W.	52,2	158	3,31	3,88	
Diabetiker I	40,0	176	4,33	5,97	
Normal	—	—	—	—	
Diabetiker J	52,9	171	3,48	4,49	anscheinend strenge Kost
Normal L.E.A.	52,2	174	3,66	4,20	
Diabetiker K	59,1	180	2,84	4,04	40 bis 60 g KH
"	55,6	180	3,31	4,60	
Normal	—	—	—	—	
Diabetiker L	63,0	183	3,44	4,41	
"	66,5	183	3,08	4,19	
Normal	—	—	—	—	
Diabetiker N	31,5	146	4,11	5,52	KH-arme Kost
Normal	—	—	—	—	
Diabetiker O	52,6	173	3,06	4,20	KH-arme Kost
Normal L.	52,4	168	3,09	3,59	
Diabetiker P	40,0	173	3,75	5,29	anscheinend KH-arme Kost
Normal	—	—	—	—	
Diabetiker Q	51,7	168	3,36	4,33	KH-arme Kost
Normal L.E.A.	52,2	174	3,66	4,20	} im Mittel 3,43 CO ₂ , resp. 4,36 O ₂
Normal B.N.K.	51,4	163	3,19	4,55	
Diabetiker R	55,3	181	3,51	4,85	meist KH arme Kost, später reichlich KH
Normal	—	—	—	—	
Diabetiker S	58,0	177	2,64	3,63	
Normal B.K.	58,2	178	2,85	3,44	
Diabetiker T	51,4	180	3,29	4,46	
Normal B.N.C.	50,6	179	3,79	4,21	
Diabetiker U	39,5	160	3,80	5,15	
Normal E.W.	40,5	157	3,78	4,51	
Diabetiker V.	60,5	173	3,42	4,67	
Normal W.G.J.	61,5	175	3,47	4,13	} im Mittel 3,32 CO ₂ , resp. 3,96 O ₂
" L.A.	60,5	172	3,31	4,03	
" J.E.F.	60,4	172	3,34	3,79	
" J.K.M.	60,4	173	3,01	3,69	
" J.B.T.	60,1	171	3,48	4,18	

durchwegs, daß die Kohlensäureproduktion beiden Diabetikern etwas tiefer, die Sauerstoffaufnahme etwas höher liegt.

Jetzt, wo wir nur Paare von gleicher körperlicher Beschaffenheit einander gegenüberstellen, sind wir auch berechtigt, Mittelwerte für die Kohlensäureproduktion resp. den Sauerstoffbedarf zu berechnen und diese miteinander zu vergleichen.

Es ist dies aber nur dann statthaft, wenn wir auf beiden Seiten die gleiche Zahl von Vergleichspersonen einsetzen. Ich habe daher dort, wo ich einem Fall von Diab. mellit. mehrere normale Vergleichsfälle gegenüberstellte, regelmäßig den Durchschnittswert der letzteren eingesetzt.

Von den Diabetesfällen wurden zur Berechnung des Mittelwertes die Fälle A, B, C (2 mal), D, G, H, J, O, Q, S, T, U, V herangezogen. Es ergibt sich folgendes:

	CO ₂	O ₂	R.Q.
Bei den Diabetikern:	3,18	4,31	0,738
„ „ Normalen:	3,41	4,01	0,850

Man wird mir vielleicht einwenden, daß durch diese Gegenüberstellung gerade jene Diabetesfälle, die einen besonders hohen Sauerstoffverbrauch zeigen, ausfallen. Es handelt sich um die Fälle K, L, N, P und J. Daß letzterer wegen seiner hohen Pulszahl unbrauchbar ist, habe ich schon erwähnt. Fall K und L sind sehr große und stark abgemagerte Individuen, für die sich normale Vergleichspersonen nicht finden ließen. Fall K wiegt 49,1, resp. später 55,6 kg bei einer Höhe von 180 cm, Fall L 63,0 kg bei einer Höhe von 183 cm. Die Aufnahme dieser beiden Fälle würde überdies an dem Gesamtergebnis nichts Wesentliches ändern. Fall N ist ein 14jähriger Junge, der auch von Benedict und Joslin wegen seines außerordentlich niedrigen Körpergewichtes nicht mit in die Berechnung aufgenommen wurde. Fall P endlich wiegt nur 40 kg bei einer Höhe von 173 cm. Es ist daher sicher berechtigt, solche Fälle auszuschalten, so lange nicht Untersuchungen an nichtdiabetischen Individuen von gleichextremer Abmagerung vorliegen.

Auf Grund der Berechnung der Mittelwerte ergibt sich, daß bei den untersuchten Diabetikern die Sauerstoffaufnahme im Mittel um 7,4% höher, die Kohlensäurebildung im Mittel um 6,7% niedriger ist. Es ergibt sich ferner, daß bei allen Vergleichspaaren die Differenzen in der Sauerstoffaufnahme, resp.

Kohlensäurebildung in engen Grenzen um diese Mittelwerte schwanken.

Wieso kommt es nun, daß bei den Diabetikern durchwegs die Kohlensäurebildung verringert und der Sauerstoffbedarf erhöht ist? Es kommt dies ja auch in den respiratorischen Quotienten zum Ausdruck, die bei den Diabetikern einen Mittelwert von 0,738, bei den Normalen von 0,850 zeigt. Dies zeigt an, daß bei den normalen Individuen reichlich Kohlehydrat an der Verbrennung teilnimmt, während bei den Diabetikern der Umsatz sich fast ausschließlich vom Fett herleitet, ferner wird der R.Q. auch durch die Ketonurie heruntergedrückt. Da nun das kalorische Äquivalent für 1 ccm verbrauchten Sauerstoffs bei der Verbrennung von Fett 4,68, bei Verbrennung von Zucker aber 5,02 beträgt und da das kalorische Äquivalent für 1 ccm gebildeter Kohlensäure bei Fett 6,62, bei Zucker 5,02 ausmacht, da ferner, worauf ich noch ausführlich zurückkommen werde, die Ausscheidung von Ketonkörpern ebenfalls das kalorische Äquivalent des O_2 erniedrigt, das der CO_2 erhöht, so muß bei den Diabetikern das kalorische Äquivalent für den Sauerstoffbedarf im allgemeinen tiefer, für die Kohlensäurebildung im allgemeinen höher liegen als bei den Vergleichspersonen; wir dürfen daher weder die Sauerstoffwerte, noch die Kohlensäurewerte ohne weiteres miteinander vergleichen, sondern nur die daraus berechnete Wärmeproduktion. Das ist eine ganz selbstverständliche Forderung, die aber in der Literatur durchaus nicht allgemein eingehalten wird. Gerade in der Diabetesliteratur wird häufig Sauerstoffverbrauch = Umsatz gesetzt und wird von erhöhtem Umsatz gesprochen, wenn verhältnismäßig hohe Werte für den Sauerstoffverbrauch beobachtet werden. Da gerade bei schwerem Diabetes infolge des Ausfalls der Kohlehydrate und der Ketonkörper aus der Verbrennung die respiratorischen Quotienten immer weit nach unten von der Norm abweichen, so ergeben sich daraus große Fehler.

Auf welche Weise können wir nun bei Diabetikern die Wärmeproduktion aus den erhaltenen O_2 - resp. CO_2 -Werten berechnen?

In langfristigen Untersuchungen des Gaswechsels normaler Individuen bedient man sich bekanntlich folgenden Verfahrens: Die N-Ausscheidung gibt uns ein Maß des Eiweißumsatzes. Man berechnet daraus, wieviel von dem aufgenommenen O_2 resp. von der ausgeschiedenen CO_2 auf den Eiweißumsatz kommt. Aus dem Rest- O_2 resp. aus der Rest- CO_2 läßt sich dann mit Hilfe des R.Q. nach einer Gleichung feststellen, wieviel Fett resp. KH umgesetzt

wurde. Kennt man nun den Umsatz von Eiweiß, Fett und KH, so läßt sich daraus leicht die Wärmeproduktion berechnen. Die Ausscheidung von Zucker kompliziert natürlich dieses Rechenverfahren. Relativ einfach liegen die Verhältnisse, wenn der Gaswechsel in langfristigen Hungerperioden untersucht wird, denn dann kann man annehmen, daß der ausgeschiedene Zucker ausschließlich aus umgesetztem Eiweiß (oder Fett?) stammt, und berechnet, inwieweit die intermediären Prozesse durch die Bildung und Ausscheidung von Zucker beeinflußt werden. Ich verweise auf die Untersuchungen von Falta, Grote und Staehelin am hungernden pankreasdiabetischen Hund. Tatsächlich haben die Versuche von Murlin und Kramer mittels direkter Kalorimetrie unsere Berechnung bestätigt.

Dieses Rechenverfahren ist beim Diabetes auch bei Nahrungsaufnahme möglich, wofern die Versuche langfristig sind und ein Gleichgewichtszustand besteht. Man wird dann natürlich den ausgeschiedenen Zucker zuerst von der KH-Einfuhr (als D berechnet) in Abzug bringen und nur bei D-Überschuß die Berechnung des Eiweißumsatzes entsprechend modifizieren. In analoger Weise muß auch eine eventuell bestehende Ketonurie den Eiweiß- oder Fettumsatz modifizieren. Bei kurzfristigen Versuchen stößt aber diese Art der indirekten Kalorimetrie auf große Schwierigkeiten.

Unter solchen Verhältnissen müssen wir mit der Möglichkeit rechnen, daß ein Teil des ausgeschiedenen Zuckers noch aus dem Tags vorher genossenen Kohlehydrat stammt. Denn selbst wenn wir annehmen wollten, daß vorübergehend kein Glykogen angesetzt wird, was durchaus nicht bewiesen ist, so ist es sicher, daß mit dem Ende der Resorption der erhöhte Blutzuckerspiegel nur ganz allmählich absinkt und so ein Teil des ausgeschiedenen Zuckers aus in den Körpersäften angehäuften, viel früher gebildetem Zucker sich herleitet. Ebenso willkürlich wäre die Annahme, daß die während der Versuchsperiode ausgeschiedenen Ketonkörper aus dem gerade umgesetzten Eiweiß oder Fett stammen.

Bei kurzfristigen Versuchen, wie sie zur Bestimmung des Grundumsatzes durchgeführt werden, bedient man sich des Zuntz'schen Verfahrens. Dieses beruht darauf, daß das kalorische Äquivalent des O_2 (resp. der CO_2) sich ändern muß, wenn bei gleichbleibendem Eiweißumsatz die Beteiligung von Fett oder KH am Umsatz sich ändert. Eine solche Änderung kommt im R.Q. zum Ausdruck. Geringe Verschiebungen im Eiweiß- und Fettumsatz spielen überdies keine große Rolle, da das kalorische Äquivalent

für 1 ccm O₂ bei Verbrennung von Eiweiß 4,64, bei Verbrennung von Fett 4,68 beträgt, also nicht wesentlich differiert. Zuntz und Schumburg haben für die unter gewöhnlichen Verhältnissen vorkommenden R.Q., die zwischen 0,7 und 1,0 liegen, das kalorische Äquivalent berechnet und in einer Tabelle zusammengestellt.

Schon bei normalen Individuen kann jedoch unter extrem einseitigen Ernährungsverhältnissen dieses Verfahren wesentlich kompliziert werden. Bei ausschließlicher Eiweiß-Fetterernährung kann es nämlich zur Ausscheidung reichlicher Mengen von Ketonkörpern kommen, wodurch der R.Q. nicht unbeträchtlich unter 0,7 absinken kann. Die Bildung und Ausscheidung von Ketonkörpern aus Eiweiß und Fett muß aber das kalorische Äquivalent von O₂ und CO₂ verändern. Dies ergibt folgende Berechnung:

	erfordern L O ₂	liefern L CO ₂	liefern Kalorien	kalorisches Äquivalent des O ₂ C	der O ₂
100 g Fett	201,9	142,7	946,1	4,68	6,62
100 g β -Oxy- Buttersäure	96,8	86,0	453,6		
Fettrest	105,1	56,7	492,5	4,7	8,5

Eine Bildung von β -Oxybuttersäure aus Fett in diesem Umfange ist natürlich nicht anzunehmen, immerhin zeigt sich, daß bei etwas reichlicherer Ausscheidung von β -Oxybuttersäure das kalorische Äquivalent der CO₂ sich erhöhen muß, und erklärt, warum die CO₂-Werte bei starker Ketonurie verhältnismäßig tief liegen. Da der R.Q. der β -Oxybuttersäure viel höher liegt als derjenige des Fettes (0,889 gegenüber 0,707), so muß der R.Q. bei Ausscheidung von aus Fett gebildeter β -Oxybuttersäure stark absinken.

Eine analoge Berechnung ergibt, daß die Bildung von Acetessigsäure (R.Q. = 1,0) aus den Aminosäuren des Eiweißes eine Erniedrigung des R.Q. und des kalorischen Äquivalentes für O₂ zur Folge haben muß.

Beim schweren Diabetes mellitus werden die Verhältnisse noch dadurch komplizierter, daß der aus dem Eiweiß (oder Fett?) sich bildende Zucker zum Teil nicht weiter verbrennt, sondern ausgeschieden wird. Schon Rubner hat darauf hingewiesen, daß dadurch das kalorische Äquivalent des zur Verbrennung gelangenden Eiweißrestes sich beträchtlich ändern muß. Dies zeigt die folgende Berechnung, bei der ich mich ebenso wie bei der vorhergehenden der Zahlen von Magnus-Levy bediene.

	erfordern L O ₂	erfordern L CO ₂	R.Q.	liefern Kalorien	Kal. des O ₂	Äquivalent der CO ₂
100 g Eiweiß	89,2	72,0		413,7	4,64	5,75
60 g D	44,74	44,74		224,6		
Eiweißrest	44,4	27,26	0,601	189,1	4,25	6,96

Daraus geht hervor, daß bei der Bildung und Ausscheidung von 60 g D aus 100 g Eiweiß das kalorische Äquivalent des O₂ sich von 4,64 auf 4,25 erniedrigt und das der CO₂ sich von 5,75 auf 6,96 erhöht.

Diese Überlegungen machen uns verständlich, warum unter Umständen, unter denen im intermediären Stoffwechsel entstehende Produkte von hohem R.Q., wie es der Zucker, die Acetessigsäure und in etwas geringerem Maße die β -Oxybuttersäure sind, unverbrannt im Harn ausgeschieden werden, die CO₂-Produktion absinken und der Sauerstoffbedarf ansteigen muß und warum sich dabei das kalorische Äquivalent der CO₂ erhöht, dasjenige des O₂ erniedrigt. Dies tritt schon bei normalen Individuen ein, wenn sich bei ihnen infolge der Entziehung von KH ausgesprochene Ketonurie entwickelt. Noch viel deutlicher muß diese Erscheinung bei schweren Diabetikern hervortreten, bei denen meist noch viel größere Mengen von Ketonkörpern und außerdem große Mengen von D, die nicht durch die KH-Zufuhr gedeckt werden, unverbrannt im Harn ausgeschieden werden.

Diese Verschiebung der kalorischen Äquivalente ist die natürliche Folge der abnormen intermediären Prozesse. Wir bedürfen daher zur Erklärung des hohen Sauerstoffbedarfs schwerer Diabetiker der so weitgehenden Hypothese von Leimdörfer nicht. Leimdörfer hat, wie schon früher erwähnt, die Ansicht vertreten, daß der aufgenommene Sauerstoff nur soweit Arbeit leistet, als er Zucker zu Kohlensäure verbrennt, während der für die Bildung von Zucker und Ketonkörpern verbrauchte Sauerstoff dem Kraftstoffwechsel nicht zugute kommt. Diese Annahme ist sicher nicht richtig; denn es ist unmöglich, daß bei der Oxydation des kalorienreichen, sauerstoffarmen Fettes zu dem weniger kalorienreichen, aber sehr sauerstoffreichen Zucker (1 g Fett = 9,3, 1 g Zucker = 3,74 Kalorien) nicht Spannkraft frei werde. Das gleiche gilt auch von der Oxydation von Eiweiß zu Zucker (1 g Eiweiß = 5,6, 1 g D = 3,74 Kalorien).

Die Nichtverbrennung von im intermediären Stoffwechsel entstehenden Produkten muß, worauf schon Magnus-Levy hingewiesen hat, im R.Q. zum Ausdruck kommen, unabhängig davon, ob die Ausscheidung derselben durch die Nieren gerade in dem Zeitraum erfolgt, in dem wir den Gaswechsel untersuchen. Dasselbe gilt natürlich für die Veränderung des kalorischen Äquivalents. Dies ist ein großer Vorteil des Zuntz'schen Rechnungsverfahrens und macht es für kurzfristige Versuche allein tauglich. Ob der Zucker und die Ketonkörper dabei aus Eiweiß oder Fett entstehen, ist gleichgültig. Da die kalorischen Äquivalente für den Sauerstoff vom R.Q. 1,0 bis zum R.Q. 0,7 in einer geraden Linie gleichmäßig abfallen, so ist man wohl berechtigt, diese rechnerische Linie nach unten zu verlängern und so die kalorischen Äquivalente für die R.Q. von 0,7 bis 0,6 zu berechnen. Ich verweise auf die Tabelle von Bernstein und mir in dieser Zeitschrift.

Berechnen wir nun nach dem eben geschilderten Verfahren die Wärmebildung bei den Benedict-Joslin'schen Versuchspersonen! Nach unserer Tabelle kommt auf 1ccm O₂ bei einem R.Q. von 0,738 = 4,39 Kalorien, bei einem R.Q. von 0,650 = 4,863 Kalorien. Daraus ergibt sich folgende Wärmebildung pro kg und Minute:

bei den Diabetikern	= 20,4 Kalorien
bei den normalen Versuchspersonen	= 19,3 Kalorien

Bei den Diabetikern liegt also die Wärmebildung durchschnittlich um 5% höher als bei den normalen Vergleichspersonen. Da nun, wie vorhin erwähnt, bei den einzelnen Vergleichspaaren Sauerstoff- und Kohlensäurewerte in gleicher Weise von denen der normalen abweichen, so gilt dies natürlich auch von der Wärmebildung, d. h. gleichgültig, ob die Vergleichspaare klein oder groß, mehr oder weniger abgemagert sind, die Kalorienbildung liegt bei den Diabetikern in annähernd gleicher Weise um ein ganz Geringes höher als bei den Normalen. Ich komme also zu einem ganz anderen Resultat wie Lusk, der bei der Diskussion des Benedict-Joslin'schen Materials Gewichtsklassen aufstellt und dabei Unterschiede in der Wärmebildung zwischen 5 und 15% findet. Daß die Gegenüberstellung von Gewichtsklassen nicht richtig ist, wird schon durch den auffälligen Befund Lusk's nahegelegt, daß in der niedrigeren Gewichtsklasse die Unterschiede in der Wärmebildung am geringsten sind und von da gegen die höheren Gewichtsklassen ansteigen. In der Gewichtsklasse 45—55 kg beträgt das

Plus an Wärmebildung bei den Diabetikern nach Lusk 4,6, bei 55—65 kg ca. 10, bei 65—75 kg ca. 18⁰/₁₀. Nun sind gerade die leichtgewichtigen, stark abgemagerten Diabetesfälle die schwersten, die mit hohem Körpergewicht relativ leicht. Schon dieses Resultat zeigt, daß die Methode nicht richtig sein kann.

Kehren wir nun zu unserem Resultat zurück. Die gefundene Erhöhung der Wärmebildung von durchschnittlich 5⁰/₁₀ fällt m. E. nach in die Fehlergrenzen der biologischen Versuchsmethode. Wie schon erwähnt, müssen unserem Vergleichsprinzip ebenfalls kleine Fehler anhaften. Bei dem Vergleich hochgradig abgemagerter Diabetiker mit ebenfalls sehr mageren nichtdiabetischen Individuen wäre es leicht möglich, daß die Diabetiker doch etwas weniger Fett haben und damit müßte ihre Wärmebildung etwas höher liegen. Da wir auf der einen Seite nur normale, auf der anderen Seite nur pathologische Individuen haben, so bleibt der Fehler immer derselbe.

Dazu kommt aber noch ein Umstand, den wir bisher noch nicht berücksichtigt haben. Es handelt sich um jenen dritten Punkt, dessen Berücksichtigung ich bei Aufstellung einer Vergleichsbasis als notwendig bezeichnete, nämlich um die Forderung, daß bei den Vergleichspersonen auch die Ernährungsweise möglichst die gleiche sein soll und daß jedenfalls extreme Unterschiede in der Ernährung vermieden werden sollen. Wenn die Ernährungsweise unter gewissen Umständen bei normalen Individuen die Ruhenüchternwerte beeinflusst, so ist dies auch bei Diabetikern zu erwarten. Nun sind die nichtdiabetischen Vergleichspersonen bei gewöhnlicher gemischter Kost untersucht, während wohl sehr viele der untersuchten Diabetiker auf strenger und wahrscheinlich sehr oft auf eiweißreicher, strenger Kost gehalten wurden. Wenn letzteres der Fall war, ist zu erwarten, daß dadurch eine Erhöhung der Ruhenüchternwerte herbeigeführt wurde, die nicht im Wesen der Krankheit liegt, da sie ja auch bei nichtdiabetischen Individuen unter analogen Bedingungen erzielt werden kann. Es ist ferner zu bedenken, daß schwere Diabetiker bei einer eiweißreichen und KH-armen Kost, wenn sie dabei Zucker ausscheiden, sich in ihren Ruhenüchternwerten wie normale Individuen bei strenger Kost verhalten sollten. Endlich muß man mit der Möglichkeit rechnen, daß schwere Diabetiker bei Überernährung mit eiweißreicher aber auch KH-reicher Kost eher eine Steigerung der Eiweißzersetzung zeigen werden wie die meisten normalen Individuen unter den gleichen Verhältnissen, da diese

dann häufig Eiweiß in großen Mengen ansetzen, während bei jenen infolge Nichtverwertung des eiweißsparenden Zuckers Eiweißretention sehr schwer oder gar nicht zu erzielen ist.

In den Fällen von Benedict und Joslin dürfte, soweit dies aus den beigegebenen Nahrungstabellen zu ersehen ist, die Kost in den meisten Fällen nicht sehr eiweißreich gewesen sein. Immerhin sind eine ganze Anzahl darunter, die sich auf strenger oder wenigstens sehr KH-armer Kost befanden und bei einzelnen scheint auch die Kost immerhin eiweißreicher gewesen zu sein als die gewöhnliche gemischte Kost der nichtdiabetischen Vergleichsindividuen. Daß dies die Ruhenüchternwerte im Sinne einer Steigerung beeinflussen muß, werden wir später am eigenen Versuchsmaterial sehen. Jedenfalls müssen wir auch aus diesem Grunde die geringe Steigerung der Ruhenüchternwerte mit Vorsicht beurteilen.

Was ergeben nun die Versuche mit direkter Kalorimetrie? Ich brauche hier wohl kaum nochmals zu betonen, daß für diese Versuche genau dieselben Bedingungen gelten wie für diejenigen mit indirekter Kalorimetrie und daß wir bei solchen Versuchen ebensowenig die abgemagerten, schweren Diabetiker mit gutgenährten normalen Individuen vergleichen dürfen. In diesem Sinne habe ich die einschlägigen Versuche von Benedict und Joslin bereits in meinem Buche kritisiert. Da Benedict und Joslin bei ihren späteren Versuchen sich nur der indirekten Kalorimetrie bedienten, so habe ich dem früher Gesagten jetzt nichts mehr hinzuzufügen. Das mittels direkter Kalorimetrie gewonnene Material ist verhältnismäßig klein. Es verliert für die Lösung unserer Frage noch dadurch an Wert, daß bisher zu wenig nichtdiabetische Vergleichsindividuen unter entsprechenden Versuchsbedingungen untersucht wurden. Die wenigen Vergleichspaare, die sich aus dem vorliegenden Material herausfinden lassen, habe ich bereits in meinem Buche zusammengestellt. Ich verweise nochmals auf die Fälle A und F unter den Diabetikern und auf die Fälle L. E. E. und Dr. R. unter den normalen Individuen. Auch hier sind die Vergleichsbedingungen nicht ideal, da die Körperlängen der Vergleichspaare nicht übereinstimmen. Der Vergleich fällt einmal zugunsten des normalen Individuums, das andere Mal zugunsten des diabetischen Individuums aus. Die Untersuchungen sind alle im Stuhlkalorimeter durchgeführt. Die genauen Zahlen sind folgende:

	L. E. E.	Diabetiker F
Gewicht	59,6	59
Länge	179	176
Kal. p. kg u. St.	1,47	1,39

	Dr. R.	Diabetiker A
Gewicht	48,5	48,8
Länge	167	171
Kal. p. kg u. St.	1,39	1,34

Von der Gegenüberstellung von Mrs. B. und Diabetiker G möchte ich lieber absehen, da die Untersuchung bei B. im Stuhlkalorimeter, bei G im Bettkalorimeter durchgeführt wurde.

In Versuchen, in denen sowohl direkte wie indirekte Kalorimetrie vorliegt, d. h. in denen sowohl die Wärmebildung als auch die CO_2 -Produktion und O_2 -Aufnahme bestimmt werden, kann man das kalorische Äquivalent des O_2 , resp. der CO_2 , direkt aus der Wärmebildung berechnen. Darin liegt eine wirksame Kontrolle der indirekten Kalorimetrie. Diese Berechnung kann aber nach den vorigen Ausführungen nur für den betreffenden Fall Gültigkeit haben und darf nicht verallgemeinert werden. Denn es ist einleuchtend, daß die kalorischen Äquivalente verschieden sein müssen, je nachdem die R.Q. sich ändern. Welche Fehler entstehen können, wenn man ungleichartige Faktoren addiert und daraus das Mittel zieht, zeigen die Berechnungen von Benedict und Joslin; sie führen zu einem theoretisch unmöglichen Resultat. B. und J. finden nämlich das kalorische Äquivalent

für 1 g $\text{O}_2 = 3,32$ und für 1 g $\text{CO}_2 = 3,26$ bei schweren Diabetikern
für 1 g $\text{O}_2 = 3,60$ und für 1 g $\text{CO}_2 = 3,30$ bei leichten Diabetikern.

Nach der Berechnung von B. und J. liegt also das kalorische Äquivalent für CO_2 bei den schweren Diabetikern niedriger als bei den leichten.

Nach meinen vorhin durchgeführten Berechnungen ist es aber ganz klar, daß das kalorische Äquivalent für CO_2 bei schweren Diabetikern, die reichlich Zucker und Ketonkörper ausscheiden, höher liegen muß als bei leichten Diabetikern, die sich in dieser Beziehung ähnlich wie normale Individuen verhalten.

Ich möchte das Resultat der bisherigen kritischen Untersuchungen nochmals in folgender Weise zusammenfassen: Aus den seinerzeit von mir gemeinsam mit Benedict und Joslin durchgeführten Untersuchungen, aber auch aus dem so viel größeren, später von Benedict und Joslin gewonnenen Untersuchungsmaterial läßt sich nicht der Schluß ziehen, daß die Ruhenüchternwerte bei schwerem Diabetes krankhaft erhöht sind. Es fin-

det sich unter diesem Material keine einzige Beobachtung, die in einwandfreier Weise einen solchen Schluß gestatten würde. Die von mir gezogene Schlußfolgerung darf aber vorderhand auch nicht verallgemeinert werden. Sie will nur sagen, daß bei den unter gewissen Versuchsbedingungen untersuchten schweren Fällen von Diabetes mellitus, soweit parallele Untersuchungen an nichtdiabetischen Individuen von gleicher körperlicher Beschaffenheit vorliegen, die Wärmebildung im ruhenden nüchternen Zustand nicht wesentlich erhöht gefunden wurde. Dies schließt natürlich nicht aus, daß es doch Fälle von Diabetes geben kann, die unter gleichen oder unter geänderten Versuchsbedingungen erhöhte Ruhenüchternwerte aufweisen können. Prägnanter und das Problem schärfer treffend gestaltet sich die Schlußfolgerung, wenn wir von der Fragestellung ausgehen, wie ich sie seinerzeit meiner Mitteilung auf dem Kongreß zugrundelegte; denn es scheint mir der Beweis sicher erbracht, daß es unter den untersuchten Fällen von schwerem Diabetes mellitus solche gibt, deren Wärmeproduktion im nüchternen Zustand trotz reichlicher Zucker- und Ketonkörperausscheidung von derjenigen normaler Individuen gleicher Körperbeschaffenheit nicht abweicht.

Lassen sich nun die gleichen Schlüsse aus dem von anderen Untersuchern stammenden Untersuchungsmaterial ziehen? Es handelt sich hier um Untersuchungen, die durchwegs mit dem Zuntz-Geppert'schen Apparat angestellt sind. Auch Bernstein und ich verfügen über eine Anzahl teilweise sehr genauer und oft wiederholter Untersuchungen, die ursprünglich von anderen Fragestellungen aus angestellt worden sind. Sie sind zum Teil in einer früheren Arbeit bereits mitgeteilt, zum Teil werden sie in einer späteren Mitteilung beschrieben werden. Hier sollen sie nur insoweit diskutiert werden, als sie Schlußfolgerungen auf die Wärmebildung bei Diabetes mellitus gestatten. Auch diese Untersuchungen sind mit dem Zuntz-Geppert'schen Apparat durchgeführt worden.

Was die in der Literatur vorliegenden Untersuchungen anbelangt, so kann ich nur jene zur Diskussion heranziehen, bei denen ausreichend genaue Angaben über die Körperbeschaffenheit der Versuchspersonen vorliegen, um einen Vergleich mit normalen nichtdiabetischen Individuen zu gestatten. Ich habe diese Untersuchungen in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Untersucher	Diabetes oder normal	Alter	Körpergewicht	Körpergröße	CO ₂ pro kg u. M.	O ₂ pro kg u. M.	R.Q.	Kleine Kal. von mir berechnet	Bemerkungen
Leo	Diab. gr.	♂	72	?	2,97	4,55	0,644	20,9	Früher 102 kg, also stark abgemagert, 7 l Harn mit 72 % D. Keine Angaben über Diät
Stüve	Diab.					4,02 4,18 3,96	0,730 0,74	18,55	Bei D Ausscheidung D frei
Magnus Levy	Diab. gr. Mittel aus 10 Bestimmungen	43 ♂	62,2	170	3,24	4,67	0,697	21,84	ca. 150 g Eiweiß (entsprechend ca. 600 g Fleisch), 40 g KH D im Harn ca. 100 g
Benedict usw.	H.L.H. normal	26 ♂	60,5	172	3,81	4,03	0,821	19,45	
Magnus Levy	Diab. Schw.	35 ♀	33,8	145	3,72	5,17	0,719	24,35	
Magnus Levy und Falck	Nr. 2 normal	38 ♀	32,2	133	4,03	4,97	0,811	24,0	
Magnus Levy	Diab. Ma.	40 ♀	44,4	?	3,74	5,88	0,637	27,0	Nur eine Bestimmung
Magnus Levy und Falck	Nr. 4 normal	25 ♀	39	139	3,80	5,06	0,750	24,0	
Mohr	Diab. mittelschwer	52 ♀	84,5	ca. 158	2,29	3,16	0,711	14,83	Wohl fettlosichtig
Mohr	Diab. R.Sch.	11	35	?	4,68	6,48	0,723	30,58	
Magnus Levy und Falck	Nr. 8 normal	10 ♂	30,6	131	5,23	6,28	0,888	30,45	

Magnus Levy und Falck	Nr. 6 normal	11 ♀	35,0	141	4,49	5,36	0,838	25,9	Strenge Kost (300 g Fleisch, 6 Eier, 30 g Käse, 100 Na. bic.) ca. 42 g D, Acet ++, Mittel aus 2 Versuchen
Leimdörfer	Diab. Joh. Gr.	36 ♂	58,8	172	2,85	4,41	0,644	20,28	Haferdiät (300 g Hafer, 300 g Butter), ca. 126 g D, Acet ++, Oedeme
Benedict usw.	J. W. normal	30 ♂	56,5	172	3,59	4,30	0,835	20,80	Strenge Kost (200 g Fleisch resp. Fisch, 100 g Käse, 10 g Na. bic.), ca. 114 g D, 2,48 g Acet, 1 Versuch
Benedict usw.	W. W. C. normal	17 ♂	56,3	172	3,54	4,12	0,860	20,08	Haferkost (200 g Hafer, 200 g Butter, 10 g Na. bic.), ca. 50 g D, 1,02 Acet, Mittel aus 2 Versuchen
Leimdörfer	Diab. Karl Ki.	28 ♂	68	178	2,75	4,25	0,645	19,55	} Mittel 18,03
Benedict usw.	B. A. W. normal	26 ♂	67,9	174	3,37	4,12	0,818	19,88	
Benedict usw.	K. H. A. normal	26 ♂	66,4	182	2,92	3,58	0,816	16,28	Strenge Kost (ca. 300 g Fleisch, 50 g Käse), 114 g D, Acet ++, Mittel aus 5 Versuchen
Leimdörfer	Diab. Fr. Schw.	19 ♂	50	164	3,56	5,37	0,638	24,40	Strenge Kost, ca. 150 g D, Acet ++ 1 Versuch
Benedict usw.	J. J. G. normal	21 ♂	50,2	164	3,49	4,04	0,864	19,69	Haferkost (250 g Hafer, 250 g Butter, 15 g Na. bic.), ca. 118 g D, Acet ++, Mittel aus 2 Versuchen
Leimdörfer	Diab. Max G.	29 ♂	50	159	3,85	5,23	0,641	24,06	
Benedict usw.	F. P. normal	17 ♂	49,3	161	3,46	4,79	0,723	22,60	
Benedict usw.					3,81	4,65	0,820	22,44	

Untersucher	Diabetes oder normal	Alter	Körpergewicht	Körpergröße	CO ₂ pro kg u. M.	O ₂ pro kg u. M.	R. Q.	Kleine Kal. von mir berechnet	Bemerkungen
Leimdörfer	Diabet. Agn. M.	15 ♀	45	165	3,29	4,86	0,678	23,55	Strenge Kost (250 g Fleisch, 4 Eier, 50 g Käse), ca. 57 g D, 3,18 g Acet, Mittel aus 8 Versuchen
Leimdörfer	Diabet. (mittelschwer?) Cac Pn.	20 ♀	68	171	2,84	4,20	0,676	19,54	Haferkost (250 g Hafer, 250 g Butter), ca. 50 g D, ca. 1 g Acet, Mittel aus 4 Versuchen
Benedict usw.	normal	39	67,2	170	2,62	3,28	0,798	15,74	Strenge Kost, ca. 80 g D, Acet +, Mittel aus 2 Versuchen
Leimdörfer	Diabet. mittelschwer Ther. L. normal	20 ♀	46	150	2,56	3,68	0,697	17,2	Strenge Kost, ca. 3 g D, Acet ø, 1 Versuch
Benedict usw.	normal	21	45?	153	3,13	4,13	0,758	19,63	
Bernstein und Falta	Diabet. gr. Zaic.	44 ♂ (früher 50)	66-68	175	2,92 2,81 2,67	4,32 4,08 4,23	0,680 0,689 0,681	20,09 19,03 19,40	Strenge Kost (300 Fleisch, Mittel 4 Eier, 50 g Käse) + 75 19,51 Semmel, ca. 65 g D, 4 g Acet
Benedict usw.	B.A.W. normal	26 ♂	67,9	174	3,37	4,12	0,818	19,88	
Bernstein und Falta	Diabet. gr. Beck	50 ♀	45,6	klein	3,16	4,39	0,719	20,63	250 g Fleisch, 4 Eier, 50 g Käse, 100 g Semmel, 150 g Obst, Mittel aus 6 Bestimmungen, D = 100 g, Acet = 3 g

Benedict usw.	Miß R. W. normal	153	3,13	4,13	18,64	} Mittel 20,06
"	Miß H. T. normal	159	3,47	4,51	21,49	
Bernstein und Falta	Diabet. gr. Bruha	170	3,29	4,69	0,701	Mittel aus 7 sehr gut übereinstimmenden Analysen: Strenge Kost (300 g Fleisch, 3 Eier, 50 g Käse)
"	"	170	3,18	4,57	0,697	Mittel aus 6 sehr gut übereinstimmenden Analysen: Strenge Kost (300 g Fleisch, 3 Eier, 50 g Käse)
"	"	170	3,52	5,26	0,669	Mittel aus 8 sehr gut übereinstimmenden Analysen: Strenge Kost (500 g Fleisch, 4 Eier, 50 g Käse)
Benedict usw.	B. N. C. normal	179	3,79	4,21	20,74	} Mittel 20,22
"	J. J. G. normal	164	3,79	4,04	19,70	
Bernstein und Falta	Diabet. gr. Pe.	180	3,19	4,66	21,67	Mittel aus 3 Bestimmungen: 20 g D, 3-3 1/2 g Acet. Strenge Kost (250 g Fleisch, 4 Eier, 50 g Käse)
Benedict usw.	K. H. A. normal	182	2,92	3,58	0,817	} Mittel 17,51
"	J. R. normal	182	3,09	3,65	0,847	

Deutsches Archiv f. klin. Medizin. 123. Bd.

83

Zuerst einige Bemerkungen über die einzelnen Versuche. In dem Falle von Leo liegt keine Angabe über die Körpergröße vor. Anscheinend handelt es sich um einen früher fettleibigen Diabetiker, da das Körpergewicht vor Ausbruch der Krankheit 102 kg betragen hat. Der Kranke dürfte wohl zur Zeit, als die Versuche angestellt wurden, stark überfüttert worden sein, da er in dieser Zeit 7 l Harn mit 7,2% D ausschied. Die niedrigen R.Q. lassen vermuten, daß gleichzeitig auch Ketonurie bestand.

In dem genau untersuchten Falle Mo. von Magnus-Levy dürfte die Nahrungszufuhr ebenfalls sehr reichlich gewesen sein. Der Eiweißreichtum war jedenfalls beträchtlich. Die Kost war dabei sehr arm an KH. In diesem Falle ist die CO_2 -Produktion nur um weniges niedriger als diejenige der von mir gewählten Vergleichspersonen. Die O_2 -Aufnahme ist beträchtlich gesteigert. Die Steigerung der von mir berechneten Wärmeproduktion beträgt ca 11,8%.

In dem Falle Schw. von Magnus-Levy finden sich keine Angaben über die Ernährungsweise. Eine gute Vergleichsperson ließ sich leider nicht finden. Die Vergleichsperson ist wesentlich kleiner, hat also eine relativ hohe Wärmeproduktion; hingegen ist die diabetische Versuchsperson wohl wesentlich magerer. Die Wärmebildung pro kg ist in beiden Fällen gleich, doch möchte ich dem nicht allzu viel Bedeutung beimessen.

Im Falle Ma. von Magnus-Levy ist die Wärmebildung sehr hoch. Hier ist aber nur eine Bestimmung gemacht worden, wie Magnus-Levy selbst betont. Auch fehlt die Angabe über die Körperhöhe.

In dem mittelschweren Falle von Mohr, der wohl fettsüchtig war, ist die Wärmebildung sehr gering.

Bei dem 11jährigen Kinde von Mohr ist die Wärmebildung sehr hoch. Mohr sagt, daß nach Magnus-Levy's Angaben diesem Alter ein mittlerer O_2 -Verbrauch von 5,01—5,54 cm entspricht. Ich finde aber bei Magnus-Levy und Falck einen Knaben von 10 Jahren mit 30,6 kg. Dieser hat einen O_2 -Verbrauch 6,28, ferner ein Mädchen von 11 Jahren mit 35 kg und einem O_2 -Verbrauch 5,36 cm. Das Mittel der Wärmebildung dieser beiden Fälle liegt bei 28,17; es ist also die Erhöhung im Mohr'schen Falle nicht so bedeutend, wie Mohr sie annahm; außerdem handelt es sich in den Fällen von Magnus-Levy und Falck um Kinder von normalem Ernährungszustand, während der schwere Diabetesfall von Mohr wohl stark abgemagert war.

In dem Falle Johann Gr. von Leimdörfer finden wir eine Wärmeproduktion von 20,28 kleinen Kalorien pro kg Körpergewicht bei strenger Kost. Die Kost enthielt 300 g Fleisch, 6 Eier, 30 g Käse und Gemüse, ist also jedenfalls nicht eiweißarm. Bei Haferkost finden sich 18,92 kleine Kalorien. Da zwei normale Vergleichspersonen, die ich aus dem großen Material von Benedict und seinen Mitarbeitern aussuchte, 20,80, resp. 20,08 kleine Kalorien pro kg und Minute erzeugten, so ist in dem Leimdörfer'schen Fall die Wärmeproduktion jedenfalls nicht erhöht.

In dem Leimdörfer'schen Fall Karl Ki. finden sich bei strenger Kost 19,55, bei Haferkost 17,47 kleine Kalorien, bei zwei normalen Vergleichspersonen finden wir 19,88, resp. 16,28 kleine Kalorien. Hier

kann also auch von einer Steigerung der Ruhenüchternwerte kaum gesprochen werden.¹⁾

In dem Falle Fr. Schw. von Leimdörfer finden sich zweifellos sehr hohe Ruhenüchternwerte bei strenger Kost. Gegenüber der normalen Vergleichsperson beträgt die Steigerung fast 24 %.

In dem Fall Max G. von Leimdörfer betrug die Wärmeproduktion bei strenger Kost 24,06, bei Haferkost 22,60. Den von Leimdörfer zum Vergleich herangezogenen Normalfall konnte ich bei Magnus-Levy und Falck nicht finden. In dem Benedict'schen Material finde ich einen Vergleichsfall, bei dem ich 22,44 kleine Kalorien berechne. Es sind also die Ruhenüchternwerte im Falle Max G. bei Haferkost nicht gesteigert, bei strenger Kost beträgt die Steigerung ca. 7,2 %.

Für den Fall Ag. M. von Leimdörfer finde ich keinen entsprechenden Vergleichsfall, doch sind in Anbetracht des jugendlichen Alters und des niedrigen Körpergewichtes auch die bei strenger Kost gefundenen Werte kaum als erhöht zu betrachten.

Der Fall Cäc. Pu. wird von Leimdörfer als mittelschwer bezeichnet; da er bei strenger Kost ca. 80 g Zucker ausscheidet, so dürfte er sich zu mindest an der Grenze der strengen Form befunden haben. Die Wärmeproduktion ist annähernd normal.

Bei dem mittelschweren Fall Ter. L. von Leimdörfer ist die Wärmeproduktion sicher nicht gesteigert.

Die Fälle von Grafe und Wolf habe ich nicht in die Tabelle aufgenommen. Ein Vergleich mit den Benedict'schen Normalfällen ist hier unzulässig, da es sich bei Grafe und Wolf um langfristige, vier bis fünf Stunden dauernde Versuche handelt. Es ist selbstverständlich, daß in solchen Versuchen von den Versuchspersonen nicht die gleiche Muskelruhe eingehalten werden kann wie bei den kurzfristigen Versuchen im Zuntz-Geppert'schen Apparat. Trotzdem liegen alle von mir berechneten Werte zwischen 19,7 und 22,2 kleine Kalorien, liegen also kaum höher als die der entsprechenden Vergleichspersonen.

Bevor ich auf unsere eigenen Beobachtungen übergehe, möchte ich erst einen Überblick über die eben besprochenen Versuche geben. Unter den Fällen, für die sich entsprechende Vergleichsfälle finden lassen, gibt es solche, bei denen die Wärmebildung zweifellos nicht erhöht ist. Hierher gehört der Fall Johann Gr. von Leimdörfer, der sicher ein Fall von schwerem Diabetes ist; ebenso der Fall Karl Ki. von Leimdörfer; ebenso wahrscheinlich der Fall Ag. M. von Leimdörfer.

Andrerseits finden sich Fälle mit mehr oder weniger erhöhten Werten. So der Fall Mo. von Magnus-Levy mit ca. 12 % Steigerung, der Fall Fr. Schw. von Leimdörfer mit sogar fast

1) Leimdörfer verglich den Fall Karl Ki. (68 kg und 178 cm) mit einem normalen Fall von Magnus-Levy und Falck von 67,5 kg und 167 cm Körperhöhe.

24%, der Fall Max G. von Leimdörfer mit ca. 7.2%. Alle diese Fälle befanden sich auf strenger oder wenigstens sehr kohlehydratarmer Kost. Es wird daher zu untersuchen sein, ob diese Steigerung nicht etwa durch die Kostform allein hervorgerufen wurde. Zu diesem Zwecke möchte ich nun das von Bernstein und mir beobachtete Material heranziehen.

In unserem Falle Zaic. ist die Wärmeproduktion sicher nicht gesteigert. Hier handelt es sich um einen sehr schweren Fall von Diabetes mellitus. Er befand sich auf einer KH-armen Kost von etwas erhöhtem Eiweißgehalt. Er schied durchschnittlich 65 g D und 4 g Aceton aus. Da in 75 g Semmel ca. 45 g KH enthalten sind, so übertraf die KH-Ausfuhr die Einfuhr um ca. 20 g. Man könnte also erwarten, daß dieser Fall sich annähernd wie ein Normalfall bei strenger Kost verhält; da nach unseren Untersuchungen strenge Kost von etwas erhöhtem Eiweißgehalt bei normalen Versuchspersonen die Ruhenüchternwerte leicht steigert, so liegen die Werte sogar etwas tief.

Ganz ähnlich verhält sich unser Fall Beck. Die Kost enthält hier mittlere Mengen von Eiweiß, außerdem 100 g Semmel und 150 g Obst, das sind ca. 80 g KH. Die D-Ausscheidung beträgt ca. 100 g, übertrifft also etwas die KH-Einfuhr. Die Ruhenüchternwerte sind in diesem Fall nicht oder jedenfalls nur ganz unwesentlich gesteigert.

Am wichtigsten ist unser Fall Bruha. Dieser zeigt bei strenger Kost eine Wärmebildung von ca. 21,55 kl. Kal. Eine geeignete Vergleichsperson habe ich nicht gefunden. Ich habe aus dem Benedict'schen Material zwei Vergleichspersonen von annähernd demselben Körpergewicht ausgewählt. Die eine war um 9 cm größer, die andere um 6 cm kleiner. Diese hatten im Mittel eine Wärmebildung von 20,22 kl. Kal. Der Eiweißgehalt der strengen Kost im Falle Bruha war etwas erhöht. Nun haben wir in unseren früheren Untersuchungen am Normalfalle St. gefunden, daß bei dieser Kost die Ruhenüchternwerte schon etwas erhöht sein können. Wir fanden im Falle St. bei strenger Kost mit 300 g Fleisch einen mittleren Wert von 19,4 gegenüber 18,31 bei gemischter Kost und 17,8 bei strenger Kost mit 250 g Fleisch. Es wäre also ganz gut möglich, daß die geringe Erhöhung im Falle Bruha auf dem etwas reichlicheren Eiweißgehalt der strengen Kost zurückzuführen ist. Wie sehr aber nun eiweißreiche strenge Kost die Ruhenüchternwerte in die Höhe zu treiben vermag, sehen wir gerade diesem Falle. Denn bei strenger Kost mit 500 g Fleisch beträgt die Wärme-

bildung 24,41 kl. Kal. Das ist gegenüber der strengen Kost mit 300 g Fleisch eine Steigerung von $13\frac{1}{2}\%$.

Eine solche Steigerung ist durchaus nicht nur beim Diabetiker zu finden. In dem Normalfall St. fanden wir bei gemischter Kost in einer Versuchsperiode 17,23, in einer späteren 18,31 kl. Kal., das macht im Mittel 17,77. In einer längeren Versuchsperiode mit strenger Kost und 500 g Fleisch fanden wir 20,30. Das ist eine Steigerung um ca. $14,2\%$. Auch in der Arbeit von Benedict und Higgins finden wir im Falle H. L. H. beim Übergang von gemischter zur strengen Kost eine Steigerung von 18,67 auf 21,90, das sind ca. $17,3\%$.

Nur unser Fall Pe. nimmt eine Sonderstellung ein, denn hier sind die Ruhenüchternwerte auch in Anbetracht der strengen Kost entschieden etwas zu hoch, obwohl er damals, als er untersucht wurde, nahezu zuckerfrei war und sich im Stadium bedeutender Gewichtszunahme befand. Es muß aber bemerkt werden, daß dieser Fall zeitweise kleine Temperatursteigerungen bis $37,5$ hatte, hereditär mit Tuberkulose schwer belastet war und drei Monate später an einer floriden Phthise zugrunde ging. Was aber vielleicht noch mehr ins Gewicht fällt, ist der Umstand, daß der eine Schilddrüsenlappen deutlich vergrößert war und daß der Puls sehr labil und auch zeitweise dauernd höher eingestellt war. Ich möchte bei dieser Gelegenheit darauf hinweisen, daß es dringend notwendig ist, bei vergleichenden Untersuchungen über den Grundumsatz auf leichte Grade von Hyperthyreoidismus zu achten, die vollkommen genügen, um die Wärmeproduktion nicht unbeträchtlich zu steigern.

Aus unseren eigenen Beobachtungen ergibt sich demnach, daß es schwere Fälle von Diabetes mellitus gibt, bei denen die Ruhenüchternwerte nicht erhöht sind, und ferner, daß strenge, eiweißreiche Kost auch bei Diabetikern die Ruhenüchternwerte bedeutend zu steigern vermag.

Wenn wir nun auf Grund dieser Erfahrungen nochmals die Fälle aus der Literatur, bei denen sich erhöhte Ruhenüchternwerte fanden, kritisch betrachten, so scheint mir die Frage wohl berechtigt zu sein, ob in diesen Fällen nicht die Ernährungsweise an dieser Steigerung schuld war. Sehen wir doch an den Fällen Leimdörfer's, daß die eiweißarme Haferkost die Ruhenüchternwerte beträchtlich zu erniedrigen vermag, ja daß in Fällen, in denen durch die Haferkost Zucker- und Ketonkörperausscheidung stark herabgedrückt und die Eiweißzersetzung stark eingeschränkt wird,

Kalorienwerte auftreten, die sich von denjenigen, die wir unter gleichen Verhältnissen beim Normalindividuum erzielten, nicht wesentlich unterscheiden.

Ich glaube daher, daß die vorhin aufgeworfene Frage sehr berechtigt ist. Eine definitive Beantwortung derselben scheint mir aber gegenwärtig noch nicht möglich. Dazu wäre nötig, daß an einer großen Anzahl normaler Individuen von verschiedener Körpergröße, die sich durch große Magerkeit für den Vergleich mit schweren Diabetikern eignen, der Ruhenüchternumsatz bei strenger Kost von wechselndem Eiweißgehalt untersucht wird. Besonders notwendig erscheinen mir aber solche Untersuchungen bei Kindern. Denn die relativ höchsten Ruhenüchternwerte finden wir gerade bei diabetischen Kindern; ich halte es für gar nicht unmöglich, daß Kinder und überhaupt jugendliche Individuen auf strenge eiweißreiche Kost besonders stark mit Erhöhung der Ruhenüchternwerte reagieren.

Auf die Frage, ob theoretisch die Möglichkeit besteht, daß bei schweren Fällen von Diabetes mellitus die Ruhenüchternwerte unter gewissen Ernährungsbedingungen nicht doch etwas höher als bei normalen Individuen liegen können, wollen wir im nächsten Kapitel eingehen.

IV. Kapitel.

Der Kalorienbedarf bei Diabetes mellitus.

Wie ich schon in der Einleitung erwähnte, ist es zweckmäßig, bei der Diskussion der Frage, ob die Wärmeproduktion bei der Zuckerkrankheit krankhaft gesteigert ist, zwischen dem Grundumsatz und dem 24 Stunden-Umsatz resp. dem Kalorienbedarf zu unterscheiden. Denn es wäre möglich, daß die Ruhenüchternwerte normal sind und daß doch die 24 Stunden-Werte zum Beispiel durch eine infolge des Nahrungsreizes erhöhte Wärmeproduktion gesteigert sind.

Den Kalorienbedarf können wir auf zweierlei Weise feststellen.

1. Durch Untersuchung des Gaswechsels.
2. Durch den gewöhnlichen Stoffwechselversuch.

Was die Untersuchung des Gaswechsels anbelangt, so müssen im allgemeinen dieselben Bedingungen gelten, deren Berücksichtigung bei der Aufstellung einer Vergleichsbasis für den Grundumsatz normaler, resp. pathologischer Individuen gefordert wurden. Diese

sind 1. gleiche Versuchsmethodik, 2. gleiche körperliche Beschaffenheit der Versuchsindividuen und 3. gleiche Ernährungsweise.

Es ist nun einleuchtend, daß die erste und dritte Bedingung bei der Bestimmung des 24 Stunden-Umsatzes viel schwerer zu erfüllen ist als bei der Bestimmung des Grundumsatzes. Dies zeigt schon die Betrachtung des ersten Punktes. Die bisher vorliegenden, spärlichen Untersuchungen wurden entweder bei Bettruhe oder bei Zimmerruhe durchgeführt. Wenn wir nun bedenken, daß jede Bewegung, wie Lagewechsel im Bett oder Aufsitzen, die Wärmebildung steigert, so ist es begreiflich, daß es ungemein schwer sein wird zu erzielen, daß die Vergleichspersonen während eines Zeitraumes von 24 Stunden die gleiche Ruhe einhalten, resp. das gleiche Maß von Bewegung ausführen. Es wird sich also aus einem Unterschied in der Wärmebildung von einigen 100 Kalorien kein sicherer Schluß ziehen lassen. Was den zweiten Punkt anbelangt, so ist diese Forderung nicht schwerer zu erfüllen als bei Bestimmung des Grundumsatzes. Was endlich die Ernährungsweise anbelangt, so pflegt man sich gewöhnlich von folgenden Gesichtspunkten leiten zu lassen und nach ihnen die Versuchsanordnung einzurichten: Man setzt das zu untersuchende Individuum ebenso wie das normale Vergleichsindividuum (von gleicher Körperbeschaffenheit) auf eine bestimmte Kost von gleichem Eiweiß-, KH-, Fett- und Kaloriengehalt und untersucht, ob beide Individuen sich dabei ins Eiweiß- und Kaloriengleichgewicht setzen, oder ob beide dabei das gleiche Defizit oder den gleichen Ansatz zeigen. Eine längere Vorperiode gleicher Ernährungsweise wird dabei kaum durchgeführt. Nun wissen wir, daß schon normale Individuen bei einem Überschuß von Eiweiß und von Gesamtkalorien in der Kost sich sehr verschieden verhalten können. Nehmen wir zum Beispiel zwei magere Individuen, so kann das eine bei überschüssiger Ernährung Eiweiß und Fett in beträchtlichem Maße ansetzen, während bei dem anderen der Eiweißumsatz und die Kalorienproduktion stärker ansteigt und damit der Ansatz geringer ist. Ich verweise auf die Untersuchung von Grafe und Wolf. Damit muß aber die Beurteilung eines nach der vorhin skizzierten Versuchsanordnung durchgeführten Versuches wesentlich erschwert werden.

Wir wollen nun von diesen neuen Gesichtspunkten aus die in der Literatur vorliegenden 24 Stunden-Versuche bei Diabetikern betrachten.

Von den Untersuchungen von Pettenkofer und Voit kommen nur die Parallelversuche an dem Diabetiker und an dem schwächlichen Manne in Betracht, da hier wenigstens die Körpergewichte

gleich sind. Über die Körpergrößen liegen keine Angaben vor. Die Nahrung war in beiden Versuchen genau dieselbe. Sie enthielt 137 g Eiweiß, also ca. 22 g N, ferner 117 g Fett und 352 g KH. Der Kaloriengehalt betrug daher annähernd 2960 Kal. Der Diabetiker schied dabei 22,42 g N im Harn aus, der normale Mann 18,03 g N. Bei dem Diabetiker bestand also Eiweißverlust, bei dem normalen Mann annähernd N-Gleichgewicht. Die D-Ausscheidung betrug bei dem Diabetiker an diesem Tage 463,8 g D. Bei einer späteren kritischen Besprechung dieser Versuche gibt Lusk nach früheren nicht veröffentlichten Berechnungen von E. Voit die Kalorienproduktion bei dem Diabetiker mit 1796, bei dem normalen Mann mit 1764 Kal. an. Den Eiweißverlust bei dem Diabetiker erklärt Lusk durch den Ausfall der eiweißsparenden KH. Pettenhofer und Voit berechnen, daß der Diabetiker 188 g Eiweiß und 192 g Fett und kein KH, der normale Mann 137 g Eiweiß, 72 g Fett und 352 g KH zersetzte. Auf dieser Berechnung dürfte wohl auch die Berechnung der Wärmebildung aufgebaut sein. Gegen diese Berechnung läßt sich mancherlei einwenden. Vor allem berechne ich bei dem Diabetiker aus der N Ausscheidung einen viel geringeren Eiweißumsatz. Ferner scheint es mir fraglich, ob die Annahme berechtigt ist, daß der normale Mann die sämtlichen in der Nahrung enthaltenen KH verbrannt hat, ob nicht vielmehr Glykogen angesetzt wurde.

Ferner wäre es möglich, daß der Diabetiker trotz der reichlichen KH-Zufuhr Ketonkörper im Harn ausgeschieden hat. Der niedrige R.Q. von 0,664 könnte eventuell in diesem Sinne verwertet werden. Aber selbst bei der Annahme, daß Eiweiß, Fett und KH sich in dem Umfange an der Zersetzung beteiligten, wie Pettenhofer und Voit es berechneten, so würden sich dann andere Zahlen für die Wärmeproduktion ergeben. Bei dem Diabetiker würde sich die Berechnung ungefähr folgendermaßen stellen: 188 g Eiweiß liefern bei der Verbrennung $(188 \times 4) = 752$ Kal., nach Abzug des Eiweißzuckers $(95 \text{ g D} \times 3,76 = 377 \text{ Kal.})$ bleiben 395 Kal.; 192 g Fett liefern bei der Verbrennung $(192 \times 9,3) = 1786$ Kal., das macht zusammen 2181 Kal. Bei dem normalen Mann würde ich berechnen: Kal. aus Eiweiß $(137 \times 4) = 548$; Kal. aus KH $(352 \times 3,76) = 1319$; das macht zusammen 1867 Kal. Diese Berechnung kann aber auch nicht richtig sein, da kaum anzunehmen ist, daß bei dem normalen Mann nur KH und kein Fett verbrannt ist. Nach dem Zuntz'schen Verfahren berechne ich bei dem Diabetiker 2200 Kal., bei dem normalen Mann 2017 Kal.

Auf jeden Fall gibt uns dieser Versuch ein treffendes Beispiel dafür, wie sehr es auf die Versuchsanordnung ankommt. Die in diesem Versuche gereichte Nahrung ist die unzweckmäßigste, die man einem Diabetiker geben kann, da sie größtenteils aus Eiweiß und KH besteht. Tatsächlich ist die D-Ausscheidung enorm. Der Kal.-Verlust durch die D-Ausscheidung beträgt nicht weniger als $(463,8 \times 3,76) = 1744$ Kal. Es konnten also von den in der Nahrung enthaltenen 2960 Kal. nur 1216 Kal. ausgenützt werden. Daraus erklärt sich, wie Lusk schon betonte, die gesteigerte Eiweißzersetzung; diese sollte auch eine Steigerung der Wärmeproduktion zur Folge haben, was nach meiner Berechnung tatsächlich zuträfe. Daß man dieses Resultat, das unter den ungünstigsten Ernährungsbedingungen gewonnen ist, nicht verallgemeinern darf und daß man daraus nicht den Schluß ziehen darf, daß die Wärmeproduktion beim Diabetiker krankhaft gesteigert und sein Kal.-Bedarf erhöht ist, werden wir später sehen.

Über die Versuche von Weintraud und Laves möchte ich hier nur einige kurze Bemerkungen machen. Diese Autoren untersuchten einen Diabetiker von 64 kg. Vorher hatte Laves Versuche an einem normalen Manne von 66,2 kg angestellt. Bei letzterem hatte Laves in drei Versuchen gefunden: eine CO_2 Produktion von 3,80 resp. 4,17 resp. 3,32 ccm pro kg und Minute und eine O_2 -Aufnahme von 4,32 resp. 4,58 resp. 3,72 ccm pro kg und Minute. Die entsprechenden R.Q. betragen 0,885 resp. 0,910 resp. 0,891. Die Versuche dauerten 8 resp. 8 resp. 10 Stunden. Der erste Versuch fiel in die Zeit von 9 Uhr früh bis 5 Uhr abends, der zweite von drei Uhr nachmittags bis 11 Uhr nachts und der dritte von 9 Uhr abends bis 7 Uhr früh. Die Kost war eine gemischte.

Die Versuche an dem Diabetiker wurden bei strenger Kost durchgeführt. Die Tageszeiten waren ungefähr dieselben wie in den ersten drei Versuchen von Laves. Die CO_2 -Produktion betrug 4,42 resp. 3,79 resp. 3,65 ccm, die O_2 -Aufnahme 6,23 resp. 6,16 resp. 5,74 ccm pro kg und Minute. Die R.Q. betragen 0,7 resp. 0,617 resp. 0,640.

Daß die Wärmebildung in den beiden ersten Versuchen jeder Versuchsreihe höher liegt als in dem dritten Versuch, ist begreiflich, da diese beiden Versuche in die Zeit der Verdauung fallen, während in den zur Nachtzeit durchgeführten Versuchen die Wirkung des Nahrungsreizes natürlich wesentlich geringer gewesen sein muß.

Ich habe diese Versuche, deren technische Exaktheit angezweifelt worden ist. (siehe früher), hier nur angeführt, um zu zeigen,

daß die Versuchsanordnung nicht gestattet, aus den höheren Wärmewerten bei dem Diabetiker den Schluß zu ziehen, daß die Wärmeproduktion beim Diabetes an sich gesteigert ist. Bei dem normalen Manne berechne ich in den beiden ersten Versuchen 21,13 resp. 22,5 kleine Kal. pro kg und Minute, bei dem Diabetiker hingegen 29,1 resp. 29,0 kleine Kal. pro kg und Minute. Bei ersterem sind aber die Versuche bei gemischter, bei letzterem bei strenger eiweißreicher Kost angestellt; es müßte daher erst untersucht werden, wie sich das normale Individuum bei strenger Kost verhält.

Daß auch die Versuchsbedingungen in den Versuchen von Dubois und Veeder nicht geeignet sind, die Frage zu entscheiden, ob die Wärmeproduktion beim Diabetes krankhaft gesteigert ist, habe ich schon im ersten Kapitel auseinandergesetzt. Der normale Mann bekommt in der Nahrung 81,3 g Eiweiß, 199,8 Fett und 251,4 g KH; der schwere Diabetiker erhält 68,25 g Eiweiß, 103,4 g Fett und 55,5 g KH; der Diabetiker erhält also viel weniger Kal. als der Normale. Außerdem scheidet er 145 g D im Harn aus. Es ist also begreiflich, daß er bei der geringen Kal.-Menge, die tatsächlich zur Verwertung gelangt, seinen Eiweißbestand nicht erhalten kann. In der Tat ist die Eiweißzersetzung beim Diabetiker trotz der geringeren Eiweißzufuhr bedeutend größer wie beim Normalen.

Aus allen diesen Überlegungen scheint mir hervorzugehen, daß die Lösung unserer Frage in kaum zu übersehender Weise kompliziert wird, wenn durch die Versuchsanordnung so ungleichmäßige Verhältnisse geschaffen werden, wie es in den herangezogenen Versuchen der Fall ist. Bei der Beurteilung von 24 Stunden-Versuchen mit Nahrungsaufnahme wäre es auch notwendig zu wissen, ob der Nahrungsreiz, resp. die durch den Nahrungsreiz hervorgerufene Erhöhung der Wärmeproduktion beim Diabetiker die gleiche ist wie beim Normalen. Dazu müßten wir aber vor allem über den Umfang der Umsatzsteigerung bei normalen Menschen genau orientiert sein. In dieser Beziehung sind die einschlägigen Untersuchungen bisher völlig unzureichend. Die Resultate der an Hunden durchgeführten Versuche hier heranzuziehen, schiene mir sehr gewagt, da es möglich, ja sogar wahrscheinlich ist, daß sich der omnivore Mensch anders verhält. Schon die große Speichermöglichkeit für Eiweiß, die manche normale Individuen bei der Mast zeigen, läßt erwarten, daß die spezifisch-dynamische Erhöhung des Kraftwechsels in solchen Fällen nicht der zugeführten, sondern der

tatsächlich umgesetzten Eiweißmenge entspricht. Andererseits dürfte diese spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes bei strenger Kost auch beim normalen Individuum in ganz anderer Weise zum Ausdruck kommen. Die wenigen bisher beim Diabetes vorliegenden Untersuchungen über die Wärmebildung nach Fleischzufuhr (M o h r, F a l t a, B e n e d i c t und J o s l i n u. a.) lassen schon deshalb keine sicheren Schlüsse zu, da sie zu kurzfristig sind und da ihnen die entsprechende Vergleichsbasis fehlt. Daß die Wärmeproduktion beim schweren Diabetiker durch Fleischzufuhr bei strenger Kost jedenfalls bedeutend gesteigert werden kann, zeigt der von B e r n s t e i n und mir mitgeteilte Versuch (13. IV. 1912). In diesem Versuche fanden wir die Wärmeproduktion $1\frac{1}{2}$ St. nach Nahrungsaufnahme (200 g Beefsteak) um 37 %, 4 Stunden nachher um 24,6 % und 5 Stunden nachher um 6,6 % gesteigert. Doch finden sich bei M a g n u s - L e v y bei normalen Menschen in mit der gleichen Methodik durchgeführten Versuchen ähnlich hohe Werte.

Ich möchte also vorderhand meine Ansicht nochmals dahin zusammenfassen, daß die bisher vorliegenden 24 Stunden -Respirationsversuche in ihrer Anlage nicht klar genug sind, um ohne weiteres einen sicheren Schluß in der Frage zu gestatten, ob die Wärmebildung beim schweren Diabetiker krankhaft gesteigert ist oder nicht. Ich glaube aber später zeigen zu können, daß diese Versuche doch mit einigem Vorteil verwertet werden können, wenn wir uns über das Ergebnis der einfachen beim Diabetes mellitus vorliegenden Stoffwechselfersuche klar geworden sind.

Schon bei den ersten über diesen Gegenstand angestellten Untersuchungen wurde versucht, zwischen dem Verhalten des schweren Diabetikers bei rationeller und bei irrationeller Ernährung zu unterscheiden. W e i n t r a u d hat auf Grund langfristiger Untersuchungen gezeigt, daß der schwere Diabetiker durch Monate hindurch mit einer verhältnismäßig geringen Kal.-Menge auskommt, wenn er durch Entziehung der KH und durch Beschränkung der Eiweißzufuhr keinen oder nur geringe Mengen von Zucker ausscheidet. N a a n y n hat sogar die Ansicht vertreten, daß das Kal.-Bedürfnis des schweren Diabetikers bei starker Beschränkung der Nahrungszufuhr abnorm gering ist. Auch spätere Autoren, wie v o n N o o r d e n, K o l i s c h, M a g n u s - L e v y, W. S c h l e s i n g e r und ich selbst haben die Ansicht vertreten, daß der Kal.-Bedarf nicht erhöht ist und daß man auch den schweren Diabetiker bei rationeller Ernährung lange Zeit hindurch mit nicht mehr Kal., als ein Gesunder hierzu braucht, im Körpergleichgewicht erhalten kann und

daß auch der Eiweißbedarf nicht erhöht ist. In neuerer Zeit scheinen viele gerade im Hinblick auf die Untersuchungen von Benedict und Joslin geneigt zu sein, diese für die diätetische Behandlung wichtige Ansicht zu verlassen und einen erhöhten Kal.-Bedarf anzunehmen.

Diese Frage wird an anderer Stelle ausführlich diskutiert werden. Hier möchte ich nur die Frage in großen Umrissen skizzieren, so weit mir dies für die Diskussion unseres Themas unerläßlich erscheint.

Betrachten wir zuerst den Stoffwechsel des Diabetikers bei irrationeller Ernährung. Wenn der schwere Diabetiker sich selbst überlassen ist, so bevorzugt er gewöhnlich in seiner Nahrung einem falschen Instinkte folgend KH und Eiweißsubstanzen. Die D-Ausscheidung erreicht dann enorme Werte. Berechnet man in solchen Fällen den durch die D-Ausscheidung bedingten Kal.-Verlust und zieht ihn von der Kal.-Einfuhr ab, so findet man, daß trotz abundanter Kal.-Zufuhr der nach Abzug des Kalorienverlustes durch D- und Ketonkörper-Ausscheidung bleibende Kalorienrest völlig ungenügend ist. Es ist daher begreiflich, daß sich in solchen Fällen eine abnorm gesteigerte Eiweißzersetzung und bedeutend negative Eiweißbilanz findet und daß der Kranke trotz überreichlicher Ernährung an Eiweiß und Fett einbüßt und rapid abmagert. Nehmen wir folgendes Beispiel an: Der Kaloriengehalt der Nahrung beträgt 4000 Kal. Scheidet der Kranke dabei 600 g D aus, so beträgt der Kal.-Verlust 2256 Kal. Wenn nun von den zugeführten 4000 Kal. nach Abzug des Kal.-Verlustes durch den Harn nur 1774 Kal. übrig bleiben, so ist zu erwarten, daß die Wärmeproduktion höher liegt als bei einem nichtdiabetischen unter sonst ganz gleichen äußeren Bedingungen stehenden Individuum von gleicher körperlicher Beschaffenheit, das wir mit einer gemischten Nahrung von 1774 Kal. Nährwert ernähren; denn bei dem Diabetiker kommt der Nahrungsreiz der abundanten, eiweißreichen Nahrung ebenso voll zur Geltung wie beim Normalen, obwohl seine Nahrung durch die Zuckerausscheidung an Spannkraft verliert. Ein gewisser Wärmeverlust ist ferner noch dadurch bedingt, daß der Diabetiker die reichliche Flüssigkeits- und Nahrungsmenge auf Körpertemperatur erwärmen muß. Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet wäre es durchaus verständlich, daß in den vorhin geschilderten Versuchen von Pettenkofer und Voit und von Dubois und Veeder die Wärmebildung beim Diabetiker um ein Geringes erhöht ist und

daß sich dort so starke negative Eiweißbilanz findet. In solchen Fällen handelt es sich aber nicht um eine endogene krankhafte Steigerung der Wärmebildung, da sie nur durch die besonderen Ernährungsbedingungen hervorgerufen ist. In solchen Fällen könnten auch die Ruhenüchternwerte etwas erhöht sein.

Bei rationeller Ernährung hat, wie schon erwähnt, Weintraud keinen erhöhten Eiweiß- und Kal.-Bedarf feststellen können. In Weintraud's Fällen handelte es sich aber um Diabetiker, die keinen oder nur wenig Zucker ausschieden. Ich habe nun schon früher zeigen können, daß der schwere Diabetiker auch dann keinen erhöhten Eiweiß- und Kal.-Bedarf haben muß, wenn er bei quantitativ beschränkter Nahrung D und Ketonkörper ausscheidet, ja selbst dann, wenn die D-Ausscheidung der KH-Einfuhr gleichkommt oder sie übertrifft. Durch die Einführung der langfristigen Amylaceengemüsekur in die Behandlung des Diabetes war es mir später leicht, solche Bilanzversuche durch viele Monate durchzuführen. Die Berechnung der Kal.-Zufuhr gestaltet sich bei dieser Kost sehr einfach. Das Resultat dieser Untersuchungen, die an anderer Stelle ausführlich mitgeteilt werden, möchte ich kurz in folgende Sätze zusammenfassen: Schwere Fälle von Diabetes mellitus, die bei Amylaceen-Gemüse-Fettkost beträchtliche Mengen von D und Ketonkörper ausscheiden, zeigen keine erhöhte Eiweißzersetzung, so lange der Kal.-Rest nicht völlig unzureichend wird, selbst dann nicht, wenn die D-Ausscheidung der KH-Zufuhr gleichkommt oder sie etwas übertrifft. Eine negative Eiweißbilanz beginnt erst dann aufzutreten, wenn der Kal.-Verlust durch D- und Kk-Ausscheidung so groß wird, daß der Kal.-Rest ungenügend wird.

Was speziell den Kal.-Bedarf anbelangt, so hat sich gezeigt, daß schwere Fälle von Diabetes mellitus sich bei hoher D- und ziemlicher hoher Kk-Ausscheidung viele Monate hindurch (in einem Falle 10 Monate) bei einem Kal.-Rest von 35 bis 40 Kal. pro kg Körpergewicht im Körpergleichgewicht halten können. Wenn auch die Lebensweise dieser Kranken eine ruhige war, so müssen wir diesen Kal.-Bedarf eher als einen niedrigen, sicher nicht als einen erhöhten bezeichnen. Infolge ihrer langen Dauer beweisen diese Versuche daher, daß die Wärmebildung bei schweren Diabetikern vollkommen normal, ja sogar auffallend niedrig sein kann. Durch die gleiche Methode konnte ferner festgestellt werden, daß, wenn in solchen Fällen späterhin die Körpergewichtskurve zu sinken begann, dies dadurch bedingt war, daß der Kal.-Verlust infolge D- und Kk-

Ausscheidung endlich enorme Höhe erreichte und der Kal.-Rest unzureichend wurde.

Es wäre daher theoretisch nicht unmöglich, daß in diesem Stadium sub finem vitae die Wärmebildung eine leichte Steigerung gegenüber gleich mageren nichtdiabetischen Individuen von gleicher körperlicher Beschaffenheit erführe, da jetzt der Eiweißumsatz auch bei möglichst rationeller Ernährung etwas erhöht ist und da im präkomatösen Stadium die Vertiefung der Atmung die Wärmebildung etwas erhöhen muß. Nicht nur die 24 Stunden-Werte, sondern auch die Ruhenüchternwerte könnten dadurch etwas erhöht werden. Es kann sich aber nur um geringe Ausschläge handeln.

V. Kapitel.

Läßt sich aus dem klinischen Bild auf eine krankhaft gesteigerte Wärmebildung beim Diabetes mellitus schließen?

Wir wollen nun endlich das Problem noch von einer anderen Seite betrachten. Bei jenen Krankheiten, bei denen die Untersuchung des Gaswechsels oder der Stoffwechselfersuch mit Sicherheit eine krankhafte Erhöhung oder Herabsetzung der Wärmebildung ergeben hat, finden sich immer klinische Symptome, die mit dieser Feststellung in Einklang stehen. Bei fieberhaften, infektiösen Prozessen oder bei der Basedow'schen Krankheit findet sich eine ungewöhnliche Unruhe der Kranken, bei letzterer Krankheit ferner der feinschlägige Tremor. Solche Kranke haben ein ungewöhnliches Entwärmungsbedürfnis. Ich erinnere nur an die Basedow-Kranken mit ihrer warmen, schweißbedeckten Haut. Umgekehrt sehen wir beim Myxödem ungewöhnliche Trägheit und Stumpfheit, die Haut ist trocken, die Kranken frieren und suchen die Wärme auf, während die Basedow-Kranken mitten im Winter bei offenem Fenster leben möchten. Bei diesen finden wir die mannigfaltigsten Zeichen einer gesteigerten Tätigkeit der vegetativen Organe, bei jenen Trägheit der vegetativen Funktionen.

Wie verhält sich nun in dieser Beziehung der Diabetiker? Es dürfte wohl zweckmäßig sein, gerade die ganz schweren Fälle von Diabetes mellitus von diesem Gesichtspunkt aus zu analysieren, da wir erwarten können, daß bei ihnen solche Symptome am deutlichsten ausgeprägt sein werden. Abgesehen von der eigentümlichen Rötung des Gesichtes, deren Ursache bisher noch nicht aufgeklärt ist, findet sich kein Symptom, das an den Basedow-Kranken oder an den hochfiebernden Infektionskranken erinnert. Der schwere

Diabetiker ist müde und schränkt seine Muskelbewegungen ein; die Haut ist trocken und eher kühl. Die Körpertemperatur ist normal, gegen das Ende zu fast regelmäßig subnormal.

Benedict und Joslin haben gefühlt, daß hier eine Schwäche ihrer Lehre liegt und haben daher in einer Erhöhung der Pulszahl beim Diabetiker ein Zeichen der gesteigerten Wärmebildung sehen wollen. Sie fanden in einer Reihe von Paralleluntersuchungen bei den Diabetikern eine Minimumpulszahl von 65 und eine Maximumpulszahl von 81 und bei den Normalindividuen eine Minimumpulszahl von 54 und eine Maximumpulszahl von 74.

Schon gegen die Zusammenstellung der Vergleichspersonen muß ich schwere Bedenken erheben. Unter 25 normalen Individuen finden sich auffallend viele mit ungewöhnlich niedriger Minimumpulszahl (46, 45, 40, 49, 50, 49, 48, 48). Unten den Diabetikern findet sich ein Fall mit 117 bis 122 Pulsen und einer mit 90 bis 111 Pulsen. Das sind für Diabetiker ganz ungewöhnlich hohe Pulszahlen, die irgendwelche Komplikationen vermuten lassen. Läßt man diese beiden Fälle weg, so erhält man für die übrigen eine mittlere Minimumpulszahl von 61,6 und eine mittlere Maximumpulszahl von 77,3, das sind also ganz normale Werte.

Ferner haben schon Murlin und Hoobler und Coleman und Dubois entschieden dem widersprochen, daß die von Benedict und Joslin supponierte Beziehung zwischen Pulszahl und Gaswechsel besteht.

Endlich kann ich auf eine demnächst erscheinende Arbeit verweisen, in der diese Frage bei Diabetikern an einem großen Material studiert wurde. Es hat sich gezeigt, daß besonders bei den schweren jugendlichen Diabetikern die Pulszahl in den letzten Monaten vor dem Koma zwar meist leicht ansteigt, daß aber gleichzeitig der systolische, weniger der diastolische Blutdruck deutlich absinkt, daß also jedenfalls das Produkt aus Pulsdruck und Pulszahl nicht erhöht ist. Dieses Absinken des Blutdruckes pflegt gewöhnlich mit einer tieferen Einstellung der Körpertemperatur Hand in Hand zu gehen.

Ich kann also meine Ansicht nur dahin zusammenfassen, daß sich in dem klinischen Bilde des schweren Diabetikers und besonders des schweren, jugendlichen Diabetikers, in dessen rapiden Verlauf uns der konsumptive Charakter dieser Krankheit am deutlichsten vor Augen tritt, nichts findet, das auf eine krankhaft gesteigerte Wärmebildung hinweist.

Die Resultate der kritischen Betrachtung möchte ich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Die Frage, ob die Wärmebildung bei krankhaften Zuständen endogen verändert ist, läßt sich nur bei sorgfältiger Berücksichtigung einer Reihe technischer Erfordernisse und biologischer Gesichtspunkte mit einiger Sicherheit beantworten.

In technischer Hinsicht ist zu fordern: möglichste Gleichartigkeit der Versuchstechnik, bei indirekter Kalorimetrie Berechnung der Wärmebildung, nicht bloß Vergleich der O_2 -Werte.

Die biologische Versuchsanordnung hat zu berücksichtigen:

a) Ausschaltung des Nahrungsreizes und der Muskelbewegung oder ganz gleiche Nahrungszufuhr und gleiche Muskelbewegung.

b) Gleichen Ernährungszustand, daher dürfen nur Versuchspersonen von gleicher Körperbeschaffenheit (Alter, Gewicht, Körpergröße) verglichen werden.

c) Gleiche Ernährungsweise, jedenfalls keine extremen Unterschiede in derselben.

2. Was den Diabetes mellitus anbelangt, so ist festgestellt worden, daß zahlreiche Fälle von schwerem Diabetes mellitus trotz reichlicher Zucker- und Ketonkörperausscheidung im ruhenden, nüchternen Zustande keine krankhafte Steigerung der Wärmebildungszeit zeigen. Bei jenen Fällen, bei denen die Ruhenüchternwerte auffallend hoch sind, ist es möglich, daß die eiweißreiche Nahrung daran Schuld hat. Auch fehlt noch in vielen Fällen ein entsprechendes Vergleichsmaterial (Ruhenüchternwerte von mageren, nicht diabetischen Individuen bei strenger Kost).

Bei den bisher vorliegenden 24stündigen Gaswechseluntersuchungen entspricht die biologische Versuchsanordnung den oben aufgestellten Forderungen nicht.

Der einfache Stoffwechselversuch ergibt, daß bei rationeller Ernährung der Eiweiß- und Kalorienbedarf schwerer Diabetiker nicht erhöht ist. Die Werte müssen sogar in Anbetracht des Verlustes an eiweißsparendem KH als niedrig bezeichnet werden.

Nur sub finem vitae tritt eine gewisse Steigerung der Eiweißzersetzung und damit wohl eine leichte Steigerung der Wärmebildung ein.

Bei irrationeller Ernährung (viel KH und Eiweiß, wenig Fett) ist die Eiweißzersetzung gesteigert und damit wohl auch die Wärmebildung. Diese Steigerung ist aber nicht endogen sondern exogen.

Das klinische Bild des schweren Diabetes mellitus zeigt keine Symptome, die auf eine endogene Steigerung der Wärmebildung hinweisen.

Literatur.

- Benedict, Francis G., Factors affecting basal metabolism. *Journal of biol. chem.*, 20. Bd, No. 3, 1915.
- Benedict, Francis G. und Joslin, Elliot P., *Metabolism in Diabetes mellitus* Publ. No. 136. Carnegie institution of Washington 1910.
- Dies., A Study of Metabolism in severe Diabetes. Publ. 176. Carnegie institution of Washington 1912.
- Dies., Über den Stoff- und Energieumsatz im Diabetes. *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, Bd. 111, S. 133, 1913.
- Benedict, Francis G., Emmes, L. E., Roth, B. und Smith, M., The Basal Gaseous Metabolism of normal men and women. *Journal of biol. chem.*, Bd. 18, S. 138, 1914.
- Benedict, Francis G. and Higgins, L., The influence on the respiratory exchange of varying amounts of Karbonhydrates in the diet etc. *Am. Journ. of Physiol.* Bd. 30, S. 217, 1912.
- Benedict, Francis G. and Smith, *Journ. of biol. chem.*, Bd. 20, p. 243, 1915.
- Bergmann, von und Casten, Mariano, Beiträge zur Frage der Umsatzminderungen und -mehrunen in ganzen Tagesversuchen. *Zeitschr. f. exp. Path. und Ther.*, Bd. 10, 1912.
- Bernstein, S. und Falta, W., Über den Einfluß der Ernährungsweise auf den Ruhenüchternumsatz bei normalen und diabetischen Individuen. *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, Bd. 121, S. 95, 1916.
- Colman, Warran und Dubois, Eugene, *Clinical Calorimetry*. 7. Mitteilung. *Arch. of int. Med.*, Bd. 15, S. 887, 1915.
- Dubois und Veeder, The total energy requirement in Diabetes mellitus. *Arch. of int. Med.*, Bd. 5, S. 37, 1910.
- Engel, Karl, *Klinische Respirationsversuche*. Pester med. chir. Presse, S. 261, 1912.
- Eppinger, Falta und Rudinger, Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion I. *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd. 66.
- Falta, W., *Die Erkrankungen der Blutdrüsen*, Julius Springer, Berlin 1913.
- Falta, W. gemeinsam mit Benedict, Francis G. und Joslin, Elliot P., Untersuchungen mit dem Respirationskalorimeter über den Energieumsatz beim Diabetes mellitus, 26. Kongr. f. inn. Med., S. 498, 1909.
- Falta, W., Grote und Staehelin, R., Versuche über Stoffwechsel und Energieverbrauch pankreasloser Hunde. *Hofmeister's Beiträge*, Bd. 10, 1909.
- Falta, W., Über die Gesetze der Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus VIII. *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd. 65.
- Falta, W. und Whitney, James Lyman, Zur Kenntnis des Eiweiß und Mineralstoffwechsels pankreas-diabetischer Hunde. *Hofmeister's Beiträge*, Bd. 11, 1908.
- Gephart, Frank C. und Dubois, Eugene F., *Clinical Calorimetry*. Vierte Mitteilung. *Arch. of int. Med.*, Bd. 15, S. 835, 1915.

- Gigon, A., Über den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Gaswechsel und Energieumsatz. Pflüger's Arch., Bd. 140, S. 509, 1911.
- Ders., Neuere Diabetesforschungen. Ergebnisse der inn. Med. und Kinderheilk. Bd. 9, S. 206, 1912.
- Grafe und Wolf, Beiträge zur Path. und Ther. der schwersten Diabetesfälle. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 107, S. 201, 1912.
- Johansson, Über die Tagesschwankungen des Stoffwechsels usw. Skan. Arch. f. Physiol., Bd. 8, 1898.
- Laves, Ernst, Respirationsversuche am gesunden Menschen. Zeitschr. f. Physiol., Bd. 19, S. 590, 1894.
- Leimdörfer, A., Über den respiratorischen Stoffwechsel des Diabetikers bei verschiedener Kostform. Zeitschr. f. Biolog., Bd. 40, S. 326, 1912.
- Leo, Respiratorischer Stoffwechsel bei Diabetes mellitus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19, Suppl.-Bd. 1891.
- Löwy, Oppenheimer's Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere. IV. Bd., S. 156, Jena 1908.
- Lusk, Graham clinical Calorimetry elfte Mitteilg. Journ. of biol. Chem., Bd. 20, 1915.
- Ders., Über den Einfluß der Kohlehydrate auf den Eiweißzerfall. Zeitschr. f. Biol., Bd. 27, 1891.
- Magnus-Levy, A., Über die Größe des respiratorischen Gaswechsels unter dem Einfluß der Nahrungsaufnahme. Pflüger's Arch., Bd. 55, S. 1, 1894.
- Ders., Respirationsversuche an diabetischen Menschen. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 56, S. 83, 1905.
- Ders., Der Einfluß von Krankheiten auf den Energiehaushalt im Ruhezustand. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 60, S. 177, 1906.
- Ders., Der Diabetes mellitus. Spezielle Path. und Therapie innerer Krankheiten von Kraus und Brugsch, Lieferung 1-4, 1913.
- Magnus-Levy, A. und Falck, E., Engelmann's Arch. f. Physiologie. Suppl. Bd. S. 314, 1899.
- Mohr, L., Zeitschr. f. experimentelle Path. und Ther., Bd. 4, S. 910, 1908.
- Murlin, John R. und Gramer, Effects of pancreatic Extract on Glycosuria. Journ. of biological Chem., Bd. 15, S. 365, 1913.
- Murlin, John R. und Hoobler, B. Raimond, The Energy metabolism of Ten hospital children. Am. Journ. of Diseases of children, Bd. 9, S. 81, 1915.
- Nannyn, B., Der Diabetes mellitus. Wien, Alfred Hölder 1906.
- Nehring und Schmoll, Über den Einfluß der KH auf den Gaswechsel des Diabetikers. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 31, S. 59, 1897.
- von Noorden: Die Zuckerkrankheit. VI. Auflage, 1912, Berlin, Hirschwald.
- Pettenkofer, V. u. Voit, C., Über den Stoffverbrauch bei der Zuckerharnruhr. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 3, S. 380, 1867.
- Dies., Untersuchung über den Stoffwechsel des normalen Menschen. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 2, 1866.
- Rolly, Zur Theorie und Therapie des Diabetes mellitus. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 105, S. 494, 1912.
- Rubner, M., Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung, Leipzig 1902.
- Schumburg und Zuntz, Physiologie des Marsches. Berlin 1901.
- Sondén und Tigerstedt, Die Respiration und der Gesamtstoffwechsel der Menschen. Skan. Arch. f. Physiol., Bd. 6, 1895.
- Stæhelin, R., Der respiratorische Stoffwechsel eines Fettsüchtigen usw. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 65.
- Ders., Der respiratorische Stoffwechsel eines Phthisikers usw. Ibidem Bd. 66.
- Ders., Versuche über Gaswechsel und Energieverbrauch nach Nahrungsaufnahme. Ibidem Bd. 66.
- Voit, Fritz, Zeitschrift f. Biol., Bd. 29, S. 129, 1892.
- Weintraud, W., Die diabetische Stoffwechselstörung und ihre Behandlung. Deutsche Klinik, Bd. 12, 1909.
- Weintraud und Laves, Über den respiratorischen Stoffwechsel eines diabetischen Hundes usw. Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 19, S. 629, 1894.
- Dies., Respiratorischer Stoffwechsel im Diabetes mellitus. Ibidem S. 603.

Aus der mediz. Universitätspoliklinik zu Rostock.

Zur Pathogenese des Magenschwindels.

Von

Hans Curschmann.

Der folgende Fall meiner Mainzer Vereinslazarettabteilung hat meine Aufmerksamkeit erneut auf das Symptom des Schwindels bei Erkrankungen des Verdauungsapparates gelenkt.

Hauptm. P., 48 Jahre. Keine nervöse oder sonst pathol. Heredität. In der Jugend stets gesund, insbesondere niemals eitrige oder sonstige Ohrerkrankung. Seit der Pubertät alljährlich Heuasthma und -schnupfen, beginnend Ende April, dauernd bis Ende Mai, Anfang Juni, in den letzten Jahren zunehmend. Seit 1914 im Feld. Winter 1914 „Magendarmkatarrh“ von längerer Dauer, seitdem Magenbeschwerden von großer Konstanz und Heftigkeit; ähnliche, nur viel leichtere Beschwerden will Pat. übrigens schon früher gehabt haben. Er leide regelmäßig an Schmerzen etwa 2¹/₂ bis 3 Stunden nach den Mahlzeiten, besonders um 4 Uhr nachmittags und ebenso regelmäßig zwischen 12 und 2 Uhr nachts. Nach Genuß leichter Speisen (Milch usw.) sofort Besserung des Schmerzes. Pat. spricht selbst von „schmerzhaftem Hunger“. Früher nach den Schmerzen häufig Erbrechen sehr sauren flüssigen Mageninhalts; einmal schwarzes Blut erbrochen und durch den Stuhl entleert.

Während dieser „Magenschmerzen“, besonders auf der Höhe derselben stellt sich regelmäßig heftiger Schwindel ein; dabei dreht sich die Umgebung stets von rechts nach links, streng horizontal. Der Schwindel ist so hochgradig, daß Pat. wiederholt getorkelt ist „wie betrunken“ und mehrmals auch gefallen ist. Dabei keine Bewußtseinstörung, nur bisweilen Übelkeit und Brechreiz. Nicht selten tritt der Schwindel zu derselben Zeit wie die zu erwartenden Magenschmerzen auf, während diese letzteren ausbleiben; er substituiert sie gleichsam. Häufig — besonders in letzter Zeit — ist der Schwindel weit heftiger und störender, als der gleichzeitige Magenschmerz.

Befund: Abgemagerter, sehr blutarmer Mann, Brustorgane normal, keinerlei Zeichen von Arteriosklerose. Druckschmerz rechts oberhalb

24*

des Nabels, korrespondierender Schmerz rechts von Wirbelsäule in gleicher Höhe; kein Schulterschmerz.

Perkutorisch leichte Ptose und Ektasie des Magens; desgleichen im Röntgenbild, das im übrigen uncharakteristischen Befund gibt.

Nach Probefrühstück fr. HCl 60, Ges. Acid. 85, kein Blut. Nüchtern kein Rückstand, aber reichlich saurer Saft. Mikroskopisch keine Sarzine, keine Hefe.

Im Stuhl nach Fleischkarenz mehrmals Blut nachgewiesen.

Urin o. B. Nervensystem ohne organ. Ver., keine Tetanie; keine Spur von neurasthenischen oder hysterischen Zügen, vielmehr selten ruhiger, nüchterner, verständiger Mann. Im Blut keine Lymphocytose, aber Vermehrung der eosinophilen Zellen auf 8%.

Die Untersuchung des Gehör- und Gleichgewichtsapparates (Dr. Schwertfeger) ergab: Flüsterstimme beiderseits auf 6 m gehört. Untere Tongrenze normal. Beim Vergleich der Luftleitung mit der Knochenleitung überwiegt erstere beim Gebrauch der c¹-Stimmgabel beiderseits um ca. 30 Sekunden (Rinne normal positiv). Knochenleitung ist im Vergleich zu der des Normalhörenden etwas verkürzt; so wird der Ton der auf den Scheitel aufgesetzten A-Stimmgabel um ca. 14 Sekunden kürzer gehört. An der oberen Tongrenze fehlen rechts 3, links 2 Töne = rechts c⁷, links d⁷ (normal bei der gebrauchten Galtonpfeife = f⁷).

Somit handelt es sich um eine geringgradige Erkrankung (oder funktionelle Störung) im Bereich des inneren Ohres.

Trommelfell beiderseits normal, insbesondere ohne Perforation.

Prüfung nach Barany: Bei nach hinten zurückgelegtem Kopf tritt nach Ausspritzung der Gehörgänge mit 27° temp. Wasser bereits nach Verbrauch von 20 ccm ein langdauernder, grobschlägiger, horizontaler Nystagmus auf (normal erst nach Verbrauch von 70 ccm Wasser Nystagmus von viel kürzerer Dauer).

Beim Groh-Barany'schen Zeigeversuch weicht Pat. mit der linken Hand etwas nach links ab. (Im übrigen keine manifesten Gleichgewichtsstörungen, kein Taumeln beim Balanzieren, Romberg 0). „Es besteht also eine bedeutend erhöhte Erregbarkeit des Gleichgewichtsapparates.“ „Zudem muß der Ausfall des Zeigeversuchs als pathologisches Kleinhirnsymptom aufgefaßt werden(?).“

Da Magenschmerzen und die stets gleichzeitigen sehr heftigen Schwindelzustände sich während der Ulcus- und Superaciditäts-Behandlung nur unvollkommen und inkonstant besserten, riet ich zur Operation, d. i. zur Gastroenterostomie.

Dieselbe wurde noch aufgeschoben durch eine ca. 4 wöchentliche Periode von starkem Heuschnupfen und -asthma.

Leider verstarb Pat. ca. 8 Tage nach der Operation an einer nicht vorher zu sehenden Folge derselben.

Eine Obduktion des Gehör- und Gleichgewichtsapparates mußte unterbleiben.

Die wünschenswerte Beobachtung der Folgen der Gastroenterostomie und ihrer günstigen Einwirkungen auf die Magen-Duodenalsymptome und damit eventuell auch auf die Gleichgewichtsstörungen konnte somit nicht erfolgen.

Symptomatologisch ist der Fall, ein *Ulcus duodeni chronicum* mit Superacidität, bezüglich seines Schwindels ungemein typisch. Wir finden einerseits die von allen Autoren hervorgehobenen besonders zum Magenschwindel disponierenden Umstände, das schmerzhafte *Ulcus*, die Superacidität und -sekretion, andererseits den strengen zeitlichen und graduellen Parallelismus im Auftreten der Magenbeschwerden und des Schwindels und endlich die für den Magenschwindel besonders typische Form, den rein horizontalen Drehschwindel. Auch die Erfahrung, daß Maßnahmen, die den Magenschmerz beseitigen, also Analgetika, Alkalien und besonders Atropin, auch den Magenschwindel kupieren können, ist bereits von vielen Autoren mitgeteilt.

Bemerkenswert an unserem Fall und für die Pathogenese, deren bisher ungenügende Begründung ich noch darlegen werde, von Wichtigkeit ist der Umstand, daß hier die genaue Untersuchung des Vestibularapparates, die in derartigen Fällen bisher nicht ausgeführt zu werden pflegte, eine sehr erhebliche funktionelle Übererregbarkeit desselben ergab; ob auf Grund einer organischen Erkrankung oder, was mir viel wahrscheinlicher ist, einer funktionellen Umstimmung, bleibe dahingestellt.

Aber nicht nur der reizempfangende und regulatorische Zentralapparat des Gleichgewichts war im Sinne der Übererregbarkeit gestört, sondern auch das als reizleitend anzusprechende Nervensystem, der *N. vagus*, erweckte den Verdacht einer gesteigerten Empfindlichkeit. Denn es bestanden die typischen klinischen Zeichen der Vagotonie; abgesehen von der Superacidität und dem *Ulcus duodeni* die Neigung zu Schweißen die regelmäßig auftretenden Anfälle von Heuschnupfen und -asthma und die Eosinophilie im Blut.

Wir werden weiter unten sehen, daß auf diese beiden disponierenden Momente der Übererregbarkeit des vestibulären Zentralapparates einerseits und des Reizleiters jener gastrogenen Reize andererseits in der Beurteilung der Pathogenese des intestinalen Schwindels der größte Nachdruck zu legen ist; ganz in diesem Sinne schrieß ich bereits früher¹⁾ „natürlich muß als Hilfsursache eine nervöse Labilität des Gleichgewichtsorgans anzunehmen sein; sonst müßte der Magenschwindel ja weit häufiger sein, als er ist“.

1) H. Curschmann in Mohr-Staehelins Handbuch f. inn. Med., Bd. V, S. 896, 1912.

Wie bereits bemerkt, veranlaßte der eben besprochene Fall mich nun planmäßig der Frage des gastrogenen Schwindels nachzugehen. Die Patienten meiner Poliklinik boten dazu ein sehr reiches Material.

Doch bevor ich zu meinen eigenen Befunden übergehe, möchte ich kurz die wichtigsten Stimmen der Literatur über unser Thema wiedergeben.¹⁾

Die ältesten Mitteilungen über den Magenschwindel „vertigo per consensum ventriculi“ stammen von Boerhave, Sauvage und Stoll. Die erste erschöpfende Darstellung des Syndroms geschah durch Trousseau,²⁾ der sowohl asystematischen, als auch ausgesprochenen Richtungsschwindel beschrieb, vorwiegend bei Superacidität, seltener bei Anaciden. Vorwiegend befallt der Magenschwindel Anämische und Patienten mit chronischer Gastritis. Der Anfall träte häufiger bei leerem Magen und entsprechenden Schmerzen auf, als bei vollem. Das Bewußtsein bleibe stets erhalten. Fr. Riegel³⁾ bestätigt im wesentlichen die Trousseau'schen Angaben bezüglich des vorwiegenden Auftretens bei leerem Magen und bei Superaciden, der Kupierung durch Nahrungsaufnahme oder Erbrechen, der Dauer und der Art des Schwindels, betont aber auffallenderweise, daß der Schmerz nicht eigentlich zum Magenschwindel gehöre. Er beschreibt übrigens vorübergehende Bewußtseinsdefekte dabei. Riegel bemerkt übrigens, daß das Symptom häufiger bei blutarmen, schwächlichen und nervösen Individuen gefunden werde, als bei kräftigen. Die Frage der Pathogenese, ob als Folge von Zirkulationsstörungen, als reflektorisches oder Autointoxikationsprodukt (bei motorischer Insuffizienz des Magens und Retention und Zersetzung von Nahrungsresten), läßt er offen, hält aber die letztere Entstehungsart für unwahrscheinlich. Er wirft endlich die Frage auf, ob der Magenschwindel nicht schlechtweg die Folge einer allgemeinen Ernährungsstörung sei.

Boas⁴⁾ betont das Vorkommen des Magenschwindels bei Atonie des Magens und sah auch vorübergehende Bewußtseinslücken dabei. Die chronische Gastritis (im engeren Sinne) sei nicht die Ursache, vielmehr die „Myasthenie“ des Magens und Darms.

Strümpell⁵⁾ hebt die Beziehungen der nervösen Dyspepsie zum Magenschwindel hervor und verneint organische Erkrankungen, z. B. die chronische Gastritis als wesentlich. Nur in Ausnahmefällen entstünden durch die Resorption toxischer Substanzen nervöse Symptome, auch Schwindel.

1) Die ausführliche Mitteilung der Literatur und unseres ganzen tabellarischen Materials findet sich in der Dissertation meines Schülers K. Schweinitz, Rostock 1917.

2) Med. Klinik d. Hôt. Dieu, Paris 1868, Bd. III.

3) Nothnagel's Handbuch, Bd. XVI 2.

4) Boas, Diagn. u. Therapie d. Magenkrankh.

5) Lehrb. spez. Pathol. u. Ther., letzte Aufl., Bd. I.

Fr. Martius¹⁾ spricht sich entschieden gegen die Autointoxikationshypothese als Ursache des Magenschwindels aus, gleichviel ob die toxische Wirkung auf dem Blutwege oder dem Nervenwege dem Gleichgewichtsorgan mitgeteilt werde. Ein solches spezifisches enterogenes Gift von bestimmter und stets sich gleichbleibender Art, das stets dieselbe „Wahlhandlung“, nur das Gleichgewichtszentrum zu reizen, vornehme unter Verschonung der übrigen Hirnprovinzen, sei äußerst unwahrscheinlich. Das Spezifische liege nicht in der Art der Reize, sondern in der besonderen individuellen Reizempfänglichkeit des betreffenden Zentrums.

Hitzig²⁾ glaubt, daß der Ursachen viele sein könnten: Anämie, allgemeine Ernährungsstörung, Autointoxikation und dergleichen mehr. Die Übertragung könne sowohl durch einen einfachen neurogenen Reflex als auch indirekt als ein auf die zirkulatorischen Zentren übertragener Reflex gedacht werden. Auch Hitzig betont in der Pathogenese besonders das konstitutionelle Moment: die Krankheitsbereitschaft des Neurotikers; solche seien die Magenschwindelpatienten allermeist. Natürlich könne diese endogene Disposition sekundär eben durch das Magenleiden, mangelhafte Ernährung, Anämie usw. noch gesteigert werden. Die Autointoxikation, die Einwirkung chemischer Zerfallsprodukte und dergleichen mehr bezeichnet er als irrelevant, und spricht mit Recht einfach von „abnormen Reizen“ heterogener Art, die von der gastrointestinalen Ausbreitung des Vagus und Sympathicus aufgenommen und auf die Zentralorgane übertragen werden (ob direkt oder auf vasomotorischem Wege, bleibe dahingestellt).

Die Darstellungen von Gowers, Oppenheim, Lewandowski, M. Rosenfeld u. a. bringen nichts wesentlich Neues zur Lösung der Frage.

R. Bárány³⁾ betont, daß Schwindelanfälle vestibulären Charakters bei Magendarmerkrankungen nicht so selten seien und daß das Gehör- bzw. Gleichgewichtsorgan dabei meist vollständig normal sei. Er glaubt als Ursache des Symptoms eine (vorübergehende) geringe toxische Störung des Vestibularapparates annehmen zu müssen. Bei primärer Erkrankung des inneren Ohrs bewirke das Hinzutreten einer Magendarmaffektion nicht so selten das Auftreten oder die Exacerbation vestibulärer Reizerscheinungen.

Die Autoren legen also in neuerer Zeit mehr Gewicht auf das Moment der Disposition, der Grundlage des intestinalen Schwindels in Gestalt der Übererregbarkeit des Gleichgewichtsorgans, als auf die früher im Vordergrund des Interesses stehenden auslösenden Ursachen, die Superacidität, die Autointoxikation von Ingesten des Magens aus, den chronischen Katarrh oder auch gewisse Stadien der Magentätigkeit (bei Nervösen).

1) Pathogenese innerer Krankheiten, 1909, S. 138—143.

2) Nothnagel's Handbuch, Bd. XII.

3) Lewandowsky, Handbuch d. Neurologie.

Trotzdem bleiben noch einige Fragen der Pathogenese unklar. In derselben Weise, wie bei dem ersten ausführlicher gegebenen Beispiel, versuchten wir nun an dem Krankenmaterial meiner Poliklinik diesen Fragen näher zu kommen.

Vom 1. Oktober 1916 bis 1. Februar 1917 wurde in allen Fällen von Magendarmerkrankung auf das Symptom des Schwindels besonders geachtet. Es wurden während dieser Zeit im ganzen 205 Erkrankungen des Magens und Darms untersucht, 156 Fälle männlichen, 49 weiblichen Geschlechts.

Unter den 156 Männern gaben 38, d. i. 24,35%, Schwindel an, unter den 49 weiblichen 12, d. i. 24,48%, also auffallend übereinstimmende Zahlen. Im ganzen verfügen wir also über 50 Fälle von Magenschwindel, ausgesprochener, z. T. schwerer Art. Diese Zahl schon zeigt, daß der Magenschwindel nicht etwa ein seltenes, darum auch ziemlich gleichgültiges Ereignis ist, sondern — im Gegensatz zu fast allen früheren Anschauungen — eine häufige und darum symptomatologisch wichtige Erscheinung.

Der größte Teil dieser Leute gab den Schwindel spontan und als eine der Hauptbeschwerden an, bei anderen wurde er ohne Mühe und ohne Suggestivfragen anamnestisch festgestellt. Ich bemerke dazu, daß leider — in der Hetze des poliklinischen Betriebes — nicht alle Magenkranken auf Schwindel befragt wurden und daß ein nicht geringer Teil (z. B. die zahlreichen polnischen Landarbeiter und die russischen Kriegsgefangenen) aus Sprachschwierigkeiten nicht genügend exploriert werden konnten. Ich nehme an, daß infolge dieser Unterlassungen die Zahl und der Prozentsatz der Magenschwindelfälle noch zu niedrig ist, daß sie in Wirklichkeit — auch nach unseren Beobachtungen der letzten Wochen — 24,38% weit übersteigen dürfte.

Was nun die speziellen Erkrankungen des Magens in diesen 50 Fällen anbelangt, so möchte ich mich nicht auf eine genaue diagnostische Differenzierung einlassen. Das ist unter den Untersuchungsverhältnissen einer Poliklinik, der viele Patienten nur ein einziges Mal zugehen, schlechterdings nicht möglich. Es würde eine doktrinäre Überhebung bedeuten, wollte man bei vielen dieser Patienten unter diesen Umständen mit Sicherheit die Differentialdiagnose: Nervöse Dyspepsie, Superacidität, Ulcus ventriculi oder duodeni entscheiden wollen.

Betrachten wir die Sekretionsverhältnisse nach Probefrühstück, die in 41 Fällen bestimmt werden konnten, so ergab sich:

in 25 Fällen Superacidität,
in 10 Fällen Subacidität, bzw. normale Acidität,
in 6 Fällen Anacidität.

In den übrigen 9 Fällen konnte die Sekretionsprüfung nicht ausgeführt werden, meist weil es sich um Ulcera mit frischer Blutung (in 5 Fällen) handelte; in diesen 5 Fällen können wir also mit großer Wahrscheinlichkeit ebenfalls Superacidität annehmen.

Wir sehen also in Übereinstimmung mit Trousseau, Riegel, Hitzig u. a., daß die Superaciden das Hauptkontingent der „Magenschwinder“, ca. 60%, stellen.

Unter diesen Fällen sind überwiegend solche mit mehr oder weniger heftigen Schmerz- und Superaciditätserscheinungen, natürlich eine große Reihe von Magen- und Duodenalgeschwüren. Aber auch Sub- und Anacide mit fehlenden Schmerzen und mehr vagen Verdauungsbeschwerden, Druck, Völlegefühl u. dgl. waren nicht ganz selten dabei. Die Superacidität ist also zwar wohl die häufigste, aber keineswegs eine konstante Begleiterscheinung (oder Ursache, wenn man diesen Schluß schon vorweg nehmen will) des Magenschwindels.

Auffallend und bemerkenswert war, daß unter den Fällen von Magencarcinom kein einziger ausgesprochenen, systematischen Schwindel klagte.

Anämie, auf die ältere Autoren den Magenschwindel gern im wesentlichen zurückführen wollten, war verschwindend selten unter meinen 50 Fällen, ebenso gröbere Störungen des Allgemeinzustandes, hochgradige Schwäche, schwere Ernährungsstörung oder gar Kachexie. Auch „Autointoxikationen“, die man früher ätiologisch, wie wir sahen, viel besprach, also im wesentlichen Fälle von motorischer Insuffizienz höheren Grades mit Rückstand und Gelegenheit zur Zersetzung des Mageninhalts, waren nicht darunter. Andererseits habe ich gerade in Fällen von hochgradigster motorischer Insuffizienz und Magenektasie, z. B. bei Pylorusstenosen, keine Spur von Schwindel gefunden.

Die früher oft diskutierte Frage, wann der Magenschwindel besonders häufig aufträte, ob bei leerem Magen, auf der Höhe der Magenverdauung oder direkt nach der Nahrungsaufnahme, erscheint mir weniger wichtig. Wesentlicher und zum Teil die erstere Frage beantwortend ist die weitere Frage: Verlaufen Schwindel und Magensymptome in einem zeitlichen und graduellen Parallelismus?

Das scheint für viele, vielleicht die Hälfte der Fälle zuzutreffen: von den 50 Fällen gaben 16, genau wie unser ausführlich

mitgeteilter Fall, an, daß der Schwindel (fast stets ein streng systematischer Richtungsschwindel) sich genau gleichzeitig mit den Magenschmerzen und sonstigen -beschwerden einstelle, oft sich mit ihnen steigere oder vermindere und schließlich mit ihnen verschwinde; in manchen Fällen dauerte dieser synchrone Magenschwindel auch wesentlich kürzer als der Schmerz, leitete ihn nur ein, verschwand auch in manchen Fällen direkt mit dem ersten energischen Ructus oder Erbrechen.

In 13 Fällen trat der Schwindel ganz unabhängig von den Magenbeschwerden der Kranken und zu ganz verschiedenen beliebigen Zeiten ein, wie die Patienten ausdrücklich versicherten. In 21 Fällen waren die Angaben teils unsicher und widersprechend, teils war nach dem etwaigen Parallelismus nicht ausdrücklich gefragt worden.

Die ebenfalls von mehreren Autoren erörterte Frage, ob die Magenfülle oder Leere besonders zum Magenschwindel führe, läßt sich auf Grund jener ersten 16 Fälle nur indirekt beantworten: in Fällen, in denen Schmerz und Beschwerden bei gefülltem Magen auftraten, wie z. B. am konstantesten beim *Ulcus ventriculi*, trat auch der Schwindel zu dieser Zeit auf; und umgekehrt, in Fällen, in denen die vollständige oder zum größten Teil erfolgte Entleerung des Magens zum Schmerz führt, gibt eben dieses Stadium das Signal zum Auftreten des Schwindels. Also nicht die Füllung oder Entleerung des Magens an sich, sondern die mit ihnen einhergehenden Schmerzen und Beschwerden scheinen das anlösende Moment abzugeben. Der Umstand, daß der, z. B. bei leerem Magen empfundene Schwindel durch Nahrungszufuhr beendet wird, spricht nicht hiergegen; denn sie bewirkt nicht nur die Beseitigung des Schwindels, sondern zuerst, wie beim *Ulcus duodeni* ja ganz bekannt, das Nachlassen des „Hungerschmerzes“. Genau so verhält es sich mit der Entleerung des gefüllten Magens durch Erbrechen oder Spülung: auch sie führen in gegebenen Fällen zur Beseitigung des Schwindels, aber eben auch erst infolge der primären Beseitigung des Schmerz- und Völlegefühls.

Sicher scheint, daß die Neutralisierung der übermäßigen Magensäure durch Alkalien oder Atropin — ebenfalls unabhängig von Fülle oder Leere des Magens — in entsprechenden Fällen zur prompten Beseitigung des Schwindels führen kann.

Was nun die Form des Schwindels selbst anbelangt, so finden wir unter den 50 Fällen 28mal einen systematischen Schwindel, d. i. einen solchen, bei dem die Umgebung Schein-

bewegungen nach einer bestimmten Richtung ausführt, in 12 Fällen einen deutlich **asystematischen** „diffusen“ Schwindel (Gefühl der Unsicherheit, Schwarzwerden vor den Augen, Taumligkeit u. dgl.); in 10 Fällen reichten die Angaben der Leute nicht zur Entscheidung der Form der betr. Erscheinung hin.

Der systematische oder Richtungsschwindel überwiegt also entschieden; es stimmt dies auch mit meinen früheren Erfahrungen. Bei weitem am häufigsten treffen wir den streng horizontalen, den Karussellschwindel, besonders oft von links nach rechts ablaufend. Viel seltener, nur in 2 Fällen, fand ich vertikalen Schwindel angegeben.

Es ist bemerkenswert, daß die Fälle von systematischem Schwindel im ganzen die schwersten waren; sie machten als Symptom auf den Kranken auch den stärkeren Eindruck. Hier trat der Vertigo ex stomacho auch am häufigsten in Form des umschriebenen heftigen Anfalls auf, dem Menière'schen Anfall vergleichbar.¹⁾

Am häufigsten ist nun diese schwerste, systematische Form, was bezüglich der Pathogenese im Sinne der Vagotonie beachtenswert erscheint, bei der Superacidität; 15 Fälle von ausgesprochener Superacidität zeigten strengen Richtungsschwindel, dasselbe fanden wir bei der Mehrzahl der (nicht ausgeheberten, aber wohl ebenfalls superaciden) Ulcera ventr. Nur in 7 Fällen von Superacidität (meist mäßigeren Grades) treffen wir auf asystematischen oder nicht näher definierten Schwindel.

Die Frage der vorübergehenden Bewußtseinsstörung während des Schwindelanfalls, über die ebenfalls diskutiert worden ist, ist ohne prinzipielle Bedeutung. Ich glaube, daß Bewußtseinsstörungen beim Magenschwindel ganz ungewöhnlich sind, genau so selten, wie beim echten Menière Anfall, dessen Schwere und Intensität ja der Magenschwindel durchaus erreichen kann. Da wir Anfälle meist nicht beobachten konnten, erübrigt es sich, zu erwägen, ob die Angabe des vorübergehenden Bewußtseinsverlustes im Anfall den Tatsachen wirklich entspricht. Daß es Mischfälle mit echter Epilepsie gibt, lehrt übrigens der in der Fußnote erwähnte Fall.

1) Es gibt Übergangsfälle, in denen die Symptome des Magenschwindels fließend in die des funktionellen Menière übergehen, bzw. in denen alternierend bald das eine, bald das andere Symptom auftritt. Noch verwickelter wird die Sache, wenn, wie in einem von meinem Assistenten F. Boenheim mitgeteilten Fall (Neurol. Zentralbl. 1917), abwechselnd Magenschwindel, vestibuläre Migräne, kurze Menièreartige Schwindelanfälle und ausgesprochene epileptische Anfälle ebenfalls mit vestibulärer Aura vorkommen.

Solche Fälle führen uns nun zu dem sehr wesentlichen Punkt der Persönlichkeit solcher Magenschwindelfälle in psychischer und nervöser Hinsicht. Da ist nun die auch von Hitzig, Oppenheim, Gowers u. a. betonte Tatsache zu vermerken, daß solche Patienten fast stets „Neuropathen“ sind: neurasthenische, hypochondrische oder auch hysterische, sogar ausgesprochen psychopathische Menschen. Überraschend häufig waren die von Regimentern oder Bezirkskommandos geschickten, auf ihre Dienstfähigkeit zu untersuchenden nervösen Dyspeptiker, deren stattliche Attestsammlung (von Nerven- und inneren Ärzten) ihre „Friedensneurasthenie“ anzeigte.

Auf die vagotomen Symptome unserer Patienten werde ich noch später eingehen.

Jedenfalls zeigt dieser Umstand, daß der gastrogene Schwindel solcher Leute kein isoliertes nervöses Symptom zu sein braucht, daß er vielmehr eine Teilerscheinung unter anderen und anders lokalisierten Erscheinungen abnormer nervöser Reizbarkeit sein kann; ich hebe unter diesen gleichzeitig bestehenden Symptomen nervöser Übererregbarkeit solche von seiten des Herzens, der Blase, des Mastdarms (*Colica muco-membranacea*) und der Gehirnvasomotoren (Migräne) besonders hervor.

Es darf uns nicht Wunder nehmen, daß — ganz ähnlich wie die eben genannten Organe — auch das Gleichgewichtsorgan mitunter der Sitz einer rein funktionellen Erregbarkeitssteigerung dauernder oder paroxysmaler Art sein kann. Wir sehen das ja auch bei den rein nervösen, jeder nachweisbaren organischen Grundlage entbehrenden Menière-Fällen (ohne Erscheinungen des Magens), die den ihnen gewöhnlich gegebenen Namen „Pseudo-Menière“ nicht verdienen, weil sie doch ihre Entstehung tatsächlichen, wenn auch nur vorübergehenden Reizungen des Vestibularapparates verdanken. Die Fälle, die uns jetzt auch bei Kriegsnervenosen bisweilen vorkommen, sind viel zu wenig beachtet, aber im Hinblick gerade auf unsere Vorstellungen von der Grundlage des Magenschwindels von großer Wichtigkeit. Ich möchte zwei Fälle hier kurz erwähnen:

Oberleutnant d. R. H., 36 Jahre. Im Frieden bereits „Neurasthener“. Nach 1½ Jahren Fronttätigkeit (dazu schwere häusliche Sorgen) nervös zusammengebrochen. Schlaflosigkeit, psychische Übererregbarkeit, Gefäßkrämpfe der Extremitäten mit Herzpalpitationen, vor allem häufige mäßige Schwindelanfälle (rein horizontal) mit Ohrensausen. In anfallsfreier Zeit fehlen alle manifesten Gleichgewichtsstörungen, Zeigeversuch normal. Gehörorgan und Hörvermögen genauestens geprüft (Dr. Schwertfeger) völlig normal; aber kalorischer Nystagmus

langdauernd und sehr stark schon nach 30 ccm Wasser von 27°. Also eine erhebliche Steigerung der Erregbarkeit des Vestibularapparates.

Der andere Fall, Frau W., die im Anschluß an den Wechsel und seelische Erregungen (Not, Mann im Feld) allgemein nervös wurde, Herzpalpitationen, fliegende Hitze, Schweiß, Zittern usw. bekam, litt auch an starken, ziemlich seltenen Anfällen mit Ohrenklingen und horizontalem Drehschwindel bis zum Hinstürzen und Erbrechen. Auch hier keine objektiven Gleichgewichtsstörungen, aber auch keine Spur von einer Veränderung des normalen kalorischen Nystagmus; Gehörorgan und Gehör hier ebenfalls durchaus normal.

Beide Fälle waren bezüglich ihrer (typischen) Menière-Anfälle ungefähr gleich; bei dem einen (Fall I), der häufige Anfälle hatte, war auch interparoxysmal deutliche vestibulare Übererregbarkeit feststellbar, während bei dem anderen (mit seltenen Anfällen) in anfallsfreier Zeit keine Spur von Übererregbarkeit der Gleichgewichtsorgane (mittels kalorischen Nystagmus) zu finden war.

Es darf dieses verschiedene Verhalten uns diagnostisch nicht irre machen an der Annahme eines rein funktionell bedingten Labyrinthschwindels: denn ebensowenig, wie wir bei anderen paroxysmalen Neurosen z. B. des Herzens und der Gefäße im anfallsfreien Intervall mit Regelmäßigkeit auf die (pharmakodynamischen oder mechanisch prüfbaren) Zeichen der Übererregbarkeit an den betreffenden Organen rechnen dürfen, ebensowenig dürfen wir dies vom Vestibularapparates erwarten. Es ist vielmehr ganz begreiflich, daß in manchen Fällen von „funktionellem Menière“ die Erregbarkeitssteigerung des Vestibularapparates im Intervall mehr oder weniger bald abklingt, in anderen aber sich länger, vielleicht dauernd (solange überhaupt noch Anfälle auftreten) erhält.

Wie steht es nun in dieser Beziehung mit dem — dem „funktionellen Menière“ so nahestehenden — Magenschwindel? Besteht auch bei ihm eine konstant nachweisbare Steigerung des Vestibularistonus? Außer dem Fall I wurden noch 12 Fälle genau auf ihre Vestibularfunktion untersucht. Herrn Geh. Rat Körner danke ich verbindlichst für seine Untersuchungen und Mitteilungen.

Zuerst möchte ich folgendes erwähnen: In keinen dieser 12 und auch der anderen Fälle von schwerem Magenschwindel (die leichten wurden z. T. nicht darauf untersucht) fanden sich im freien Intervall spontane Gleichgewichtsstörungen des Ganges und des Stehens. In keinem Fall war das Romberg'sche Phänomen positiv. Auch der Zeigeversuch fiel in allen Fällen, soweit darauf untersucht wurde, negativ aus.

Spontanen Nystagmus zeigte nur ein Fall.

Die Resultate der Labyrinthprüfungen stelle ich in folgender Tabelle zusammen:

Fall	Spontaner Nystagmus	Kalorischer Nystagmus	
		vom rechten Ohr aus	vom linken Ohr aus
Nr. 929	auf beiden Augen nicht vorhanden	normal auslösbar	normal auslösbar
976	auf beiden Augen schwach vorhanden	stark auslösbar Schwindelgefühl mit Fallen nach rechts	gut auslösbar Schwindelgefühl ohne Fallen nach einer Seite
986	auf beiden Augen nicht vorhanden	schwach, aber deutlich auslösbar	etwas stärker auslösbar Schwindelgefühl mit Gefühl des Fallens nach links
1016	auf beiden Augen nicht vorhanden	schwach auslösbar kurz dauernd	schwach auslösbar kurz dauernd
1021	auf beiden Augen nicht vorhanden	normal auslösbar	normal auslösbar
1106	auf beiden Augen nicht vorhanden	schwach auslösbar	schwach auslösbar
1146	auf beiden Augen nicht vorhanden	sehr schwach auslösbar	sehr schwach auslösbar
1266 I. Unter- suchung	auf beiden Augen nicht vorhanden	nicht auslösbar	mäßig stark und ver- spätet auslösbar
II. Unter- suchung	auf beiden Augen nicht vorhanden	ganz schwach und ver- spätet auslösbar	ganz schwach und ver- spätet auslösbar
43	auf beiden Augen nicht vorhanden	deutlich auslösbar	schwach auslösbar
133	auf beiden Augen nicht vorhanden	mittelstark auslösbar	normal auslösbar
134	auf beiden Augen nicht vorhanden	normal auslösbar	normal auslösbar
71	auf beiden Augen nicht vorhanden	stark auslösbar starker Brechreiz	stark auslösbar vorübergehendes Schwindelgefühl

Die Prüfung auf kalorischen Nystagmus (durch Ausspritzung des äußeren Gehörgangs mit 150 ccm Wasser von 27 Grad C) zeigte nun in diesen 12 Fällen, bei denen die Ohruntersuchung vorher keine krankhaften Veränderungen ergeben hatte, folgendes: Nur in 3 Fällen war das Resultat durchaus normal. In den übrigen 9 Fällen wurden durchweg Werte (bezüglich der Quantität der

Flüssigkeit, auch der Dauer und Stärke des Nystagmus, des subjektiven Schwindels und der Nausea) gefunden, die teils erheblich, teils nur ein wenig von der Norm abweichen. In den meisten Fällen zeigte sich eine mehr oder minder deutliche Abschwächung des kalorischen Nystagmus mit teils verspätetem Einsetzen, teils abnorm kurzer Dauer. In den Fällen von vestibularer Übererregbarkeit, d. i. abnorm stark und früh auftretendem Nystagmus, finden wir auch die übrigen (bisweilen stürmischen) Labyrinth Symptome: gleichzeitigen Schwindel, Gefühl des Fallens nach der dem Nystagmus entsprechenden Seite und Brechreiz.

Es ist vielleicht nicht ganz zufällig, daß die 3 Fälle mit ganz normalem kalorischen Nystagmus anamnestisch keinen systematischen Richtungsschwindel, sondern mehr diffuse, uncharakteristische Gefühle der Unsicherheit angaben.

Zusammenfassend können wir sagen, daß in der großen Mehrzahl der untersuchten Fälle von Magenschwindel zwar keine grobe organische Erkrankung, aber eine funktionelle Umstimmung des Vestibularapparates auch in anfallsfreier Zeit nachweisbar war.

Der Umstand, daß die einen Fälle auf die kalorische Prüfung im freien Intervall mit verminderter, die anderen mit gesteigerter Erregbarkeit antworteten, darf uns nicht Wunder nehmen und kann auch die Wesentlichkeit dieses Befundes für die Pathogenese nicht beeinträchtigen. Analoges finden wir ja auch bei der funktionellen Prüfung anderer Organneurosen, bzw. der Organe, die Sitz der Neurose sind: ich erwähne zum Beispiel nur den Ausfall der pletysmographischen Prüfung der Gefäßfunktion, die ich ¹⁾ bei anfallsweise auftretenden Gefäßneurosen, also gewöhnlichen vasokonstriktischen Neurosen der Peripherie, Raynaud'scher Krankheit u. a. m. ausgeführt habe. Auch hier fand sich in der interparoxysmalen Zeit eine völlige Reaktionslosigkeit der Arterien der Peripherie, trotzdem solche Fälle doch ganz spontan und häufig zur heftigen krampfhaften Gefäßverengung zum mindesten neigen.

Simons ²⁾ dagegen fand, daß derartige Kranke bei häufiger Untersuchung einen Wechsel zwischen guter und mangelhafter pletysmographischer Reaktion zeigen können.

Also ist auch in diesem Vergleichsfall das funktionelle Verhalten des Organs im freien Intervall nicht immer entsprechend der funktionellen

1) Münchener med. Wochenschr. 1907.

2) Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abteil., Suppl. 1910.

Störung, die das Organ im Anfall durchmacht. Wenn wir die Annahme eines veränderten Vestibularistonus als Grundlage für die meisten der ausgesprochenen Fälle berücksichtigen, wird es uns verständlich, daß — wie schon oben ausgeführt — verschiedenartige und -gradige Reize, die den Verdauungsapparat treffen, den so vorbereiteten Effekt des Schwindelanfalls auslösen können. Warum aber besonders die Superacidität und die mit ihr verknüpften Krankheitsformen, wie ja auch unsere Untersuchungen ergeben haben, zum Schwindel disponieren, werde ich am Schluß zu beantworten suchen.

Empfänger dieses (Schwindel auslösenden) heterogenen Reizes sind nun, wie bereits Hitzig annahm, die gastrointestinalen Ausbreitungen des Vagus und Sympathicus. Warum gerade sie so überraschend häufig, wie unsere Untersuchungen zum erstenmal gezeigt haben, Reizungen des Vestibularsapparates hervorrufen und auf welchem Wege, das war bisher durchaus nicht klar. Die von mir zitierten Autoren haben sich gerade über diesen Punkt nicht ausgesprochen und auch der letzte Bearbeiter des Kapitels, M. Rosenfeld¹⁾, bemerkt bezüglich des reflektorischen Bogengangschwindels, daß sowohl die speziellen Vorgänge am Magen, wie der Modus der reflektorischen Übertragung nicht genau bekannt sei.

Eine anatomische Untersuchung von O. Kohnstamm²⁾ birgt nun eine für diese Frage recht bemerkenswerte Feststellung: „Das Solitärbündel enthält alle rezeptorischen Visceralfasern, die in den Vagus eingehen. Seine Faserzahl scheint außerordentlich gering, besonders wenn man sie mit dem sensiblen Trigemini vergleicht, der nur Haut und Schleimhaut versorgt, während das Solitärbündel die sensible Innervation der gesamten Visceralorgane in sich vereinigt, soweit dies nicht von den centripetalen Elementen des Sympathicus geliefert wird. Dieser Unterschied findet seine Erklärung darin, daß den Visceralorganen der Ortsinn abgeht, für welche allein eine strenge Isolierung der Elemente erforderlich ist, und daß ihnen auch nach Lenander der Schmerz- und Temperatursinn fast völlig fehlt. Die Zwecke des Lebens verlangten von den rezeptorischen Visceralfasern nur Reflexauslösungen, für welche in erster Linie der Solitärbündelkern zur Verfügung steht.

Wo graue Massen ohne Vermittlung langer Markfasersysteme direkt zusammenfließen, ist die strenge Isolierung aufgehoben

1) *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk.*, Bd. XI, 1913.

2) *Journ. f. Psychol. u. Neurol.*, Bd. VIII, 1917, S. 201.

und die Möglichkeit einer Irradiation gegeben. So kommt es, daß Vagusreizungen verschiedenster Herkunft aus Lunge, Speiseröhre, Leber äußeren Gehörgang zu Hustenreiz Veranlassung geben können. Ebenso erklärt sich die wechselseitige Association von Schwindel, Übelkeit und Brechreiz bei Vestibularisreizung einerseits, bei Vagusreizung andererseits aus der innigen Nachbarschaft des dreieckigen Vestibulariskerns und des sensiblen Vaguskerne, wie sie in frontaleren Höhen vorhanden ist. Man sieht Markfäserchen vom Vestibularis in den Vaguskerne einstrahlen. Ähnliche Faserbeziehungen bestehen in kaudaleren Höhen zum dorsalen Kern, wodurch die zirkulatorischen Wirkungen des Schwindels und starker Schalleindrücke verständlich werden . . .“.

Die Frage der so überraschend prompten Leitung gastrogener oder sonstwie intestinaler von Organen mit vagaler Versorgung ausgehender Reize auf das Gleichgewichtszentrum ist also durch diese Kohnstamm'schen Befunde aufgeklärt worden: es handelt sich eben um eine Übertragung der auf die Endausbreitung des Vagus im Magen einwirkenden Reize von den beiden Vaguskerne auf die Vestibulariskerne teils durch eine unter besonders günstigen Umständen stattfindende Irradiation, teils durch unmittelbare Leitung auf dem Wege direkter anastomosierender Markfäserchen zwischen beiden Kernen.

Auf Grund dieser Kohnstamm'schen Befunde läge es also am nächsten, die Vestibulariskerne selbst als Orte und Objekte der Reize anzusehen, die visceral entstehend auf diese Weise zu Schwindel führen. Das Labyrinth und seine Versorgung mit vestibularen Nerven wäre damit nicht direkt als gereizt anzusehen. Man hat nun früher geglaubt, daß man den Schwindel, der durch direkte Labyrinthreizung von dem, der durch Reizung der zentralen Anteile der Vestibularisbahn oder der Kerne entsteht, unterscheiden könne: der erstere sei ein echter Drehschwindel, der letztere dagegen ein asystematischer, diffuser Schwindel.

Diese Annahme war von vornherein, wie mir scheint, zu wenig gestützt durch Klinik und Experiment, die ja beide — im Gegensatz zu den häufigen Labyrinthverletzungen — eine viel zu geringe Möglichkeit haben, die klinischen insbesondere subjektiven Schwindelsymptome bei isolierter Erkrankung des Gebiets der Vestibulariskerne festzustellen. Unsere Annahme, daß beim Magenschwindel eine direkte Reizung der Vestibulariskerne stattfindet, läßt sich auch nicht mit der eben genannten Hypothese vereinigen:

denn in unseren Fällen betrug die Zahl der **asystematischen** Schwindelfälle ein Drittel, die der Fälle von **Richtungsschwindel** zwei Drittel. Es erscheint mir gekünstelt, für die letzteren nun eine andere Reizleitung und -landung anzunehmen, als für die ersteren, d. i. für die ersten den nach **Kohnstamm** ja recht plausiblen Weg nicht gelten zu lassen.

Warum die einen Fälle — bei gleichartiger Reizung — nun mit systematischem, die anderen mit asystematischem Schwindel reagieren, vermag ich allerdings nicht zu entscheiden. Doch dürfte gerade hier der oben schon erörterte verschiedengradige Tonus des Vestibularnerven im Labyrinth die entscheidende Rolle spielen; auch die verschiedengradige Intensität des Reizes könnte vielleicht zu einen verschiedenartigen Effekt führen.

Schon bei unserm ersten Fall vermutete ich nun neben dieser nun auch anatomisch geklärten Reizung und gesteigerten Reizbarkeit des Zentrums, d. i. des Vestibularapparates, ein **abnorm leichtes Ansprechen**, eine **Erregbarkeits- und Tonussteigerung** des Reizempfängers, des **N. vagus** als weitere Ursache bzw. als weiteres disponierendes Moment des **Magenschwindels**.

Es würde diese Annahme auch erklären, warum durchaus nicht alle (auch noch so schmerzhaft) Reize, wie z. B. das **Carcinom des Magens** bei älteren Leuten, schmerzhaft perigastritische Prozesse usw., mit einiger Regelmäßigkeit Schwindel (vor allem **Richtungsschwindel**) auslösen. Wir könnten uns vorstellen, daß bei diesen Individuen die Erregbarkeit der rezeptorischen visceralen Vagusfasern eben nicht besonders verändert, jedenfalls nicht in dem Maße gesteigert ist, wie bei gewissen anderen Individuen und Konstitutionsarten, bei denen wir (auf Grund gründlicher Prüfungen) einen gesteigerten **Vagustonus**, also eine besonders erhöhte Erregbarkeit und Leitfähigkeit des **Vagus** annehmen. Solche **Vagotoniker** sind aber, wie schon bemerkt, in erster Linie die **Superaciden**. Ihre Höchstbeteiligung unter den **Magenschwindelpatienten** ist darum kein Zufall, sondern der Ausdruck einer in ihrer Konstitution wurzelnden speziellen Krankheits- bzw. Störungsbereitschaft. Wir wissen durch die bekannten Untersuchungen von **Eppinger u. Heß**¹⁾, **Falta u. a.**, daß die **Vagotonischen** neben manchen anderen motorischen und sekretorischen Anomalien des

1) Die Vagotonie, Berlin, Hirschwald 1910 und Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 67 u. 68.

Verdauungsapparates auch überaus häufig an Superacidität und Supersekretion des Magensaftes leiden. Nach den Untersuchungen von Rößle¹⁾ und G. v. Bergmann²⁾ und seinen Schülern Westphal³⁾ und Katsch⁴⁾ dürfen wir ferner annehmen, daß auch bei der Entstehung des *Ulcus pepticum* sowohl des Magens als auch des Zwölffingerdarms neurotonische Momente mitspielen in Gestalt von Krampfständen der Muskulatur, die durch Abklemmung der Gefäße zur lokalen Ischämie, zur Erosion und endlich zum Geschwür führen.

Man darf also auch für die Ulcuskranken, deren häufig hervorstechende neuropathische und asthenische Beschaffenheit seit Leube's⁴⁾ Veröffentlichungen uns allen ja bekannt ist, im allgemeinen eine Steigerung des Vagustonus annehmen.

Der ursächliche Zusammenhang zwischen Superacidität und *Ulcus* und dem Auftreten des Magenschwindels, einem Syndrom, dessen Häufigkeit sich ja aus der Literatur und meinen Untersuchungen zur Genüge ergibt, ist also auch in der primären Vagotonie und der sekundären in *circulo vitiosi* statthabenden weiteren Reizsteigerung durch das *Ulcus* [Westphal] zu erblicken.

(Ich möchte dabei auf die Diskussion des Begriffs der Vagotonie, der, pharmakologisch-experimentell gewonnen, ja bekanntlich bei der klinischen Prüfung nicht selten versagt hat und eingeschränkt werden mußte, an dieser Stelle nicht eingehen, muß aber bemerken, daß mir die klinischen Stigmata [motorische und sekretorische Anomalien meist spastischer bzw. supersekretorischer Art im Gebiet der Brust- und Baueingeweide und der Vasomotoren] den vagotonischen Komplex doch noch recht treffend zusammenzuhalten scheinen).

Zusammenfassend möchte ich, wie folgt, schließen:

Der reflektorische Schwindel ist keine seltene, sondern recht häufige Begleiterscheinung meist schmerzhafter Magenleiden, am häufigsten der Superacidität und der Magen- bzw. Duodenalgeschwüre, deren primäre Vagotonie zum Schwindel disponierend wirkt.

Empfänger der verschiedenartigen zum reflek-

1) Mitt. a. d. Grenzgeb. d. inn. Med. u. Chir., Bd. 25.

2) Münchener med. Wochenschr. 1913, H. 4, u. Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 51.

3) Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 114, S. 327 u. f. und Mitt. a. d. Grenzgeb. 1913, Bd. 26, H. 3.

4) Diagnostik, 4. Aufl.

torischen Schwindel führenden Reize sind die visceralen Vagusendigungen, die sie zu den Vaguskernen und von hier teils durch Irradiation teils durch Faser-Verbindung auf die Vestibulariskerne übertragen, die alsdann mit Schwindel verschiedener Intensität und Art (systematisch häufiger, als asystematisch) antworten.

Der Magenschwindel wird um so eher auftreten, wenn das zentrale Gleichgewichtsorgan sich, wie unsere funktionellen Untersuchungen zeigen, in einem anormalen, also jedenfalls labilen Zustand befindet.

Eine Steigerung der Erregbarkeit des autonomen Systems, die wir bei den genannten Kategorien meist nachweisen können, erhöht die Bereitschaft zum reflektorischen Schwindel durch direkte Begünstigung der Reizbahnung.

Umstimmung des Vestibularistonus und Vagotonie stellen somit die — meist konstitutionellen — disponierenden Faktoren, der verschiedenartige gastrogene Reiz das auslösende Moment für die Entstehung des Magenschwindels dar.

Aus der I. deutschen medizinischen Klinik in Prag
(Vorstand Prof. R. Schmidt).

Beitrag zur Kenntnis der Dissoziation des Herzschlages.

Von

Dr. Egon Weiser,

Assistent der Klinik.

(Mit 6 Kurven.)

Die endgültige Feststellung des Mechanismus, nach dem die einzelnen Herzabschnitte in Erregung geraten, bot die Möglichkeit, planmäßig in die verwirrende Fülle der Herzunregelmäßigkeiten Ordnung zu bringen, Gleichartiges zusammenzufassen und von Ungleichartigem womöglich abzugrenzen. Wenn auch diese Feststellung eines dominierenden Mechanismus bisher nur in großen Zügen gelungen ist, so ist dennoch ein Prinzip geschaffen, das der klinischen Beobachtung, dem experimentellen Versuche, der anatomischen Untersuchung weitergehende Forschung ermöglicht. Das Gebiet der Extrasystolie, die Erscheinungen der Reizleitungsstörungen sind klarer geworden. Wir haben als seltenere Erscheinung die Dissoziation zwischen Sinus und Vorhof und als häufigeres Vorkommnis die Dissoziation zwischen Vorkammer und Kammer bei Unterbrechung der Reizleitung in His'schen Bündel kennen gelernt; ebenso gelang es, Interferenzerscheinungen, wie sie bei gleichzeitiger Tätigkeit zweier reizbildender Zentren, zwischen denen keine Leitungsunterbrechung besteht, entstehen, dem Verständnis näher zu rücken: hierher gehören jene seltenen Fälle, die ein Ineinandergreifen der Automatie des Sinusknotens und jener des Tawaraknotens aufweisen; ja, es sind bereits Fälle bekannt und beschrieben worden, die eine Längsdissoziation in der Reizleitung in überzeugender Weise veranschaulichen. W e n c k e b a c h's, H e r i n g's und anderer Verdienst um die letztgenannte Erscheinungsform ist bekannt. Bisher sind den klinischen und experimentellen Ergebnissen gegenüber anatomische Untersuchungen im Rück-

stand geblieben: denn diesbezügliches Substrat für klinisch und experimentell bekannt gewordene Dissoziation in der Tätigkeit beider Vorhöfe und für die Kenntnis einer direkten Reizleitung zwischen dem Sinusknoten und dem Tawaraknoten ist bisher in ausreichendem Maße nicht beigebracht worden. Es soll hier der Versuch unternommen werden, einen weiteren klinischen Beitrag zur Kenntnis der letztgenannten Erscheinungen zu liefern.

Franz K., 47 Jahre alt, von Beruf Typograph. Litt im Jahre 1895 im Anschluß an eine Erkältung durch 3 Wochen an rheumatischen Schmerzen in Schulter-, Hüft- und Fußgelenk, ohne daß Schwellungen aufgetreten wären. Seit 1908 öfters Stechen in der Herzgegend, verminderte Leistungsfähigkeit. Im Januar 1913 entwickelten sich ziemlich rasch Insufficienzerscheinungen des Herzens: es traten Atemnot, Herzklopfen und Schwindelanfälle auf. Bettruhe brachte nicht die erhoffte Heilung; nach anfänglicher Besserung nahmen die Beschwerden in der folgenden Zeit zu. Im Sommer 1913 Schwellung des rechten Sprunggelenkes durch einige Wochen. Anamnestisch zu erhebende Schädigungssumme (R. Schmidt, Medizinische Klinik 1915) an Infektionskrankheiten, sowie an endogenen oder exogenen Noxen ergab nur den beschriebenen Rheumatismus. Kam im März 1914 zum ersten Male zur Aufnahme. Es bestanden Atemnot, Cyanose, kleiner, arhythmischer Puls, mäßige Dehnung des Herzens, systolische Geräusche über dem ganzen Herzen, schmerzhaft ziemlich starke Schwellung der Leber. Eine Digitaliskur in der Form von zwei Digitoxintabletten à 0,003 g täglich brachte unter deutlicher Steigerung der Diurese und auffallender Pulsverlangsamung Besserung. Wurde nach dreiwöchentlichem Aufenthalte in der Anstalt entlassen.

Nach Verschlimmerung des Zustandes neuerliche Aufnahme im September 1914. Patient bietet das Bild eines schwerleidenden Menschen, sitzt aufgerichtet im Bette, holt nur mühsam Atem. Puls sehr unregelmäßig, von niedriger Spannung und erhöhter Frequenz. Blässe, Cyanose, subikterisches Kolorit. Pleuritische Adhäsionen beiderseits, Dämpfung über der linken Spitze, daselbst zeitweises feuchtes Rasseln zu hören. Herz beträchtlich vergrößert, über allen Ostien schabende systolische und diastolische Geräusche zu hören. Es erübrigt sich, eine genauere klinische Diagnose beizubringen, da ein ausführlicher Sektionsbefund vorliegt.

Eine zweimal wiederholte Digitaliskur war gegenüber der fortschreitenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes gänzlich machtlos. Am 12. November 1914 Exitus letalis.

Auszug aus dem Sektionsbefund (patholog.-anatom. Institut Prof. A. Ghon): Schwielige kavernöse Tuberkulose, sowie schiefrige Induration beider Oberlappen, adhäsive Pleuritis beiderseits, adhäsive Pleuroperikarditis, ausgebreitete käsige Tuberkulose der thorakalen Lymphdrüsen usw. Hochgradige Stenose des linken venösen Ostiums mit Insufficienz der Klappen, mäßige Stenose des rechten venösen Ostiums mit Insufficienz der Klappen. Chronische Endokarditis, Atrophie des linken Ventrikels, mäßige exzentrische Hypertrophie und Dilatation des linken Vorhofs,

Hypertrophie und hochgradige Dilatation des rechten Vorhofs; ausgedehnte Sehnenflecke über dem rechten Herzen, besonders über dem rechten Vorhof. Stauung in den inneren Organen.

Die Autopsie ergab also u. a. eine schwere Schädigung des rechten Vorhofs.

Im Verlauf der zweiten Digitaliskur war der Puls regelmäßig geworden; in den letzten Tagen der Kur wurden die ersten Elektrokardiogramme aufgenommen. In allen 3 Ableitungen (Abb. 1 a, b, c)

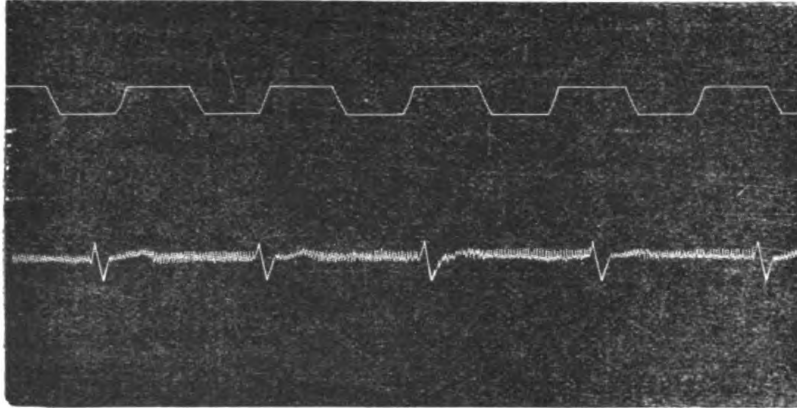


Fig. 1 a.

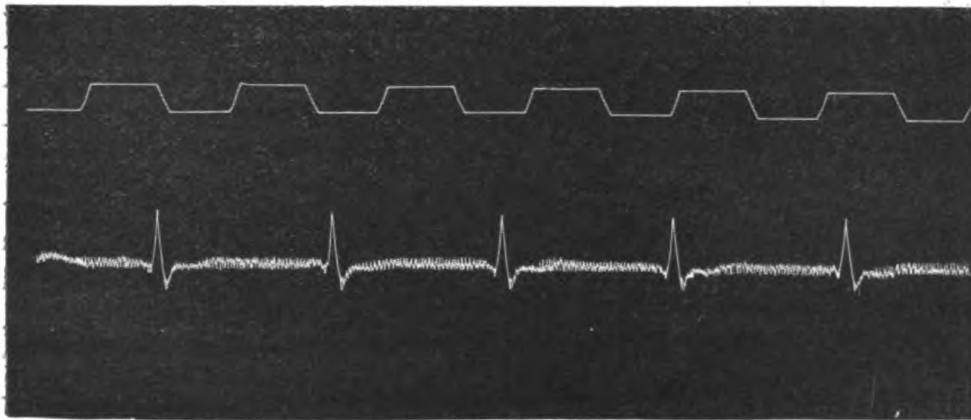


Fig. 1 b.

zeigte sich eine vollkommen regelmäßige Ventrikelschlagfolge. In Abl. 1 ist R sehr niedrig, S tief, T annähernd normal, nur etwas flach. In Abl. 2 ist eine Q-Zacke zu sehen, R ist wesentlich höher, S etwas tiefer, T etwas höher als in 1. In Abl. 3 ist Q wie in 2, R etwas höher, S etwas niedriger; T zeigt eine leichte vorangehende negative und darauffolgende positive Phase. Da das Herz nicht verlagert war, so kann dieser Befund im Sinne einer Hypertrophie des rechten Herzens verwertet werden, wenn man nicht

etwa eine Drehung des Herzens als Ursache des Befundes ansehen will. In keiner der drei Ableitungen ist eine Spur einer Vorhofstätigkeit zu sehen. Aus diesem Grunde wurden noch mehrmals Elektrokardiogramme aufgenommen, aber immer mit negativem Ergebnisse; das elektrische Äquivalent der Vorhofstätigkeit fehlte ständig. Es ließ sich also kein Zeichen dafür auffinden, daß der

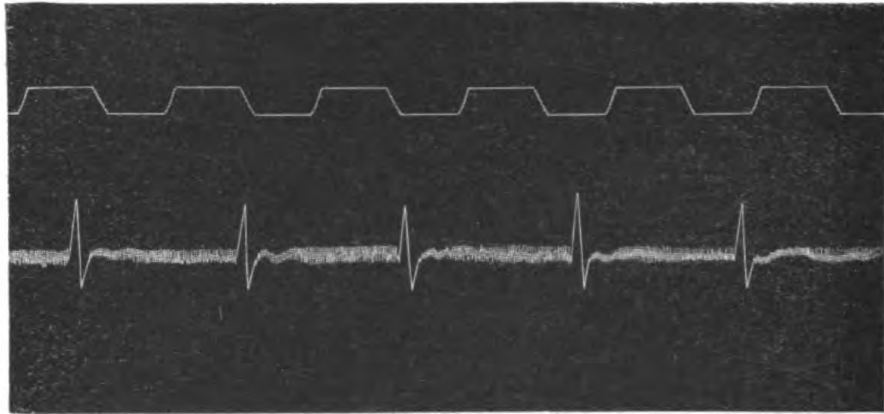


Fig. 1c.

normale Sinusreiz zum Vorhof übergeleitet worden wäre. Ebenso ist es unwahrscheinlich, daß ein außerhalb des Sinusknotens etwa in der Mitte der Vorhofsmuskulatur liegender Punkt als automatischer Reizbildner zu einer in allen drei Ableitungen isoelektrischen Kurve geführt hätte; überdies scheint als Ergebnis experimenteller Forschung die Reizbildung nach Ausschaltung des Sinusknotens direkt an die Umgebung des Tawaraknotens überzugehen. Bei Annahme atrioventrikulärer Schlagfolge könnte die in Ableitung 2 und 3 als Q bezeichnete Zacke als invertiertes und an R herangerücktes P aufgefaßt werden. Es zeigte sich aber, daß, als später Vorhofflimmern eingetreten war, diese Zacke in unveränderter Weise die für Q charakteristische Stelle einnahm.

Die Frequenz der Ventrikeltätigkeit schwankte meist um 100 Schläge in der Minute; in den Morgenstunden sank sie auf 85–90 Schläge herab, hob sich im Laufe des Tages auf die vorbezeichnete Höhe. Es erwies sich, daß starke Frequenzschwankungen möglich waren: bei tiefer Atmung zeigte sich eine ausgesprochene respiratorische Arrhythmie, schon bei leichten Bewegungen schnellte die Pulszahl auf 130–150 Schläge empor und sank nur allmählich auf die frühere Höhe zurück. Druck auf den rechten Vagus führte zu deutlicher Pulsverlangsamung, Druck auf den

linken Vagus war ohne sichtbaren Erfolg. Während eines kurzen interkurrierenden eintägigen Fieberanfalles stieg ebenfalls die Frequenz deutlich an. Atropininjektion (1 mg) vermehrte die Schlagzahlen um 25–30 Schläge bis auf 130 Schläge.

Dieses hier beschriebene Bild zeigt sich unverändert vom 19.–21. Oktober; dagegen bot die Aufnahme vom 22. Oktober ein wesentlich verändertes Bild. Zwar stehen die Ventrikelkomplexe nach wie vor in regelmäßigen Abständen; Q ist in Ableitung 2 und 3 deutlich zu sehen, R und S zeigen dieselben Veränderungen und Größenverhältnisse in den verschiedenen Ableitungen wie vordem; dagegen ist die T-Zacke überall ungleich, ihr Aussehen verändert sich von Schlag zu Schlag, ist zeitweise kaum sichtbar, zeitweise hoch, dabei deutlich deformiert. Außerdem wird die Strecke zwischen den einzelnen R-Zacken durch eine unregelmäßige, ständig in ihrem Aussehen wechselnde Wellenlinie dargestellt. Letztbeschriebene Erscheinung war am besten in Ableitung 2 und 3 zu sehen. Wie vordem ist nirgends eine P-Zacke zu sehen. Frequenz während der Aufnahme 106–110 Schläge (Abb. 2a).

Wir haben hier das Bild feinschlägigen Vorhofflimmerns vor uns, bei vollkommen regelmäßiger, wesentlich beschleunigter Ventrikeltätigkeit. Die Frequenz derselben war ebenso wie früher verschiedenen Einflüssen gleich zugänglich: 1. für Bewegung, 2. rechtsseitigen Vagusdruck, 3. tiefe Atmung und 4. Atropin. In den Morgenstunden wie früher relativ langsamere Schlagfolge, erst gegen Mittag rascher werdend; auch genügte bloßes Aufsetzen im Bette, um beträchtliche, nur langsam zurückgehende Tachykardie auszulösen. Während des Atropinversuches trat zu Beginn der Wirkung die seinerzeit von Kaufmann und Donath sowie Wenckebach beschriebene inverse Atropinreaktion ein.

In den folgenden Tagen ging das feinschlägige Flimmern in eine mehr grobschlägige Form über. Die Ventrikel schlugen weiterhin in etwas langsamerem, regelmäßigem Rhythmus (80–85 Schläge) (Abb. 2b). Eine neuerliche Veränderung zeigte der 30. Oktober. Das Flimmern war weiterhin grobschlägiger geworden, ging aber oft für kurze Zeit in eine feinschlägige Form über (natürlich bietet die Ableitung von den Gliedmaßen keine so sichere Beurteilung dieses Umstandes, wie sie das Differentialelektrokardiogramm im Tierexperiment ermöglicht). Die Ventrikelfrequenz war weiterhin gesunken und betrug 66–78 Schläge in der Minute. Die regelmäßige Schlagfolge war geschwunden und hatte jenem Rhythmus Platz gemacht, der gewöhnlich mit Vorhofflimmern verbunden

ist, nämlich der *Arhythmia perpetua*. So betragen die Intervalle (Abb. 3) bei einer Frequenz von 72 Schlägen, in Millimetern, wobei 45 mm 1 Sekunde darstellen: 41, 35, 36, 42,5, 32,5, 44, 38,5. Be-

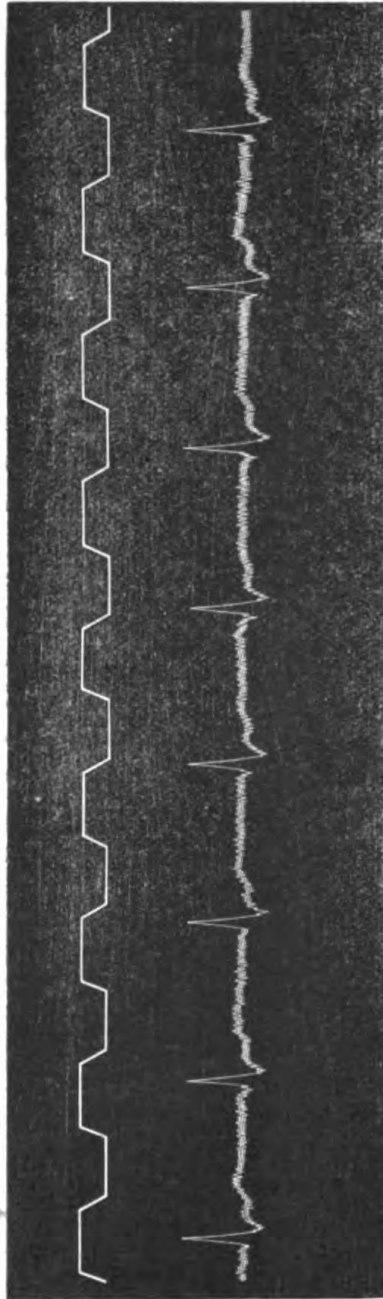


Fig. 2 a.

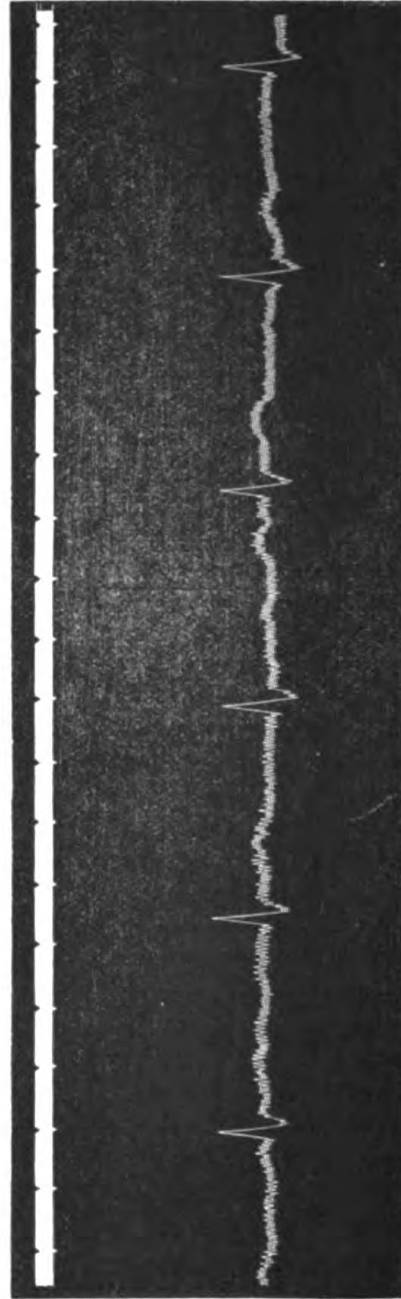


Fig. 2 b.

ziehungen zwischen den einzelnen Pulsperioden waren nicht mehr festzustellen, es war vollkommene Irregularität eingetreten. Zu anderen Zeiten und oft in ziemlich rascher Aufeinanderfolge war die Unregelmäßigkeit nicht derart scharf ausgeprägt. So betrogen

die Intervalle in zwei hintereinander aufgenommenen Kurven: 40, 39,5, 39, 36, 38,5, 38,5, 33 und 41, 39, 40, 39, 39, 34,5, 31,5. Es schoben sich also kürzere Reihen von großer Regelmäßigkeit in das Pulsbild der *Arhythmia perpetua* ein. Diese Reihenbildungen waren nur bei einer Frequenz von unter 70 Schlägen in der Minute zu finden; stieg die Frequenz an, sei es durch Bewegung oder auch spontan, so waren die regelmäßigen Reihen verschwunden.

Wiederholte Versuche, die Venenpulsationen am Halse phlebographisch aufzunehmen, scheiterten an der beträchtlichen Unruhe des Kranken. Zur Zeit, da im Elektrokardiogramm nur regelmäßige Ventrikelkomplexe zu sehen waren, fehlten am Halse die etwaigen Pfropfungswellen entsprechenden raschen und deutlichen Venenpulsationen, wie wir sie für gleichzeitige artrio-ventriculäre Schlagfolge postulieren müßten; es war nur ein allmählich systolisches Anschwellen der Venen und ein rascheres Kollabieren derselben sichtbar, wie es bei Stauung im rechten Herzen häufig zu sehen ist.

Vorhofflimmern in Verbindung mit regelmäßigem Pulse ist bereits zur Genüge bekannt. So kann es in Verbindung mit echtem Herzblock vorkommen. Die Ventrikelfrequenz ist dabei gewöhnlich langsam, beträgt 30—40 Schläge in der Minute; da aber bekanntlich die Digi-

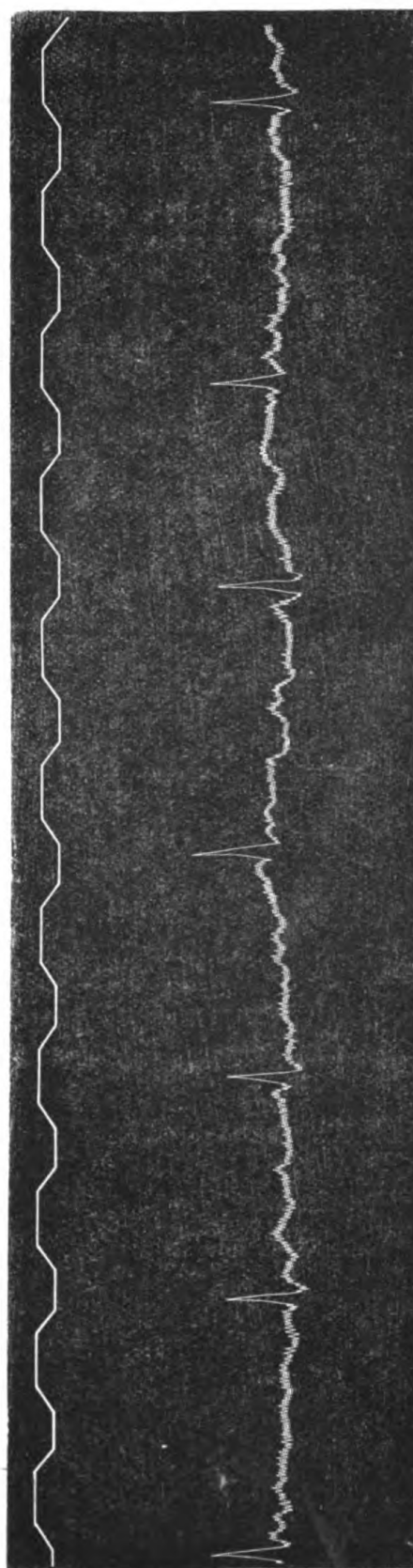


Fig. 3.

talis die Automatie des Herzmuskels steigert, so sind bereits wesentlich höhere Frequenzen beobachtet worden; gewöhnlich war in solchen Fällen der Block während und infolge der Digitalisdarreichung eingetreten. Die mir aus der Literatur bekannt gewordene höchste Frequenz fand sich samt beigefügter Kurve bei Lewis (9, 10): es bestand bei einer derartigen Ventrikelautomatie die ganz außergewöhnlich hohe Frequenz von 90 Schlägen in der Minute. Da aber bei dieser vollkommenen Unterbrechung der Reizleitung im His'schen Bündel gleichzeitig die nervöse Beeinflußbarkeit der Ventrikeltätigkeit ausgeschaltet ist, so kann ein derartiger Mechanismus zur Erklärung der regelmäßigen Ventrikelschlagfolge während des Bestandes von Vorhofflimmern im vorliegenden Falle nicht herangezogen werden, da ständig eine deutliche Einflußnahme verschiedener Faktoren auf die Ventrikelfrequenz nachweisbar war. Überdies würde die Höhe der hierbei erzielten Frequenzen dagegen sprechen.

Andererseits gelingt es häufig, während einer Digitalisbehandlung eine ziemlich regelmäßige Schlagfolge nach Arhythmia perpetua zu erzielen; die Herabsetzung der Ansprechbarkeit der Ventrikelmuskulatur sowie des Überleitungsbündels für minimale Flimmerreize wird direkt auf die Wirkung der Digitalis bezogen (Gerhardt (6), Rihl (14) u. a.). Diese Eurythmie ist bradycardisch und erreicht selten eine Frequenz von 60 Schlägen in der Minute. Auch geht diese Eurythmie bei Pulsbeschleunigung infolge Anstrengung oder während einer Atropininjektion wieder in vollkommene Unregelmäßigkeit über. Es sind also die Eigenschaften dieser Pulsform von denen unseres Beispiels vollkommen verschieden.

Es bleiben also als Ausgangspunkt für die regelmäßige Schlagfolge während des Flimmerns der Sinusknoten oder der Tawaraknoten übrig. Wie wir gesehen haben, verhielt sich die Schlagfolge des Herzens zur Zeit des Vorhofflimmerns gleich der zur Zeit, da sich von einer Vorhofstätigkeit im Elektrokardiogramm nichts nachweisen ließ. Die gleiche Frequenz, die gleichen spontanen Schwankungen, dieselbe Ansprechbarkeit gegenüber Reizen wie Vagusdruck, Atropin, Anstrengung und tiefe Atmung lassen die Annahme durchaus berechtigt erscheinen, daß sich der Ausgangspunkt für die Ventrikelschläge währenddessen nicht geändert hatte.

Wir haben zwischen normalen und pathologischen, extrasystolischen Schlägen zu unterscheiden. Bekanntlich bildet das Zentrum

mit der höchsten Frequenz den Schrittmacher für das Herz; je nach der Zahl der Reize ist der Sinusknoten, der Tawaraknoten oder ein drittes noch weiter gegen die Ventrikel zu gelegenes Zentrum, bei extrasystolischer Reihenbildung vielleicht jeder beliebige Punkt im spezifischen Gewebe oder in der kontraktile Substanz zur führenden Reizbildung befähigt. Trotz der sicherlich vorkommenden fließenden Übergänge sind die Eigentümlichkeiten der automatischen und homogenetischen sowie der extrasystolischen und heterogenetischen Reize bereits hinlänglich bekannt; jedenfalls genügend um im vorliegenden Falle die Natur des Herzrhythmus als physiologisch oder homogenetisch erkennen zu können.

I. Atrioventrikuläre Automatie. Für das Hervortreten derselben kommen zwei Momente in Betracht: eine Insuffizienz des Sinusknotens oder eine Steigerung der automatischen Fähigkeit des Tawaraknotens. Für beide Möglichkeiten gibt die Literatur hinlänglich Beispiele. Lewis (9,10) bildet in seinen beiden Schriften mehrere Fälle von atrioventrikulärer Schlagfolge ab. Neben Beispielen für anfallsweises Auftreten von nodalen Paroxysmen, deren heterogenetischer Ursprung durch die Art ihres Entstehens, durch vorhergehende und nachfolgende Extrasystolen vom selben Ausgangspunkte hinreichend charakterisiert ist, gelangen 3 Beispiele für nodalen Rhythmus zur Darstellung; im ersten löst bei einer Frequenz von 50 Schlägen in der Minute der Tawaraknoten den Sinusknoten allmählich ab, so daß es zur zeitweiligen Interferenz kommt; im zweiten besteht nodaler Rhythmus, Frequenz 48 bei fehlender Vorhofzacke; anscheinend ist es hier zur Superposition von P und R gekommen. Im dritten Falle wird die normale Reizbildung nach einer Extrasystole vom Tawaraknoten abgelöst, Frequenz vor und nach Änderung des Rhythmus 63. Angaben über Beeinflußbarkeit des nodalen Rhythmus fehlen. Hoffmann (8) bringt in seinem zusammenfassenden Werke nur Beispiele von anfallsweisem, paroxysmalem, nodalem Rhythmus, sonst nur vereinzelte automatische Schläge in einem Falle hochgradiger Sinusbradykardie. Belsky (2) beschreibt sieben derartige Fälle bei akuten Infektionen. In sechs Fällen trat infolge Versagens des Sinusknotens unter weiterer Verlangsamung atrioventrikuläre Automatie in kürzeren oder längeren Reihen ein, die bei Erholung der normalen Reizursprungsstelle wieder zurückging; durch Druck auf den Vagus konnte latente a.-v. Automatie zum Vorschein gebracht werden, durch Atropin kam es zu einem Umschlag in den Sinusrhythmus. Die Schlagzahl der a.-v. Automatie war nicht zu beeinflussen:

jedwede Frequenzzunahme herbeiführende Einwirkung führte zu normalem Reizablauf. Frequenzen zwischen 40 und 80. Im 7. Fall bestand inverser Typus; a.-v. Automatie — Frequenz 72 — ging nach Vagusdruck in Sinusrhythmus über; bei Bewegung wurde dieser wieder in jenen rückverwandelt. Der Sinusknoten war hier den Ansprüchen an raschere Schlagfolge nicht gewachsen. Zusammenfassende Erklärung für sämtliche Fälle: erhöhter Vagustonus und Sinusschwäche. Nachdem Rihl (13) bereits extrasystolische Formen beschrieben hatte, berichtete er von zwei hierher gehörenden Fällen: während hochgradiger totaler Bradykardie schoben sich in den normalen Rhythmus kürzere oder längere Reihen von Schlägen, die ihren Ausgangspunkt im Tawaraknoten hatten; der Wechsel erfolgte meist sprunghaft, Frequenzen 40 und 30 Schläge in der Minute. Als Ursache wird hochgradige Steigerung des Vagustonus angegeben. Außer geringfügiger Frequenzsenkung durch Vagusreizung a.-v. Automatie nicht beeinflussbar. Weil (18) beschreibt zwei Fälle, die anscheinend extrasystolischer Natur sind; im ersten Verlangsamung durch Vagusdruck, Frequenz 100, im zweiten Frequenz 135, bei normaler Schlagfolge etwas langsamer; Rhythmus nicht beeinflussbar. Auf seinen 3. Fall soll später zurückgegriffen werden. Fahrenkamp (3) bildet die Kurven von einem Falle ab, der nach Digitalisdarreichung nodalen Rhythmus zeigte; Frequenz unter 60, kompliziert durch Bigeminie infolge spätfällender Vorhofextrasystolen. Frey (4) beschreibt einen Fall, in welchen langsame Sinusschlagfolge (50 — 40 Schläge) unter weitergehender Verlangsamung a.-v. Automatie Platz machte. Die Frequenz des nodalen Rhythmus, der genau untersucht wurde, war nicht steigerungsfähig. Tiefe Atmung bringt entsprechend der respiratorischen Arrhythmie regelmäßiges Aufeinanderfolgen rascherer vom Sinus- und langsamerer vom Tawaraknoten ausgehender Schläge. Vagusdruck, Atropin, Adrenalin sind ebenfalls ohne Effekt auf die Frequenz des nodalen Rhythmus. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Frequenz für nodalen automatischen Rhythmus zwischen 30 und 80 Schlägen schwankt, sie ist bis auf geringe Ausnahmen (Fall Rihl) nicht zu beeinflussen, jeder entsprechende Versuch war erfolglos oder führte zur Rückkehr des normalen Reizablaufes.

Zu diesem Ergebnis steht im vollen Gegensatze ein von White (20) (Boston) erbobener Befund. (Leider stand die Originalarbeit nicht zu Verfügung, so daß nur ein kurzes Referat im Zentralblatt für Herzkrankheiten 1914 verwendet werden konnte.)

Nach Vorhoffimmern hatte sich dauernd nach dessen Rückgange a.-v. Schlagfolge etabliert; sie war durch Anstrengung, tiefe Atmung, Vagusdruck, Atropin zu beeinflussen. Da jedweder Versuch, normalen Rhythmus wiederherzustellen, vergeblich war, wurde Zerstörung des Sinusknotens angenommen. Infolgedessen war in diesem Falle der Einfluß verschiedener Faktoren auf die Frequenz des nodalen Rhythmus nachweisbar, während in allen vorher erwähnten Fällen bei nur temporärer Ausschaltung des Sinusknotens verschiedenartig nervöse Beeinflussung zu Interferenzerscheinungen und zu Überwiegen des Sinusknotens wegen dessen leichter Ansprechbarkeit gegenüber Vagus- und Acceleransreizen führte.

Ausführliche experimentelle Untersuchungen liegen u. a. von Hering (7), Rothberger und Wintersberg (16), sowie von Ganter (5) und Zahn vor. Hering rief a.-v. Automatie durch Verschorfung des Sinusknotens hervor; ebenso kann durch Förderung der Reizbildung im sekundären Zentrum (Acceleransreizung) das primäre Zentrum ausgeschaltet werden; ebenso gelingt dies durch Hemmung des Sinusknotens (durch Reizung des Vagus) oder durch Unterbrechung der Leitung zwischen Sinus und Vorhof. Rothberger und Winterberg erzielten a.-v. Automatie durch Acceleransreizung nach Vagusausschaltung, wobei der Tawaraknoten den Sinusknoten allmählich ablöste. Wohl rief hierbei die Acceleransreizung eine Pulsbeschleunigung während des Auftretens der a.-v. Automatie hervor, doch erreichten diese Frequenzsteigerungen nie die vor den Versuchen gefundenen Zahlen. In ihren Versuchen benützten Ganter und Zahn Wärme und Kälte als Mittel der Förderung und Hemmung. Je nach Anwendung von Kälte- und Wärme-Reizen waren Sinus- oder Tawaraknoten der Schrittmacher; trotz Förderung durch Wärme brachte es der Tawaraknoten nie zu jenen Frequenzen, die der Sinusknoten schon normalerweise produzierte. Die Versuche von Lewis (11) ergaben im wesentlichen dieselben Resultate. Allen experimentellen Versuchen war gemeinsam, daß nur durch besondere Eingriffe der Sinusknoten zur Aufgabe der Reizbildung gebracht werden konnte, im allgemeinen der Vagus mehr den Tawaraknoten als den Sinusknoten hemmte, während Acceleransreizung eine Förderung im umgekehrten Sinne hervorrief. Unter besonderen Verhältnissen förderten und hemmten rechter Accelerans und Vagus mehr den Sinusknoten, linker Accelerans und Vagus mehr den Tawaraknoten. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß deutliche nervöse oder thermische Beeinflussung des Tawaraknotens nur nach mehr oder

weniger vollständiger Ausschaltung des Sinusknotens möglich ist. Im Einklang zu diesem experimentellen Ergebnisse steht die früher erwähnte Beobachtung von White.

Wenn in unserem Falle der Tawaraknoten der Schrittmacher für die Herzkammern war, so müssen folgende Umstände diesen Mechanismus ermöglicht haben: Der Sinusknoten war anscheinend vollkommen zerstört, denn es fehlten vor Auftreten des Flimmerns jene Interferenzerscheinungen, zu welchen eine wenn auch hypodynamie Tätigkeit des Sinusknotens hätte Veranlassung geben müssen: Erscheinungen, wie sie durch gleichzeitige Tätigkeit zweier reizbildenden Zentren zutage treten müßten, in klinischer Beobachtung und im Experiment bereits bekannt geworden sind. Gerade die deutliche Beeinflußbarkeit der Frequenz wie sie früher geschildert worden, hätte zu einer Ablösung des Schrittmachers führen müssen. Es liegt also hier eine weit reichende Analogie mit dem Falle von White vor. Weiterhin müssen wir einen Block zwischen Vorhofmuskulatur und Tawaraknoten annehmen. Die Initialgruppen waren vor und nach dem Eintreten des Flimmerns in ihrem Aussehen gleich und es ist kein Anhaltspunkt dafür aufzufinden, um eine synchrone Aktion von Vorhof und Kammer vor dem Eintreten des Flimmerns aus einer etwaigen Veränderung der Initialgruppen zu erklären. Wenn auch die R-Zacke vor dem Flimmern zeitweise niedriger war, als gleich nach dem Eintritt des Flimmerns, so können wir trotzdem auch weiterhin ein ständiges und oft recht beträchtliches Schwanken in der Höhe der R-Zacken finden. Auch das Fehlen einer Pfortungswelle im Venenpulse, die durch gleichzeitige Aktion von Vorhof und Kammer entstehen müßte, läßt sich nur dadurch erklären, daß der Reiz vom Tawaraknoten den Weg zum Vorhof nicht finden konnte. Dieses letztere Argument, nämlich das Fehlen einer Pfortungswelle infolge Blockierung, bedarf übrigens einer gewissen Einschränkung, da der Vorhof, wie die Autopsie ergab, durch die außerordentliche Dehnung seiner Wände in seiner Tätigkeit mehr oder weniger beeinträchtigt gewesen sein muß. Man kann sich daher sehr wohl vorstellen, daß der Reiz vom Tawaraknoten ausgehend den Vorhof erreicht hätte, aber wegen der mechanischen Behinderung des Vorhofes keine in der Venenfüllung erkennbare Kontraktion ausgelöst hätte. Das ständig gleichartige Bild im Elektrokardiogramm wäre also der sicherste Beweis für eine Blockierung der Reizleitung zwischen Tawaraknoten und Vorhofmuskulatur bei a.-v. Schlagfolge. Das allmähliche Herabgehen der Frequenz könnte als fort-

schreitende Degeneration der Fähigkeit zur Reizbildung im Tawaraknoten angesehen werden. Schließlich trat jener Moment ein, in welchem das Bündel für die Flimmerreize durchgängig wurde, die Reizbildung an der a.-v. Grenze erlosch und Arrhythmia perpetua in der Kammertätigkeit eintrat. Merkwürdig bleibt immerhin die anfänglich sehr hohe Frequenz, wie sie bei a.-v. Automatie ganz ungewöhnlich wäre; kam es doch nach Atropininjektion zu einer Steigerung der Frequenz von 100—106 Schlägen bis auf 126—130 Schläge, während körperliche Bewegung sogar eine Tachykardie von etwa 150 Schlägen auslöste. Es müßte also bei erhaltenem Vagustonus zur Erklärung der hohen Automatie beträchtlicher Acceleranstonus angenommen werden, Verhältnisse, wie sie nur im Tierexperiment angetroffen und bewiesen werden können. Der Verlauf der Digitalistherapie gibt einen weiteren Anhaltspunkt für nodale Automatie. Es sank nämlich während der ersten Digitalismedikation vom 30. IX. bis 5. X. die Frequenz von 102 über 94 und 96 auf 72 hinab, um am nächsten Tage auf 102 Pulsschläge hinaufzuschellen; hierauf wurde Digitalis ausgesetzt. Die zweite Medikation verlief ganz ähnlich (13. X. bis 22. X.); die entsprechenden Pulszahlen lauteten: 90, 96, 96, 102, 78, 76, 72, 72, 108, 108, 96; es ist nun ganz gut möglich, daß im Verlauf der Digitaliskur, sei es auf dem Wege durch Vagusreizung oder sei es durch direkte Einwirkung auf den Reizbildner, der Sinusknoten derart gehemmt wurde, daß der Tawaraknoten die Reizbildung übernahm. Wir wissen aus den Versuchen verschiedener Autoren (Cushny, v. Tabora, Rothberger und Winterberg), daß Strophanthin gleichzeitig sekundäre und tertiäre Zentren zur höheren Reizautomatie anspricht; ergaben doch ihre Versuche, daß bisweilen Strophanthin in Verbindung mit rechtsseitiger Vagusreizung ziemlich hohe Tawaraautomatie hervorzurufen vermag. Freilich ist es gewagt, aus der komplexen und vielseitig schwankenden, nur schwer zu isolierenden Wirkung dieser Droge auf das Tierherz einzelne Momente herauszuschälen und auf jeweilige Erscheinungen am Menschenherzen zu übertragen. Leider konnten aus äußeren Umständen erst in den allerletzten Tagen der zweiten Digitaliskur Elektrokardiogramme aufgenommen werden, so daß der elektrophysiologische Beweis für die Änderung des Ausgangspunktes der Reizbildung fehlt.

Dieser ganze Mechanismus einer atrioventrikulären Automatie ist sehr kompliziert; es lassen sich auch gewichtige Einwände dagegen erheben. Bisher war bei Blockierung der Leitung zwischen

Vorhof und Kammer, ob jetzt der Vorhof auf physiologische Reize ansprach oder sich im Zustand des Flimmerns befand, nur ventrikuläre Automatie, d. h. eine in tertiären Zentren entstehende Reizbildung bekannt geworden. Mit der Hemmung der Reizübertragung scheint also jedesmal bisher der Tawaraknoten in Mitleidenschaft gezogen worden zu sein, wenigstens insoweit, als er für a.-v. Rhythmus in Betracht kommt. Weiterhin sind die Zahlen der erreichten Frequenzen derart hoch, daß berechtigter Zweifel an der Möglichkeit von a.-v. Automatie aufkommen muß; Ergebnisse des Tierexperimentes, die nur unter ganz besonderen Verhältnissen und nicht einmal so ausgesprochen wie hier eintreten können, lassen sich nur schwer für Erscheinungen am Menschenherzen verwenden. Auch ist der weiter oben skizzierte Verlauf, der zu nodalem Rhythmus führen müßte, sehr verwickelt und in seinen einzelnen Phasen direkt widersprechend. Eine dauernde nicht rückgängig zu machende a.-v. Automatie, müßte eine Zerstörung des Sinusknotens oder zumindest eine Leitungsunterbrechung zwischen Sinusgewebe und Vorhofsgewebe zur Voraussetzung haben. Weiterhin müßte zu Beginn des nodalen Rhythmus eine Blockierung der Reizübertragung zum Vorhof angenommen werden, da, wie gezeigt wurde, das Elektrokardiogramm keine der Vorhofserregung entsprechende Veränderung der Initialgruppe aufwies. Später müßte die Reizleitung für die schwächeren, allerdings in normaler Richtung verlaufenden Flimmerreize frei geworden sein, während gleichzeitig die Reizbildung im Tawaraknoten allmählich zurückging; also auf engumschriebenem Gebiete gerade zwei in ihrer Lebenstätigkeit entgegengesetzte Vorgänge! Da das Langsamerwerden der regelmäßigen Pulsschläge zur Zeit des Flimmerns genau verfolgt werden konnte, und zu Beginn der Arrhythmia perpetua relative Bradykardie sich einstellte, so kann nicht etwa daran gedacht werden, daß bei Freiwerden der Bahn vom Vorhof zur Kammer zahlreiche Flimmerreize, die vielleicht nach dem höheren sichtbaren Potential im Elektrokardiogramm zu schließen, stärker als früher waren, die im Tawaraknoten jeweilig gerade im Entstehen begriffenen automatischen Reize zum Verlöschen gebracht hätten.

II. Direkte Sinus-Bündel-Leitung. Hingegen gestaltet sich die Erklärung aller beschriebenen Vorgänge bei Annahme einer direkten Leitung zwischen Sinusgewebe und Tawaraknoten wesentlich einfacher. Wenckebach(10) stellte seinerzeit die Möglichkeit einer derartigen Nebenleitung im Vorhofsteil des Herzens zur Diskussion und bildete später ein dieser Vorstellung

entsprechendes Schema in seinem Buche über die Pulsunregelmäßigkeiten ab. Die Untersuchungen Thorell's bewegten sich auf ähnlichen Bahnen, doch sind ihre Ergebnisse nicht bestätigt und zum Teil bestritten worden. Für eine Längsdissoziation zwischen den beiden Vorhöfen liegen mehrfache Angaben vor; so gibt z. B. Hering an, daß gleichzeitig der eine Vorhof flimmern, der andere flattern könne; unter Umständen wäre dies an einem einzigen Vorhof zu sehen. Im selben Sinne wurde wenigstens ein Röntgenbefund von Roth (15) gedeutet. Roth glaubt nämlich, vor dem Röntgenschirme den linken Vorhof flattern gesehen zu haben, während der rechte mit dem Ventrikel synchrone Bewegungen ausführte; es handelte sich um einen Fall von Arhythmia perpetua, wobei der rechte Vorhof anscheinend flimmerte. In seinem bekannten Buche über die Pulsunregelmäßigkeiten faßt Wenckebach seine diesbezüglichen Erfahrungen zusammen. Er zeigt Kurven von Fällen, in denen eine Dissoziation und Interferenz am Sinusknoten bestanden haben müssen. Weiterhin gelangte eine Kurve zur Darstellung (Phlebogramm), in der die der Vorhofstätigkeit entsprechende a-Welle allmählich an die c-Welle heranrückte, mit ihr zusammenfiel, von ihr abrückte, außerhalb des Bereiches der refraktären Phase für die Kammertätigkeit gelangte und dementsprechend einen vorzeitigen Kammerschlag auslöste. Dieses Spiel wiederholte sich in regelmäßigen Abständen. Wenckebach machte ausdrücklich darauf aufmerksam, daß die Leitung zwischen Vor- und Kammer nicht unterbrochen war, da die vorzeitigen Schläge übergeleitet wurden. Da aber vom Tawaraknoten ausgehende rückläufige Erregungen die Automatie des Vorhofs hätte stören müssen, so blieb nichts anderes übrig, als anzunehmen, daß entweder eine eigene Reizbildung in beiden Vorhöfen bestand, wobei der linke Vorhof die regelmäßigen Impulse für die Kammertätigkeit lieferte, der rechte Vorhof aber mit diesem Rhythmus interferierte und nur zeitweise vorzeitige Schläge auslösen konnte, oder daß die Reizübertragung direkt vom Sinusgewebe über die supponierte Nebenleitung zur Atrioventrikulargrenze erfolgte, die Vorhöfe aber in einem langsameren Rhythmus schlugen. Diesen letzteren Mechanismus lassen Versuche von Eyster und Meek (12) in hohem Grade wahrscheinlich erscheinen; sie fanden nämlich in Versuchen am Hundeherzen den Tawaraknoten vom Sinusgewebe aus früher erregt als die Vorhofsmuskulatur selbst. Mit der Bestätigung dieser Experimente wäre tatsächlich die Existenz einer direkten Nebenleitung für die spezifischen Gewebe an der oberen

26*

Hohlvenenmündung und der Vorhofkammergrenze erwiesen. Ich glaube, nicht fehlzugehen, wenn für eine von Weil(18) gebrachte elektrokardiographische Kurve eine dieser Vorstellung entsprechende Erklärung herangezogen wird. Weil selbst macht darauf aufmerksam, daß zwischen der früher erwähnten Kurve Wenckebach's und der seinigen fast vollkommene Ähnlichkeit besteht. Weil bildet weiterhin das dazu gehörige und von Wenckebach für derartige Fälle postulierte Elektrokardiogramm ab und zieht zur Erklärung der Erscheinungen a.-v. Rhythmus für die Kammer-tätigkeit heran; daß aber die im langsamen Rhythmus schlagenden Vorhöfe nach der refraktären Phase vorzeitige Schläge auslösen können, beweist, daß der Weg zwischen Vorhof und Kammer frei ist; a.-v. Schlagfolge müßte aber infolge rückläufiger Erregungen selbstständige Vorhofautomatie aufheben; da in Weil's Kurve fernerhin regelmäßige mit der R-Zacke in konstanter Verbindung stehende Vorhofzacken fehlen, gewinnt es sehr an Wahrscheinlichkeit, daß in seinem Falle weder nodaler Rhythmus noch Dissoziation zwischen beiden Vorhöfen bestand, sondern die Reizübertragung direkt vom Sinusgewebe mit Umgehung des Vorhofs zum Tawaraknoten und weiterhin zum Ventrikel erfolgte.

Wie schon oben erwähnt, läßt die Annahme einer derartigen Nebenleitung die gleichzeitigen und einander folgenden Vorgänge in unserem Falle in wesentlich einfacherem Lichte erscheinen. Die konstant hohe Frequenz sowie deren beträchtliche Steigerung durch Bewegung oder Atropin fallen durchaus in das Bereich des bei erkrankten Herzen gewohnten Bildes. Das beträchtliche Ausmaß, in welchem die Frequenzen durch tiefe Atmung, Vagusdruck, Temperatureinflüsse beeinflußbar waren, ist ebenfalls für den Sinusknoten charakteristisch, während wir aus der Summe der Eigenschaften des spezifischen Gewebes an der Vorhofkammergrenze (beim Menschen) nur von der im hemmenden oder fördernden Sinne zu beeinflussenden Überleitung genauere Kenntnisse besitzen. Allerdings steht für die Beurteilung der Reizbildung im Tawaraknoten bei dauernder Ausschaltung des Sinusknoten der Fall von White zur Verfügung; es fehlen uns leider genauere Angaben über die dort erzielte Beeinflussung des Tawaraknotens durch Reize wie Anstrengung, Atropin, tiefe Atmung usw. Ferner wurde in unserem Falle durch Druck auf den rechten Vagus Pulsverlangsamung ohne Veränderung der Initialgruppe erzielt, während gerade bei bestehender a.-v. Schlagfolge der linke Vagus bei Druck mehr Erfolg hätte zeitigen müssen, wie dies Angyán in einem Fall von atrioventrikulärer

paroxysmaler Tachykardie durch prompte Kupierung des Anfalles nachweisen konnte. Schließlich bedarf das Gleichbleiben der Ventrikelkomplexe vor und nach Auftreten des Flimmerns keiner weiteren Erklärung; insbesondere fällt die erzwungen aussehende Annahme einer vorübergehenden Blockierung zwischen Vorhof und Tawaraknoten, wie es bei a.-v. Schlagfolge notwendig wäre, fort. Alle beschriebene Vorgänge lassen sich einfach auf eine fortschreitende Störung im Gebiete des Sinusgewebes zurückführen. Zuerst trat Unterbrechung der Leitung zwischen Sinusgewebe und Vorhof ein; partieller Block im Sinne der ersten Stannius'schen Ligatur ist bereits mehrfach beschrieben, so von Wenckebach, Rihl u. a. Weiterhin nimmt die Frequenz der Reizbildung im Sinusknoten ab, obgleich der Zustand des Herzens sich fortschreitend verschlechterte. Man wird nicht fehl gehen, in dieser ständig stärker zum Ausdruck kommenden Bradykardie ein Symptom der fortschreitenden Degeneration des Sinusgewebes zu erblicken. Als die Reizbildung im Sinusknoten unter einen gewissen Punkt gesunken war, wurde die regelmäßige Schlagfolge durch Arhythmia perpetua abgelöst.

Neun Tage hindurch bestand während regelmäßiger Kammer-tätigkeit Vorhofflimmern. Anscheinend waren das Bündel oder die Kammern gegen die zahlreichen minimalen Flimmerreize relativ refraktär, jedenfalls war ein die regelmäßige Schlagfolge bedingender physiologischer Reiz früher zur Stelle, als das Bündel für die Flimmerreize durchgängig oder die Kammern für diese ansprechbar geworden wären. Auch bei Erhöhung der Schlagfrequenz nach Bewegung oder Atropin, wobei ebenfalls eine Leistungszunahme des Bündels natürlich ist, traten keine Störungen der regelmäßigen Schlagfolge ein; auch hier kamen die rascheren automatischen Schläge den Flimmerreizen zuvor. Wie mehrfach festgestellt wurde, war das Bündel stets leistungsfähig; ließ es doch anstandslos ohne jedwede Verzögerung bis zu 150 Reize durch. Die Ablösung der regelmäßigen Schlagfolge durch die Arhythmia perpetua erfolgte, als die Frequenz der Sinusreize soweit abgesunken war, daß diese außerhalb der Refraktärperiode für die Flimmerreize fielen und nun die Flimmerreize Gelegenheit fanden, das Bündel zu passieren und die Ventrikel zu erregen.

Nur zeitweise schoben sich anfänglich noch kurze, fast vollkommen regelmäßige Reihen in die Schlagfolge der Arhythmia perpetua ein, was darin seine Erklärung findet, daß bei dem leichten Schwanken der Leitungsfähigkeit die kaum überschwellenwertigen Flimmerreize eher betroffen wurden als die physiologischen Reize,

diese also wieder Gelegenheit fanden, die Kammern zu erregen. Ebenso wird das Schwanken in der Refraktärperiode der Ventrikel dieselben Folgen haben. Hatten einmal die Flimmerreize die Kammern erregt, so fielen die regelmäßigen Reize in die refraktäre Periode der einzelnen Kammerschläge und blieben wirkungslos. Die Unregelmäßigkeit in den Kurven war nie auffallend groß; Interferenzerscheinungen zwischen den beiden Reizbildnern in Form rasch aufeinander folgender Schläge kamen anscheinend nicht vor, was darauf hinweist, daß die Kammerkontraktionen, auch für regelmäßige, vielleicht schwächer gewordene Reize eine Refraktärperiode in der Ventrikelmuskulatur erzeugten: diese Refraktärperiode war anscheinend dem Intervall zwischen den einzelnen regulären Schlägen annähernd gleich, so daß die später fallenden automatischen Reize gewöhnlich ohne Effekt blieben. Bewegung und Atropin brachten die erwähnten regelmäßigen Reihen zum Verschwinden, da offenbar der automatische Reizbildner den erhöhten Ansprüchen nicht folgen konnte, die Flimmerreize aber jetzt das Bündel durchgängiger und die Kammern ansprechbarer fanden. Späterhin nahm die Frequenz der Arrhythmia perpetua etwas zu. Da sich gleichzeitig der Zustand des Patienten etwas verschlechterte, so lag hier das altgewohnte Bild der Pulsbeschleunigung bei Verschlechterung der Herztätigkeit vor (vielleicht auf dem Wege pathologischer Acceleransreizung). Über die etwaige atrioventrikuläre Automatie bei Flimmern wären noch zu sagen, daß der vor der Zeit des Flimmerns angenommene Block zwischen Vorhofsmuskulatur und Tawaraknoten auch weiterhin bestanden haben müßte, da sonst die ständig eintreffenden Flimmerreize die im Entstehen begriffenen Reize an der Atrioventrikulargrenze hätten zum Erlöschen bringen müssen, wenn man nicht etwa annehmen will, daß die Flimmerreize schon vor Erreichung des Reizbildners aufgehalten worden wären; gegen diese letztere Möglichkeit ist aber einzuwenden, daß für die allerdings schwankende Blockierung der massenhaften minimalen Flimmerreize (neben der Refraktärperiode des Überleitungsbündels) die Refraktärperiode der Ventrikelmuskulatur die wesentliche Rolle spielt (Trendelenburg). Wir sahen aber, daß das Bündel später für die Flimmerreize durchgängig war; es bleibt also der schon weiter oben erwähnte Widerspruch zwischen der Rückbildung des Blockes zwischen Vorhof und Ventrikel und der gerade gleichzeitig erfolgenden Degeneration des Tawaraknotens. Eine ausreichende Erklärung für das Auftreten der kurzen regelmäßigen Reihen wäre dann auch nicht beizubringen.

Klinisch ist recht häufig der Übergang einer regelmäßigen Vorhofftachysystolie (Frequenz 300—400) in unregelmäßiges Flattern und weiterhin in Flimmern zu verfolgen. Lewis (9) hat seinerzeit ein Schema aufgestellt, nach dem das Flimmern entstehen sollte: Steigerung der Tachysystolie und Polytopie der Reizbildung. Spätere Versuche (Rothberger und Winterberg (17)) zeigten, daß hochfrequente, aber regelmäßige Tachysystolie zur Entstehung des Flimmerns genügt. Insoweit bei Arm-Fußableitung das Elektrokardiogramm zur Beurteilung der feineren elektrischen Vorgänge am Herzen hinreichen kann, ist der Schluß gestattet, daß in unserem Falle ohne vorhergehende Tachysystolie im Sinne eines leicht zu registrierenden regelmäßigen Flatterns als erstes Symptom wiedererwachter Vorhofstätigkeit feinschlägiges Flimmern eingetreten sein muß, u. zw. anfänglich nicht dauernd, sondern intermittierend, da sich kurze vollkommen gleichförmige Ventrikelintervalle ohne Veränderung der T-Zacke einschoben. Da zur Entstehung des Flimmerns beträchtliche Verkürzung der refraktären Periode, hochfrequente Reizbildung vielleicht auch gestörte Leitungsfähigkeit gehört, wesentlich abgeschwächte ja oft kaum sichtbare Kontraktionen die Folge sind, Flimmern aber nachgewiesenermaßen oft gerade dann eintritt, wenn eine schwere Schädigung der Vorhofswand besteht, wie sie z. B. die Vorhofsdehnung bei Mitralfehlern darstellt, so scheint eine reziproke Zusammengehörigkeit der vier aufgezählten Faktoren für die Entwicklung des Flimmerns zu bestehen. Dies auf unseren Fall angewandt, würde ergeben, daß schwere Schädigung der Vorhofswand — beträchtliche Überdehnung und Untergang des Sinusgewebes — neben Ausschaltung des normalen Reizbildners zur Herabsetzung der inotropen Fähigkeit des Muskels und damit zur Verkürzung der Refraktärperiode und weiterhin in Verbindung damit zu hochfrequenter Reizbildung geführt hätte. Vielleicht ist damit eine Erklärung dafür gegeben, daß, wie aus den Kurven hervorgeht, dem Stadium des Flimmerns kein Stadium der Vorhofftachysystolie im Sinne von Flattern voranging. Für den fast zweitägigen Stillstand des Vorhofs müßte eine wesentlich verlängerte Stoppage nach Unterbrechung der Reizleitung angenommen werden, da die ektopischen Reize erst geraume Zeit brauchten, um in Funktion treten zu können, obgleich sie extrasystolischer Natur waren.

Zusammenfassung:

1. In einem Falle von Vorhofflimmern bestand mehrere Tage hindurch regelmäßige, frequente Ventrikeltätigkeit.

2. Die Ventrikeltätigkeit war durch Einflüsse wie Bewegung, tiefe Atmung, Temperatursteigerung, Vagusdruck und Atropin in positiv und negativ chronotropem Sinne weitgehend zu beeinflussen.

3. Zur Erklärung der regelmäßigen Schlagfolge wurde die Möglichkeit einer atrioventrikulären Automatie oder einer direkten Nebenleitung zwischen Sinusgewebe und Tawaraknoten erörtert. Es wurde der direkten Nebenleitung der Vorzug gegeben.

4. Hiemit ist der hier gebrachte Fall das erste bekanntgewordene Beispiel für Vorhofflimmern, wobei die Ventrikel auf regelmäßige, oberhalb der Atrioventrikulargrenze entstehende Reize ansprachen.

5. Das Vorhofflimmern trat intermittierend und ohne vorhergehende nachweisbare Tachysystolie ein.¹⁾

Literatur.

1. Angyan, Zentralblatt f. Herz- u. Gefäß-Krankheiten VI.
2. Belsky, Zeitschrift f. klin. Med. 67.
3. Fahrenkamp, Deutsches Arch. f. klin. Med. 117.
4. Frey, Deutsches Arch. f. klin. Med. 120.
5. Ganter und Zahn, Pflüger's Arch. 145.
6. Gerhardt, Deutsches Arch. f. klin. Med. 118.
7. Hering, Pflüger's Arch. 136.
8. Hoffmann, Die Elektrographie des Herzens 1914.
9. Lewis, Der Mechanismus der Herzaktion 1912.
10. Ders., Elektrokardiographie 1913.
11. Ders., Heart 5, 1914.
12. Meek and Eyster, Heart, 3, 1914.
13. Rihl, Zeitschrift f. experimentelle Pathol. und Ther. 9.
14. Ders., Zeitschrift f. experimentelle Pathol. und Ther. 13.
15. Roth, Zeitschrift f. klin. Med. 80.
16. Rothberger und Winterberg, Pflüger's Archiv 135, 141.
17. Dies., Pflüger's Archiv 160.
18. Weil, Deutsches Arch. f. klin. Med. 116.
19. Wenckebach, Die Pulsunregelmäßigkeiten 1914.
20. White, The archives of int. Med. 1915. (Ref. Zentralbl. f. Herz u. Gef.-Kr. 1914.)

1) Nach Absendung des Manuskriptes fand ich bei Durchsicht der Literatur, was mir wegen meiner fast zweieinhalbjährigen anderweitigen militärischen Verwendung nicht möglich war, bei Hering, Pflüger's Arch. Bd. 161 die Bemerkung, daß unter Umständen die Kontraktionsschwäche als primäre Erscheinung zur Erklärung für das Auftreten von Flimmern herangezogen werden müsse; Verkürzung der refraktären Periode und hochfrequente Reizbildung wären dann unmittelbare Folge negativ inotroper Muskeltätigkeit.

Aus der I. medizinischen Klinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. E. von Romberg).

Dynamik des Herzalternans.

Von
Dr. H. Straub,
Privatdozent.

(Mit 8 Kurven.)

Als Alternans bezeichnet man seit Traube (36) eine regelmäßige Abwechslung von kleineren und größeren Pulsen, wobei der kleinere Puls rechtzeitig oder etwas nachzeitig zwischen zwei große Pulse einfällt. Durch die letztgenannte wesentliche Eigenschaft unterscheidet sich der echte Pulsus alternans von dem durch extrasystolische Bigeminie hervorgerufenen Pulsus pseudoalternans (Hering (7)), bei dem die kleinere Pulswelle vorzeitig, manchmal infolge der „Extrapulsverspätung“ rechtzeitig oder sogar eine Spur nachzeitig eintrifft. Eine Menge von Arbeit ist inzwischen geleistet worden, um das Wesen des Alternans aufzuklären, eines „der geheimnisvollsten und wichtigsten Herzmechanismen, mit denen der Kliniker zu tun hat“ (Lewis (18), S. 276).

Eine Erklärung für das Wesen des Pulsus alternans muß einer Fülle von Tatsachen gerecht werden, die sich aus klinischen und experimentellen Beobachtungen ergeben. Die wichtigsten sind folgende:

1. Beim Alternans handelt es sich meist während sehr langer Zeiten um einen vollkommen regelmäßigen Wechsel zwischen kleinen und großen Pulsen. Ein Erklärungsversuch sollte also darüber Auskunft geben, weshalb eine Pulsverkleinerung gerade bei jeder zweiten Systole eintritt.

2. Gelegentlich folgen sich 2 kleine Systolen (Hering (10), Fig. 5). Die Ursache der Pulsverkleinerung sollte also ausnahmsweise während zweier Systolen wirksam bleiben.

3. Ebenso kommt ein Umwechselln der Alternierung des Pulses vor durch direkte Aufeinanderfolge zweier großer Pulse dann, wenn einmal nach einer großen Welle eine längere Pause eintritt (Wenckebach (39), S. 206).

4. Alternans wird verstärkt durch Arbeit, in manchen Fällen ist er nur nach Arbeit deutlich nachweisbar (Mackenzie (19), S. 257).

5. Alternans tritt häufiger und stärker auf bei hoher Frequenz (Volhard (38), Hering (18), Rihl (22, 23), v. Tabora (35), v. Hößlin (13), Mackenzie (19), Lewis (18)). Besonders häufig wird Alternans beobachtet bei paroxysmaler Tachykardie (Lommel (20), A. Hoffmann (14), Wenckebach (39), Mackenzie (19), Lewis (18), H. Straub (31). Bei Tieren mit hoher Pulsfrequenz, Hunden, Kaninchen (Groß (6)), Katzen (eigene Beobachtung) wird Alternans relativ häufig spontan beobachtet.

6) Alternans findet sich besonders häufig bei hohem Blutdruck (Hering (8), Rihl (22), Rehberg (21), Straßburger (28), v. Hößlin (13)).

7. Vielleicht mit Ausnahme der Fälle mit sehr hoher Pulsfrequenz ist die klinische Beobachtung von Alternans offenbar stets ein Zeichen hochgradiger Herzschwäche (Hering (8), Rihl (23), Wenckebach (39), Lewis (18), Mackenzie (19)).

8. Im Tierexperiment kann Alternans hervorgerufen werden durch Digitalis und digitalisartige Substanzen, wie Antiarin (W. Straub (34)). Die aus dieser experimentellen Erfahrung abgeleitete Warnung, bei bestehendem Alternans Digitalis zu geben, scheint nicht berechtigt zu sein (v. Tabora (35), Straßburger (28)). Wollen wir an der Einheitlichkeit der Ätiologie des Alternans festhalten, so müssen wir annehmen, daß zwei scheinbar antagonistische Vorgänge wie Herzschwäche einerseits, Digitaliswirkung andererseits, in irgendeiner Weise gleichartig auf den Mechanismus des Kreislaufes einwirken.

9. Glyoxylsäure ruft im Tierexperiment mit großer Sicherheit Alternans hervor. Die Wirkung dieser Substanz auf das Säugetierherz bedarf noch der Klärung. Auf das Froschherz ist die Wirkung weitgehend ähnlich derjenigen der Digitalissubstanzen (Starkenstein (27)). Jedenfalls hat die Glyoxylsäure kontraktionsverstärkende Wirkung. Dasselbe gilt auch für Veratrin.

10. Die normale Schlagfolge von Vorhöfen und Kammern bleibt beim Alternans gewahrt, dementsprechend folgen sich die einzelnen

Vorhofsystolen und Kammersystolen meist in ganz regelmäßigen Abständen (Volhard (38), Hering (8), Rihl (23)). Die im Tierexperiment (Hering (7)), und beim Menschen (Hering (8), Rihl (23), Straßburger (28)) manchmal beobachtete geringe Nachzeitigkeit der kleineren Kammersystole könnte man mit Hering dadurch erklären, daß durch den weniger steilen Anstieg der kleineren Systole der Schreibhebel, besonders wenn er viel Reibung hat, etwas verspätet in Bewegung gesetzt wird. Oder man könnte mit Hering und Straßburger an ein Alternieren der Überleitungszeit denken. Wir werden darauf noch zurückkommen.

Die manchmal beträchtliche Nachzeitigkeit der kleineren peripheren Pulswelle erklärt sich nach Volhard (38), Hering (8) und Straßburger (28), durch Verlängerung der Anspannungszeit einmal infolge der größeren zu überwindenden Druckdifferenzen, vor allem aber wegen des vermuteten langsameren Druckanstiegs bei der kleineren Kontraktion.

11. Das Elektrokardiogramm des Alternans weist normale Form auf (Hering (12), Kahn und Starkenstein (17), A. Hoffmann (14)). Manchmal ist das Alternieren im EKG. überhaupt nicht zu erkennen, in anderen Fällen alterniert die Höhe von R oder T. Die Dauer des Kammerkomplexes scheint nicht oder jedenfalls nur selten zu alternieren.

12. Extrasystolen treten während eines bestehenden Alternans nicht selten auf. Sie können nach der großen Systole ebensowohl einfallen wie nach der kleinen.

13. Das Auftreten einer Extrasystole hat vorübergehende Verstärkung des Alternans zur Folge (Volhard (38), v. Hößlin (13), Mackenzie (19), Lewis (18), Socin (25)).

14. Die Postextrasystole bestimmt die Orientierung des Alternans. Die postextrasystolische ist stets die große Systole (Volhard (38), Rihl (23), Straßburger (28), v. Hößlin (13), Socin (25)).

15. Alternans und Bigeminus werden als zwei prinzipiell verschiedenartige Störungen aufgefaßt. Dennoch kommt beim selben Patienten ein Wechsel von Alternans und Bigeminus zur Beobachtung (v. Tabora (35), Edens (1)). Ja es kann durch bloße Frequenzerhöhung Bigeminus in Alternans übergehen (v. Tabora (35)).

16. Nach Vagusreizung verschwindet der Alternans infolge der Herabsetzung der Frequenz (Hering (12)), obwohl doch der Vagus eine negativ inotrope Wirkung auf die Kammersystole hat.

17. Der Beginn des Alternans zeigt sich nicht in der Weise, daß ab und zu eine abgeschwächte Aktion zwischen regelmäßige eingestreut oder daß etwa nur jede vierte oder fünfte Kontraktion unkräftig wäre, sondern daß von Anfang an der Wechsel zwischen je einem starken und je einem schwachen Herzschlag auftritt (D. Gerhardt (5)).

Eine Erklärung zu finden, die den hier angeführten Tatsachen gerecht wird, ist vielfach versucht worden. F. B. Hofmann (15) fand in Ergänzung ähnlicher älterer Befunde von Eckhard, daß unter dem Einfluß der erregten Hemmungsfasern (Vagusreizung) der Ventrikel und die Vorhöfe des Froschherzens nicht bloß bei spontaner Schlagfolge, sondern auch auf direkte Reize hin schwächere Kontraktionen ausführen als vor der Vagusreizung. Hofmann bezeichnet diese Zustandsänderung als Hypodynamie. Schon Eckhard hatte gefunden, daß in diesem Zustande der Hypodynamie adäquate Reize unwirksam sein können oder nur eine vergleichsweise schwächere, bisweilen auch schneller ablaufende Pulsation geben. In einer weiteren Untersuchungsreihe erzeugte nun F. B. Hofmann (16) vorübergehenden Alternans, wenn er von langsamer Reizfrequenz plötzlich zu rascher übergehend, den ersten raschen Reiz auf den abfallenden Kurvenschenkel der vorhergehenden Kontraktion setzte. Der so gesetzte Reiz löst nur eine niedrige, rasch ablaufende Kontraktion aus, ähnlich der im hypodynamen Zustande erzeugten. Ist es doch ein innerhalb gewisser Grenzen als gültig bekanntes Gesetz, daß die Kontraktionsdauer ebenso wie die Kontraktionshöhe des Herzmuskels um so kürzer ausfällt, je kürzer die vorhergehende Pause war. So ist eine Extrasystole, welche bald nach dem Gipfel der vorangehenden Kontraktion eintritt, kürzer als eine solche, welche etwa nach vollständigem Ablauf der anderen hervorgerufen wird (W. Trendelenburg (37)). In den Versuchen Hofmann's hatte nun der unvermittelte Übergang zu höherer Frequenz unter den genannten Bedingungen das Entstehen von Alternans zur Folge. Der kleinen Kontraktion folgte eine etwas längere Pause, weshalb die nächste Kontraktion wieder groß ausfiel, so sehr, daß der übernächste Reiz wieder auf ihren absteigenden Schenkel traf, wodurch sich das Spiel eine Zeitlang wiederholte. Dauernden Alternans konnte Hofmann dadurch erzeugen, daß er bei sehr frequenter Reizung die Reizintervalle alternierend etwas länger und kürzer machte. Die Voraussetzung hoher Reizfrequenz stimmt mit klinischen Beobachtungen gut überein, nicht aber das Alternieren der Reiz-

intervalle, die beim Menschen offenbar in den meisten Fällen konstant sind. Als wichtige Schlußfolgerung ergibt sich jedenfalls aus den Versuchen Hofmann's, „daß der Kontraktionsablauf eigentlich nicht von der Länge des Reizintervalls an sich, sondern vielmehr davon abhängt, in welche Phase der vorhergehenden Kontraktion die Reizung hineinfällt. Obwohl auch diese Formulierung noch nicht ganz korrekt ist, — denn offenbar wäre es richtiger, auf den der Kontraktion zugrunde liegenden Stoffwechselfvorgang zu rekurrieren“.

Auf diese Versuche Hofmann's hat besonders Wenckebach (39) eine Erklärung für das Entstehen des Alternans zu gründen gesucht. Er nimmt an, daß durch irgendeinen Einfluß (hohe Frequenz, Vagusreizung), das Herz in seiner Kontraktilität geschädigt, in hypodynamen Zustand versetzt werde. Systole und Diastole dauern beide kürzer, der Herzmuskel erreiche bei gestörter Kontraktilität früher den Höhepunkt der Kontraktion, das Herz kehre auch schneller in die Ruhelage zurück. Es werden dadurch die Pausen zwischen den einzelnen Systolen länger. Wenn nun durch irgendeine Ursache eine Herzperiode auch nur ein ganz klein wenig länger ausfällt, so wird die nächstfolgende Kontraktion durch die etwas längere Ruhe des Herzmuskels größer ausfallen. Also das Wesentliche: hypodynamer Zustand, verlängerte Pausen, Änderung der Pausenlänge durch Frequenzänderung.

Auf Grund der Beobachtungen am Krankenbett hat später Wenckebach (39) seine eigene Erklärung des Alternans aus gestörter Herzkraft als unzutreffend erklärt. Die wichtigsten Gegenstände Wenckebach's sind abgeleitet aus den Resultaten der in der Klinik üblichen graphischen Methoden. Vor allem aber meint Wenckebach, bei der Erklärung aus gestörter Kontraktilität brauchen wir die kleinen Periodenunterschiede F. B. Hofmann's unbedingt (39, S. 206). Das ist nun freilich nicht zutreffend, denn Trendelenburg (37) stellte fest, daß auch bei regelmäßigen Reizintervallen am länger benutzten Herzen Alternans bestehen bleiben kann. Allein die Versuche Trendelenburg's wurden in diesem Zusammenhange nicht verwertet, weil er selbst sich für eine andere Erklärung des Alternans ausspricht.

Die wichtigste Ursache des Alternans in einem hypodynamen Zustande zu suchen, liegt um so näher, als nach allgemeiner klinischer Erfahrung Alternans ein höchst auffallendes und charakteristisches Zeichen erschöpfter Kontraktilität ist (Mackenzie). Allein die Beobachtung eines Alternans unter Digitaliswirkung will sich

mit dieser Vorstellung schlecht vereinigen lassen. Edens (1) will deshalb die Einheitlichkeit des Alternans nicht gelten lassen und der auch von ihm anerkannten Entstehung des Alternans aus gestörter Kontraktilität eine zweite Form durch Steigerung der Kontraktilität gegenüberstellen.

Auf Grund sehr ausgedehnter klinischer und tierexperimenteller Untersuchungen kommt Hering (9, 10, 11) zu der Auffassung, daß es sich beim Alternans um eine partielle Hyposystolie oder vielmehr (mit Rücksicht auf das Alles-oder-Nichts-Gesetz) Asystolie handle. Hering sagt (10): Daß der Alternans auf einer Störung der Kontraktilität des Herzens beruht, ist selbstverständlich, denn es besagt dieser Ausdruck hier nichts anderes als das, was man unmittelbar beobachten kann. (In Wirklichkeit beobachtet man nicht eine Störung der Kontraktilität, sondern wechselnden Erfolg der Kontraktion, Wenckebach (39)). Hering (11) hat sich nun die Frage vorgelegt, worauf die kleine Kontraktion — das ist das Punctum saliens — beruht, ob darauf, daß z. Z. der kleinen Kontraktion alle Fasern der Kammer sich schwächer zusammenziehen, also es sich um eine totale Hypostolie handelt, oder ob es sich darum handelt, daß nur ein Teil der Fasern sich zu der Zeit der kleinen Kontraktion schwächer oder gar nicht kontrahiert, partielle Hypo- oder Asystolie. Auf Grund der Suspensionsmethode und des Kardiogramms kommt Hering zu letzterer Auffassung.

Die Auffassung Hering's hat nur vereinzelt Zustimmung gefunden (Rehberg 21). Spieß und Magnus-Alsleben (26) haben Bedenken gegen die Beweiskraft der von Hering verwendeten Methode, besonders gegen die aus dem Kardiogramm gezogenen Schlüsse, geltend gemacht und Lewis (18, S. 276) hält angesichts des normalen Ventrikelkomplexes im Elektrokardiogramm diese Erklärung für widerlegt. Auch erklärt die Hypothese Hering's die meisten der in der Einleitung aufgezählten Eigenschaften des Alternans nicht. Vor allem ist nicht einzusehen, weshalb die partielle Asystolie gerade bei jeder zweiten Kontraktion auftritt.

So kommt neuerdings Wenckebach zu der Frage, ob die Ursache des Alternans überhaupt im Herzmuskel liegt oder in alternierenden äußeren Bedingungen. Er hält den Alternans für den Ausdruck eines alternierenden Schlagvolumens, welches durch Kreislauffaktoren unabhängig von der Herzkraft hervorgerufen werden kann. Die Beobachtung von Alternans am isolierten

Froschherzventrikel, wo die Füllungsverhältnisse keine Rolle zu spielen brauchen, sollte gegen diese Deutung bedenklich stimmen.

Im allgemeinen findet sich deshalb das Urteil Mackenzie's (19, S. 258) bestätigt, daß bisher die wahre Ursache dieser Unregelmäßigkeit der Entdeckung entgangen ist.

Der Grund für diesen unbefriedigenden Stand unserer Erkenntnis liegt offenbar in den zur Analyse verwendeten Methoden. Im Tierexperiment wurde Aufklärung hauptsächlich durch die Suspensionsmethode gesucht, die bei dem Studium der Rhythmusstörungen so glänzendes geleistet hat. Beim Alternans handelt es sich jedoch nicht um eine Störung des Rhythmus, sondern der Kontraktion und es erhebt sich deshalb die Frage, ob das Suspensionsverfahren eine zureichende Erkenntnis des Kontraktionsablaufs gewährt, ob es uns Aufschluß erteilt über die Elemente der Analyse, nämlich Spannung und Länge der Muskelfasern. Einer solchen Annahme kann gar nicht entschieden genug widersprochen werden. Am Froschherzen mag das Suspensionsverfahren, wie es von Gaskell, Engelmann, F. B. Hofmann, Trendelenburg verwendet wurde, noch bis zu einem gewissen Grade Längenveränderungen der Muskulatur wiedergeben. Isometrische Kontraktionen, die bei behindertem Abfluß am Vorhof ganz sicher vorkommen, entziehen sich dabei der Wahrnehmung. Ob es sich um Längenänderungen oder gar Kontraktionsvorgänge gerade der angehakten Muskelfasern handelt, ist bei diesem Verfahren gar nicht zu sagen. Man töte auf irgendeine Weise, z. B. durch Verätzung oder Verbrennung die suspendierte Herzspitze, so daß sie sich nicht mehr an der Kontraktion beteiligt. Niemand wird glauben, daß die so asystolisch gemachte Herzspitze den Schreibhebel nicht mehr bewegt. Also schon am Froschherzen gibt die Suspensionsmethode keinen Aufschluß über das Verhalten einzelner Muskelfasern. Die Knoll'sche Suspensionsmethode am Säugetierherzen vollends gibt weder über Längen- noch über Spannungsänderungen irgendwelchen Aufschluß. Die Zusammenziehung der suspendierten Muskelbündel erfolgt ja hier senkrecht zu der Richtung des Zugfadens, so daß gerade eine Kontraktion der suspendierten Partien, solange sie isoliert bleibt, keinen Ausschlag des Hebels hervorrufen darf. Fehlen des Ausschlags auf Asystolie oder Hyposystolie der suspendierten Teile zu beziehen, ist bei diesem Verfahren ganz unzulässig. Die Ausschläge bei dem Knoll'schen Verfahren beruhen auf Raumverschiebungen der angehakten Teile der Herzoberfläche infolge der Umformung der betreffenden Herzteile während einer Herz-

revolution. Mit Spannung und Länge haben sie direkt gar nichts zu tun. Ein kräftig sich kontrahierender Muskelteil kann seine Lage vollkommen beibehalten, ein wenig oder gar nicht sich kontrahierender stark im Raume verschoben werden. Hering's Versuche mit der Suspensionsmethode bringen also für seinen Erklärungsversuch keinerlei Beweise.

Was über das Suspensionsverfahren gesagt wurde, gilt in genau derselben Weise auch für die Verzeichnung von Pulsationen beliebiger Stellen der Thoraxwand in der Herzgegend mit der Trichtermethode. Ganz abgesehen von den Entstellungen der Bewegung durch die wechselnde Beschaffenheit der Bedeckungen ist es auf jeden Fall unzulässig, in den verzeichneten Kurven den Ausdruck der Kontraktion sehen zu wollen. Wieder handelt es sich ausschließlich um räumliche Verschiebungen bestimmter Punkte der Herzoberfläche infolge der Umformung der Gestalt der Herzhöhlen. In der Kurve einer solchen, irgendwie von der Thoraxoberfläche verzeichneten Pulsation den Ausdruck der Kontraktion der darunter liegenden Herzabschnitte sehen zu wollen, wie das Hering tut, geht nicht an. Ebensowenig ist es zulässig, in dem mit trägen Hebelsystemen verzeichneten, durch Eigenschwingungen des Registriersystems völlig entstellten Kardiogramm den Beginn der Systole und Diastole, die Dauer der Anspannungs- und Austreibungszeit, Klappenöffnung und Klappenschluß abgrenzen zu wollen, wie das Wenckebach tut. Die zeitlichen Beziehungen zur Herzrevolution können manchmal so sein, wie Wenckebach annimmt. Eine Garantie, daß dem wirklich so ist, hat man in keinem einzigen Falle. Überschätzung der Bedeutung des Kardiogramms ist zweifellos ein Haupthindernis für die richtige Erklärung des Alternans gewesen. In Wirklichkeit bilden die scheinbaren Widersprüche zwischen Kurven, die mit der einen oder anderen Methode von im Alternans schlagenden Herzen gewonnen wurden, einige der hauptsächlichsten Merkmale dieser Störung (Lewis 18, S. 276). Die Verwendung des Kardiogramms zur Analyse des Alternans gipfelt darum in dem Satze Wenckebach's (39, S. 201): „Zum Verzweifeln scheint mir die von Hering selbst abgebildete, bei einem Patienten aufgenommene Kurve, in welcher die erst gleichsinnige Alternierung des Herzstoßes und des Radialpulses plötzlich umschlägt in das entgegengesetzte Verhalten!“ Daß wir durch den Puls weit mehr über die Leistung der Kammer erfahren als durch das Kardiogramm darf bei der Diskussion klinischer Befunde nicht aus dem Auge verloren werden.

Die Ursache des Alternans, der als eine exquisite Störung der Dynamik des Herzmuskels aufgefaßt werden muß, kann nur ermittelt werden durch Analyse der Dynamik, deren vollständige Darstellung gegeben wird bei gleichzeitiger Verzeichnung von Volum und Druck der Herzhöhlen. Die Anwendung der in den letzten Jahren zu diesem Zwecke ausgebildeten Methoden (29, 30, 32) zur Analyse des Herzalternans wurde dadurch erleichtert, daß die zu Alternans führenden Bedingungen am Herz-Lungenpräparat verhältnismäßig häufig verwirklicht sind. Auch unter den von Socin (25) und Schram (24) veröffentlichten, am Herz-Lungenpräparat gewonnenen Kurven findet sich häufig Alternans. Die Frequenz ist bei den gegebenen Versuchsbedingungen meist eine hohe, im Verlauf der Versuche wurde gewöhnlich der arterielle Widerstand auf beträchtliche Werte gesteigert und daß bei den gestellten erheblichen Anforderungen Herzinsuffizienz öfters beobachtet wurde, ist nicht verwunderlich. Die folgenden Beobachtungen wurden dementsprechend gemacht bei unter den genannten Versuchsbedingungen spontan entstandenem Alternans. Auch im Anschluß an spontan auftretende Extrasystolen wurde Alternans verzeichnet.

Versuchsordnung: Versuchstiere Katzen. Herz-Lungen-Kreislauf. Druckregistrierung im linken Ventrikel mit Troikart-Manometer und gleichzeitige Verzeichnung des Kammervolums mit Marey-tambour und optischer Registrierung. In anderen Versuchen wurde neben dem Druckablauf das „Tachogramm der Herzkammerbasis“ geschrieben. Die Einzelheiten der Versuchsordnung sind in den früheren Mitteilungen geschildert (29, 30).

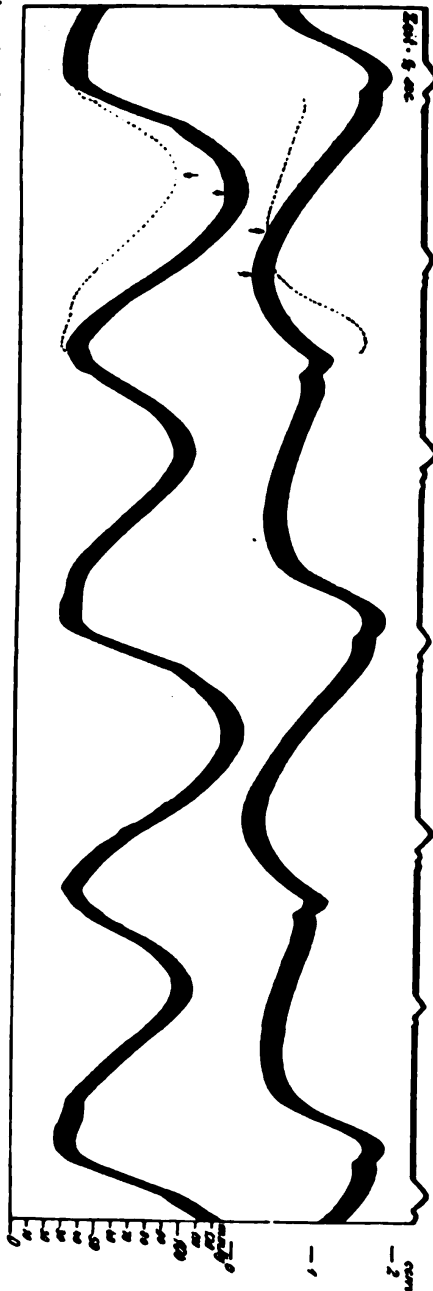
Zur Ergänzung wurden einige Versuche an Kaninchen angestellt mit erhaltenem natürlichem Kreislauf. Auch in diesen Versuchen wurde der Druck in der linken Kammer mit Troikartmanometer optisch verzeichnet. Auf gleichzeitige Darstellung der Volumkurven wurde mit Rücksicht auf das wenig leistungsfähige Versuchstier verzichtet. Diese Versuche dienten vor allem zur Analyse der Glyoxylsäurewirkung.

Die Dynamik des Herzalternans.

Am Herz-Lungenpräparat kam Alternans zur Beobachtung nur bei hoher Frequenz, am häufigsten an insuffizienten Herzen, also unter denselben Voraussetzungen, die auch in der Klinik zu Alternans führen (s. Einleitung, Punkt 5 u. 7). Es hatte sich gezeigt (29), daß ebenso wie das von Frank (2) für das Froschherz nachgewiesen war, auch im Ventrikel des Säugetierherzens die Druckkurve mit wachsendem Widerstand sich verbreitert. Wird der arterielle Widerstand so weit erhöht, daß der Ventrikel nicht

mehr imstande ist, die ganze ihm von rechts her zuströmende Blutmenge auszuwerfen, so wird die Anfangsfüllung rapid wachsen.

Fig. 1. $\frac{1}{2}$ nat. Druckkurve des linken Ventrikels (unten) und Volumkurve beider Ventrikel (oben). Herz-Lungenpräparat. Katze. Spontan entstandener Alternans bei muskulärer Insuffizienz. Punktirte Kurven: Verlauf der entsprechenden Kurven der schwachen Kontraktion. Die Pfeile bezeichnen das Maximum der Druck-, das Minimum der Volumkurve.



Volum beider Ventrikel (oben) verzeichnet, so daß uns die Elemente zur Analyse der Dynamik zu Gebote stehen. Die Kurven zeigen regelmäßiges und typisches Alternieren. Daß es sich

Diese Zunahme der Anfangsfüllung führt nun aber, mit dem Versagen des linken Ventrikels, nicht mehr zu einer Erhöhung des systolischen Druckmaximums, sondern zu einer Veränderung des ganzen Zuckungsablaufs, die wir mit Frank als den Übertritt in den zweiten Teil der Kurvenschar bezeichnen. Das Charakteristische dieses zweiten Teils der Kurvenschar ist hoher diastolischer Druck, langsamer Anstieg der Druckkurve, Abflachung des Zuckungsablaufs, Senkung des Druckmaximums, Verlängerung der ganzen Dauer der Zuckung, besonders auch infolge verlangsamten Abfalls der Druckkurve, verlangsamter Erschlaffung der Muskulatur. In diesem zweiten Teil der Kurvenschar bewegen sich die ersten Beispiele von Alternans, die im folgenden geschildert werden.

In Fig. 1 wurde bei sehr rascher Umdrehungsgeschwindigkeit des photographischen Kymographions der Druck im linken Ventrikel (unten) und das

um echten Alternans handelt, erkennt man vor allem daraus, daß der Rythmus vollkommen gewahrt wird, große und kleine Systolen folgen sich in absolut gleichen Abständen. Während man bisher die Erklärung des Alternans aus Feststellungen abzuleiten suchte, die sich, mehr oder weniger eindeutig, auf die Länge der Muskelfasern bezogen, liegt die Deutung in Wirklichkeit in der Druckkurve, die über die Spannung der Muskelemente Aufschluß gibt. Bei hoher Frequenz, 210 Pulse in der Minute, bewegen sich, wie man aus den angeführten Merkmalen unschwer erkennt, die Druckkurven im Gebiet des zweiten Teils der Kurvenschar. Der erste verzeichnete Druckpuls entspricht der großen Kontraktion. Man sieht den gewöhnlichen und typischen Verlauf der Druckkurve des linken Ventrikels, an dem vor allem der langsame diastolische Abfall bemerkenswert ist. Während die Druckkurve noch steil absinkt, lange ehe ein der Abscisse ganz oder nahezu paralleles Stück erreicht wird, kommt nun der neue normale Kontraktionsreiz vom Vorhof her. Der diastolische Druck ist zu dieser Zeit noch nicht bis zu jenem Werte gesunken, von dem die erste Zuckung ihren Ausgang genommen hatte. Ganz wie in den Versuchen F. B. Hofmann's (16) und Trendelenburg's (37) mit künstlicher Reizung des Fröschherzventrikels, so hat auch hier am Säugetierventrikel der natürliche, rechtzeitig vom Vorhof eintreffende Kontraktionsreiz deshalb eine schwächere Kontraktion zur Folge, weil von der vorhergehenden Zusammenziehung noch ein beträchtlicher Kontraktionsrückstand vorhanden ist. Um die schwächere Kontraktion mit der stärkeren vergleichen zu können, ist ihr Verlauf punktiert in das Koordinatensystem der stärkeren eingetragen. Man sieht: die schwächere Kontraktion geht von höherem Druckwerte aus, als die stärkere. Der Druckanseieg ist viel weniger steil, das Druckmaximum ist beträchtlich erniedrigt. Der diastolische Aortendruck wird nur eben überschritten und zeitlich viel später erreicht als bei der starken Kontraktion. Die Anspannungszeit ist also verlängert. Das Druckmaximum wird früher erreicht, als bei der starken Kontraktion. Zu einer Zeit, wo der Druck der ersten Kontraktion noch deutlich steigt, fällt der der zweiten schon wieder ab. Der Gipfelteil der Kammerdruckkurve, der den diastolischen Aortendruck überschreitet, ist sehr klein und dauert sehr kurz, so daß nur während kurzer Zeit Blut ausgeworfen werden kann. Der diastolische Abfall der schwächeren Kontraktionskurve erfolgt viel weniger steil, trotzdem nähert sich der Druck der Abscisse früher, weil einmal der Abfall früher beginnt (Verfrühung des Zuckungs-

27*

gipfels) und dann, weil die zu durchmessende Druckhöhe viel kleiner ist. Die schwächere Druckkurve beginnt deshalb in eine mehr der Abscisse parallele Richtung einzubiegen zu einer Zeit, wo die Vorhofsystole einsetzt. Deren Wirkung macht sich hier in einer deutlichen Druckerhöhung bemerkbar, während bei der ersten Zusammenziehung zur Zeit der Vorhofsystole der Kammerdruck noch so hoch ist, daß eine Wirkung der Vorhofzusammenziehung auf den Kammerdruck nicht eintritt. Am Ende der schwachen Kontraktion ist der Druck auf einen viel niedrigeren Wert abgesunken als zu Beginn. Der neue rechtzeitig vom Vorhof kommende Kontraktionsreiz löst deshalb wieder eine starke Zusammenziehung aus. Auch bei ganz regelmäßigem Vorhofrhythmus folgen sich durch immerwährende Wiederholung des geschilderten Mechanismus alternierend große und kleine Kontraktionen.

Wie verhält sich nun die Volumkurve? Der zur Registrierung verwendete Mareytambour hat diese nicht ohne Entstellung wiedergegeben, doch sind die wichtigsten Einzelheiten gut zu erkennen. Der genaue Verlauf wird später durch Integration des Tachogramms festzustellen sein. Dem kräftigen Druckpuls entspricht eine gute Entleerung der Kammern. Über den systolischen Teil der Volumkurve ist deshalb kaum etwas zu sagen. Das Minimum der Volumkurve fällt, wie immer, auf die Zeit des Aortenklappenschlusses, also viel später als das Maximum der Druckkurve, ziemlich tief in deren absteigenden Schenkel. Entsprechend dem langsamen Abfall der ersten Druckkurve kann nun aber während der Diastole das Blut nur unter Überwindung eines großen Widerstandes in die Kammer einströmen. Wir werden Volumkurven kennen lernen, die zu Beginn der Diastole längere Zeit vollkommen horizontal verlaufen. Ganz spät erst in der Diastole steigt die Volumkurve etwas steiler in die Höhe, auch die Vorhofsystole vermag offenbar die Verhältnisse nicht nennenswert zu bessern. Weder die Druck- noch die Volumkurve lassen deren Einfluß deutlich erkennen. Die Vorhofsystole verläuft offenbar fast rein isometrisch. Lange, ehe das ursprüngliche diastolische Volum erreicht wird, setzt die zweite Kontraktion ein. Diese geht also aus von erhöhter Anfangsspannung, herabgesetzter Anfangsfüllung. Die Volumkurve senkt sich wieder, es wird etwas Blut aus den Kammern ausgetrieben. Allein die Geschwindigkeit des Ausströmens ist sehr gering, der Neigungswinkel der Volumkurve viel kleiner als bei der kräftigen Kontraktion. (Man vergleiche die punktierte Volumkurve mit derjenigen der ersten Kontraktion!) Die Austreibung des Blutes ist so gering,

daß die systolische Entleerung unvollständiger ist als bei der ersten Zusammenziehung. Dieses Verhalten wird in der Mehrzahl der Fälle beobachtet. Der tiefste systolische Punkt wird bei der schwachen Zusammenziehung in viel kürzerer Zeit erreicht als bei der starken, d. h. der Aortenklappenschluß tritt verfrüht ein, die Austreibungszeit wird stark verkürzt.

Nun folgt die Diastole der schwächeren Kontraktion. Zwei Faktoren sind für ihren Verlauf von Bedeutung. Einmal hatte sich bei der vorangehenden Diastole der Vorhof nur sehr unvollkommen entleeren können, das Blut hat sich in ihm unter hohem Druck gestaut. Andererseits sinkt aber der Druck in der Kammer auf tiefere Werte herab als vorher. Das Einströmen des Blutes muß dadurch sehr erleichtert werden. So kommt es, daß die Volumkurve außerordentlich steil ansteigt, daß, zumal unter der einsetzenden Vorhofsystole, der Kammer in kurzer Zeit große Blutmengen zugeführt werden. Am Ende der Periode von 2 Pulsen erreicht so das Kammervolumen seinen ursprünglichen Stand wieder. Das Spiel wiederholt sich.

Wenckebach (39) hat, wie erwähnt, die Ursache des Alternans in der Volumkurve gesucht, nämlich in ungenügender Füllung während der Diastole. Die Tatsache, daß vor dem kleinen Pulse die Füllung ungenügend ist, trifft zu. Wäre aber, wie Wenckebach meint, die ungenügende Füllung durch Kreislauffaktoren unabhängig von der Herzkraft hervorgerufen, so wäre der Verlauf der Druckkurve nicht zu erklären. Könnte der Ventrikel nicht ausreichend gefüllt werden, weil ihm nicht genügend Blut zuströmt, so müßte der diastolische Druck abnorm niedrig sein. Das Gegenteil trifft zu, der abnorm hohe diastolische Druck ist der Grund für die mangelhafte Füllung, nicht umgekehrt. Extrakardiale Faktoren sind für das Zustandekommen des Alternans nicht von Bedeutung.

Weshalb aber verläuft die zweite Kontraktion abnorm schwach? Ist dafür nicht eben die ungenügende Füllung verantwortlich zu machen? Es klingt so selbstverständlich, daß der schlecht gefüllte Ventrikel wenig Blut auswerfen könne. Einen gewissen Einfluß dieses Faktors zu leugnen, liegt mir ferne. Allein wir haben festgestellt, daß in der Mehrzahl der Fälle bei der kleinen Kontraktion die Entleerung nicht bis zu demselben systolischen Niveau erfolgt wie bei der starken, daß also bei ersterer der systolische Rückstand größer bleibt als bei letzterer. Das ist aus den Füllungsverhältnissen allein nicht zu erklären. Stellt man am Herz-Lungen-

präparat, das in dieser Beziehung eindeutige Verhältnisse bietet. den Zufluß plötzlich ganz ab, schafft man also bezüglich der Füllung dieselben Bedingungen in denkbar extremem Grade, so verhält sich die Volumkurve ganz anders. Die nächsten Kontraktionen verschieben dann ganz regelmäßig die Volumkurve noch etwas nach der systolischen Seite, die Kammer entleert sich zunächst noch mehr und mehr, ehe sie die Austreibung einstellt. Das müßte auch im vorliegenden Falle eintreten. Wenn sie das nicht tut, so kann es nur daran liegen, daß die Erholung von der vorausgehenden Zusammenziehung noch nicht weit genug gediehen ist.

Die Analogie mit den Froschherzversuchen F. B. Hofmann's (16) und Trendelenburg's (37) ist eine vollkommene. Alternans tritt dann auch bei ganz regelmäßigen Reizintervallen auf, wenn der zweite Reiz eintrifft zu einer Zeit, wo die Erschlaffung nach der vorhergehenden Kontraktion noch nicht genügend weit fortgeschritten ist, wenn der Reiz auf den absteigenden Schenkel der Kontraktionskurve trifft. Wir wiederholen nochmals die Worte von F. B. Hofmann: „Diese Beobachtungen zeigen . . ., daß der Kontraktionsablauf eigentlich nicht von der Länge des Reizintervalls an sich, sondern vielmehr davon abhängt, in welche Phase der vorhergehenden Kontraktion die Reizung hineinfällt. Obwohl auch diese Formulierung nicht ganz korrekt ist, denn offenbar wäre es richtiger, auf den der Kontraktion zugrunde liegenden Stoffwechselfvorgang zu rekurrieren.“

Will man den Zustand, in dem sich die Kammern bei Beginn der schwächeren Kontraktion befinden, als hypodynamen im Sinne F. B. Hofmann's bezeichnen, so steht dem nichts im Wege. Tatsächlich gleicht die schwächere Zuckung der, die man wenigstens am Froschherzen bei erregtem Vagus erhält. Die Ursache dieser Hypodynamie liegt in der unvollständigen Erholung von der vorangehenden großen Kontraktion. So hat die Verzeichnung der Druckkurve eine überraschende und vollständige Erklärung des Alternans gegeben, deren früherer Entdeckung einmal die unglückliche Formulierung des Alles-oder-Nichts-Gesetzes im Wege stand, dann aber die Vorstellung, daß die Füllung der Kammer mit dem Momente des Klappenschlusses ungehindert beginnen könne, also die Verwechslung von Systole und Kontraktion. Die Kontraktion, d. h. die Umformung der Muskelemente, ist eben mit dem Ende der Systole in Wirklichkeit ganz und gar nicht beendet (32).

Bei der Extrasystole, die durch einen pathologischen, vorzeitig einsetzenden Reiz ausgelöst ist, ist uns das Verhalten der kleineren

Kontraktion etwas geläufiges. Eine Extrasystole, welche bald nach dem Gipfel der vorangehenden Kontraktion eintritt, ist kürzer als eine solche, welche etwa nach vollständigem Ablauf der anderen hervorgerufen wird (Trendelenburg 37). Ganz dementsprechend führt Hering zur Unterscheidung des Alternans von dem durch Extrasystolen bedingten Bigeminus aus, daß bei letzterem die vorzeitige Systole deswegen in der Regel kleiner sei als die ihr vorangehende Hauptsystole, weil die vorzeitige Systole zu einer Zeit ausgelöst wird, während welcher das Herz normalerweise eine verminderte Reaktionsfähigkeit besitzt. Die rechtzeitige Systole beim Alternans sei hingegen deswegen kleiner, weil das Herz zur Zeit des rechtzeitig auftretenden Reizes sich in einem Zustand abnorm vermindelter Reaktionsfähigkeit befinde (7). An der verschiedenen Genese des Reizursprungs halten wir fest, sonst aber bleibt in der Tat kaum ein prinzipieller Unterschied zwischen dem Erfolg der Extrasystole und der kleinen Systole des Alternans übrig. Beide sind klein, weil sie von dem absteigenden Schenkel der vorangehenden Kontraktion ausgehen. Was Hering in der angeführten Arbeit nicht erklären konnte und später auf ganz anderem Wege zu erklären versucht hat, das erklären unsere Druckkurven mühelos, nämlich die Frage, wie der verminderte Reizerfolg zustande kommt.

Für das Säugetierherz kommen wir also zur Erklärung des Alternans, die W. Straub für die Verhältnisse bei der Antiarinvergiftung des Froschherzens (34) gegeben hatte. Er zeigt, wie das Antiarin zur Verlängerung der refraktären Phase führt, deren Folge es ist, daß schließlich nur jeder zweite vom Vorhof kommende Reiz beantwortet wird, wodurch Halbrhythmus entsteht. Alternans faßt er als einen Fall auf, bei dem die Halbierung gewissermaßen unter Kampf vor sich geht.

Die Versuche von W. Straub zeigen, daß der Alternans eine Etappe auf dem Wege zum Halbrhythmus ist. Aus dem Erfolg des zweiten Kontraktionsreizes, gleichgültig ob es sich um einen rechtzeitigen normalen oder um einen vorzeitigen pathologischen Reiz handelt, dürften sich Schlüsse ziehen lassen auf den Grad der Erholung des Muskels von der vorangehenden Kontraktion. Ist die Erholung eine vollkommene, so wird der Erfolg der Zuckung von den bestehenden Anfangsbedingungen, Länge und Spannung, bestimmt. Ist die Erholung unvollkommen, so wird die Zuckung um so kleiner und schwächer, je weniger erholt der Muskel ist, d. h. bei im übrigen gleichen Verhältnissen, je früher der zweite Reiz

einfällt. Für die normale Systole ist dieser Gedanke neu, für die Extrasystole geläufig. Die Hyposystolie einer Extrasystole ist bekanntlich im allgemeinen um so größer, je vorzeitiger sie ist Hering (9). Fällt der Reiz noch früher oder dauert die Erholung noch länger, so wird schließlich der zweite Reiz erfolglos bleiben, es tritt Halbrhythmus ein. Ob die Störung beim Menschen so weit gehen kann oder ob bei ihm Halbrhythmus stets auf einer Erkrankung des Bündels beruht, bleibe vorläufig dahingestellt. Neben der Verlängerung der refraktären Phase kommt für die Frage, ob Halbrhythmus auftritt, auch die Stärke des geleiteten Reizes in Betracht (33). Nach Tierversuchen mag dieser Faktor, die Stärke des geleiteten Reizes, auch für das Auftreten des Alternans eine gewisse Bedeutung haben.

Ein Beispiel des Übergangs zum Halbrhythmus bietet Fig. 2, vom selben Versuch stammend wie Fig. 1. Der Alternans ist hier viel hochgradiger, die zweite Kontraktion dürfte zu einer arteriellen Pulswelle überhaupt nicht führen. Die Frequenz ist dieselbe wie in Fig. 1. Die schwächere Systole vermag in der Kammer nur einen ganz unbedeutenden Druckzuwachs hervorzurufen, der den Aortendruck nie überschreitet. Dementsprechend verläuft auch die Volumkurve parallel der Abzisse, es wird kein Blut ausgetrieben. Sehr schön zeigt die punktierte Druckkurve im Vergleich zu der ersten kräftigen Kontraktion den langsamen Druckanstieg, die starke Erniedrigung des Druckmaximums, die sehr erhebliche Vorzeitigkeit des Zuckungsgipfels und das Einbiegen des absteigenden Schenkels in eine der Abzisse mehr parallele Richtung trotz des weniger steilen Druckabfalls. Dementsprechend hat auch die Vorhofsystole, die nach der kräftigen Kontraktion völlig wirkungslos gegen den hohen Kammerdruck ankämpfte, nach der schwachen Kontraktion einen deutlichen Druck- und Volumzuwachs in der Kammer zur Folge. Der Grund für die hochgradige Hypodynamie der zweiten Zusammenziehung liegt in dem Verlauf der stärkeren ersten. Diese verläuft viel mehr in die Länge gezogen als in Fig. 1. Schon der Zuckungsgipfel der starken Kontraktion liegt in Fig. 2 viel später, 0,14" nach Zuckungsbeginn, gegen 0,12" in Fig. 1. Der Druckabfall erfolgt in Fig. 2 viel langsamer, so daß die zweite schwache Systole viel höher oben in der Druckkurve ansetzt. Die Folgen dieses Druckablaufs für die Füllung der Kammern sind besonders weitgehende. Da die zweite Systole sehr bald nach dem in der Druckkurve durch einen deutlichen Knick markierten Aortenklappenschluß einsetzt, kommt es überhaupt nicht

zu einer Füllungszeit. Dementsprechend steigt auch die Volumkurve nach der ersten Kontraktion überhaupt nicht nennenswert an. Erst ganz spät nach der zweiten Kontraktion, dann aber auffallend steil, erfolgt die Füllung bis zum ursprünglichen Maße.

Das Arbeitsdiagramm des Alternans.

Die Arbeit des Herzens berechnet man als das Produkt des Drucks und des Schlagvolumens $P \times V$. Zeichnet man ein Rechteck, dessen Länge = dem mittleren Druck P , dessen Breite gleich dem Schlagvolum V ist, so stellt die Fläche des Rechtecks, das Produkt PV , die von dem Herzen geleistete Arbeit dar. Eine so primitive Berechnung der Arbeit ist mit großen Ungenauigkeiten behaftet. Der exakte geometrische Ausdruck der Arbeit ist eine Fläche, die durch Kurven umgrenzt wird. Man bezeichnet diese Fläche mit Frank (3, 4) in Anlehnung an eine in der Thermodynamik gebräuchliche Ausdrucksweise als Arbeitsdiagramm. Die Kurve, die das Arbeitsdiagramm umgrenzt, wird erhalten, indem man in einem Koordinatensystem, dessen Abszisse das Volum, dessen Ordinate den Druck darstellt, die Beziehungen von Druck und Volum für zahlreiche verschiedene Zeitpunkte ermittelt. Bezüglich der mathematischen Begründung und der genaueren Konstruktion verweise ich auf meine frühere Arbeit (32). Die Konstruktion solcher Arbeitsflächen gibt eine sehr gute und exakte Anschauung der von den verschiedenen Pulsen des Alternans geleisteten äußeren Arbeit, soweit sie in der Schaffung von potentieller Energie besteht. In Fig. 3 sind solche Arbeitsdiagramme der Alternanspulse der Fig. 1 und 2 für den linken Ventrikel dargestellt,

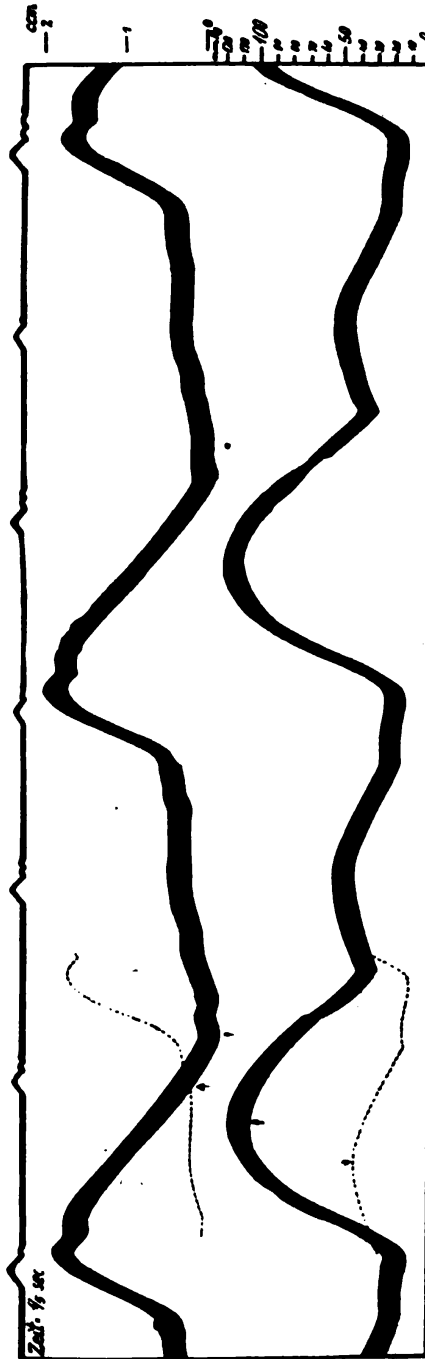


Fig. 2 $\frac{1}{2}$ natürl. Erklärung wie Fig. 1. Hochgradiger Alternans, Übergang zum Halbrhythmus.

unter der nicht streng richtigen Voraussetzung, daß das Schlagvolumen beider Ventrikel bei jedem Pulse gleich groß ist. Die ausgezogene Kurve der Fig. 3 gehört dem großen Pulse von Fig. 1 zu. Wie man sieht, ist die Kurve nicht geschlossen, am Ende der Kontraktion sind die An-

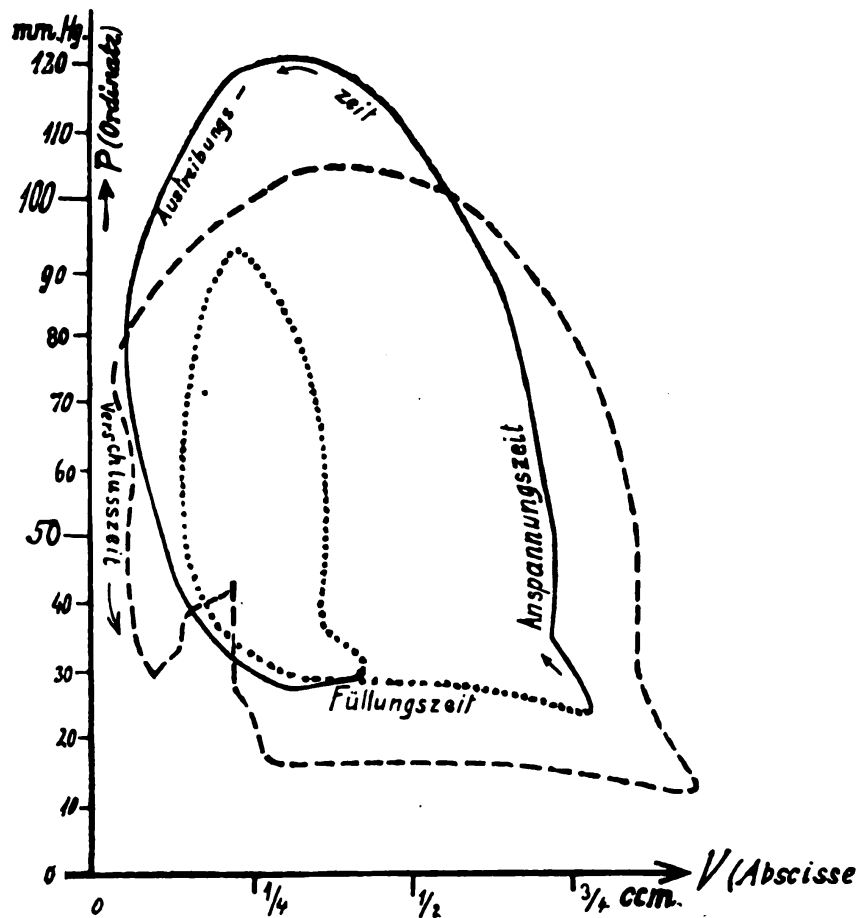


Fig. 3. Arbeitsdiagramm des Alternans. Die von den Kurven umschlossene Fläche ist der geometrische Ausdruck des Produkts von Volum und Druck. Ausgezogene Kurve = starke Kontraktion der Fig. 1. Punktierter Kurve = schwache Kontraktion der Fig. 1. Gestrichelte Kurve = Alternans der Fig. 2.

fangsbedingungen der Füllung und Spannung nicht wieder erreicht. Es setzt nun die zweite, schwächere Kontraktion ein, deren Diagramm punktiert dargestellt ist. Die von ihr umgrenzte Fläche ist viel kleiner, mit langer Füllungszeit wird schließlich die Ausgangslage der kräftigen Kontraktion erreicht. Die Kurve schließt sich, das Spiel beginnt von neuem.

Anders bei dem hochgradigen Alternans der Fig. 2, dessen Diagramm gestrichelt in Fig. 3 enthalten ist. Hier wird mit dem schwachen Pulse äußere Arbeit überhaupt nicht geleistet, dementsprechend umgrenzt auch nur der starke Puls eine Fläche, der schwache Puls bewirkt eine Einkerbung der Kurve da, wo die Diastole des ersten Pulses einsetzen sollte,

also links unten. Aber diese Einkerbung führt nicht zu einem Kurvenverlauf entgegen dem Sinne des Uhrzeigers, der bei der gewählten Darstellungsform für geleistete äußere Arbeit kennzeichnend ist. Eine dem Spiel der Klappen entsprechend stark geschlängelte Kurve (das Rudiment der Anspannungszeit), dann ein isometrisch verlaufendes Stück (das Rudiment der Verschußzeit) — das ist der ganze Eindruck, den die kleine Systole im Diagramm hinterläßt. Die von der gestrichelten Kurve umgrenzte Fläche (= der großen Kontraktion der Fig. 2) ist größer als die von der ausgezogenen Kurve umgrenzte (= der großen Kontraktion der Fig. 1), weil in Fig. 2 die große Kontraktion die ganze Arbeit leistet, während in Fig. 1 doch immer noch ein kleiner Teil der gesamten Arbeit durch die kleine Kontraktion bewältigt wird, dessen Repräsentation die von der punktierten Kurve umgrenzte Fläche ist. Zwei Pulse der Fig. 1 leisten also zusammen eine Arbeit, die der Summe der von der ausgezogenen und der punktierten Kurve umgrenzten Flächen entspricht. Zwei Pulse der Fig. 2 leisten nur die viel kleinere Arbeit, deren Fläche von der gestrichelten Kurve umgrenzt wird. Die Mehrarbeit des großen Pulses der Fig. 2 vermag die Minderarbeit des kleinen nicht zu kompensieren. Mit anderen Worten: je hochgradiger der Alternans, desto geringer der Effekt an äußerer Arbeit. Daß der Alternans eine Art von Selbstregulierung zur Schonung der Kraft darstelle (13), davon kann nach dem Gesagten keine Rede sein.

Dynamik des rechten Ventrikels bei bestehendem Alternans.

Bei der Analyse der Dynamik des Alternans war bisher nur von dem linken Ventrikel die Rede. Den Alternans hatten wir auftreten sehen unter Einflüssen, die eine Insuffizienz des linken Ventrikels bedingen. Wir erkannten sie an einem Übertritt seiner Druckkurven in den zweiten Teil der Kurvenschar. Im folgenden werden wir auf den linken Ventrikel wirkende Einflüsse kennen lernen, die auch bei suffizientem Herzmuskel Alternans hervorrufen. Wie verhält sich nun unter diesen Umständen der rechte Ventrikel, dessen Dynamik direkt nicht im Sinne der Erzeugung von Alternans beeinflußt wird. In Fig. 4 ist, wiederum bei hoher Frequenz, 222 in der Minute, der Druck in beiden Kammern gleichzeitig verzeichnet. Die Druckkurve des linken Ventrikels zeigt hochgradigen Alternans mit allen als charakteristisch beschriebenen Änderungen des Kurvenverlaufs. Besonders gut sind die Verhältnisse erkennbar bei Vergleich der punktiert in das Koordinatensystem des zweiten Pulses eingetragenen Druckkurve des kleinen Pulses mit dem großen.

Im rechten Ventrikel gehen die Druckkurven von diastolischen Werten aus, die sich nicht meßbar voneinander unterscheiden. Auch zeigt der Kurvenverlauf im späten Teil der Diastole bei

großen und kleinen Pulsen nur sehr unbedeutende Unterschiede (vgl. die punktierte Kurve mit der direkt registrierten!). Auch der maximale systolische Druckwert ist nur unbedeutend verschieden.

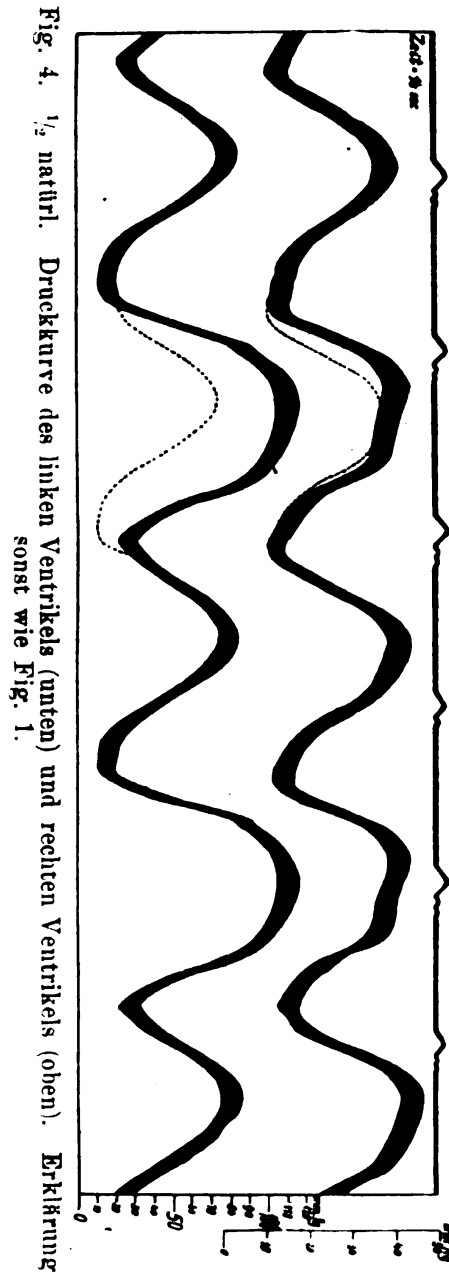


Fig. 4. $\frac{1}{2}$ natürl. Druckkurve des linken Ventrikels (unten) und rechten Ventrikels (oben). Erklärung sonst wie Fig. 1.

Dennoch besteht auch im rechten Ventrikel ein unverkennbares Alternieren, das sich ganz vorwiegend in einer Verbreiterung derjenigen Druckkurve äußert, die der großen Kontraktion des linken Ventrikels entspricht. Da wir in der Dynamik des rechten Ventrikels an sich keinen Grund für ein solches Verhalten finden können, müssen wir annehmen, daß die Verlängerung der Kontraktionsdauer der rechten Kammer von der linken aufgezwungen ist, daß der rechte Ventrikel nicht eher in Erschlaffung übergehen kann, als bis ihm dies der Zuckungsablauf des linken gestattet. Daß dieses Verhalten für die gemeinsamen Muskelfasern des Septums Geltung hat, ist leicht begreiflich. Aber für die Dynamik der ganzen Kammer enthält diese Beobachtung meines Wissens etwas Neues. Sie belehrt uns darüber, daß es doch nicht angeht, die Dynamik der einen Herzhälfte so vollständig wie das bisher geschah, von der der anderen unabhängig anzusehen.

Unsere Beobachtungen geben uns nun auch die nötigen Anhaltspunkte zur Beantwortung der

Frage, wie die Vorhöfe sich bei bestehendem Alternans verhalten. Die Frage ist in der klinischen Literatur vielfach diskutiert, meist fand sich am Venenpulse kein Alternans, oder es war unsicher, ob abwechselndes Verhalten der a-Welle auf

Vorhofalternans bezogen werden dürfe. Eher glaubte man aus dem Kardiogramm auf alternierende Vorhoftätigkeit schließen zu dürfen. Im Prinzip ist nicht einzusehen, weshalb der zum Alternans führende Mechanismus nicht auch am Vorhof vorkommen könnte. In praxi wird das aber wegen des viel räscheren Kontraktionsablaufs des Vorhofs wenigstens am Säugetierherzen doch ein sehr seltenes Ereignis sein müssen. Allein bei Betrachtung der Druck- und Volumkurven der Kammern hatten wir gesehen, daß auch ohne alternierende Hypodynamie des Vorhofs dieser unter alternierenden Entleerungsbedingungen steht, da er sich vor dem kleineren Kammerpuls ganz oder nahezu isometrisch zusammenzieht, weil der Kammerdruck noch zu hoch ist. Andererseits kann sich der Vorhof vor der großen Kammerkontraktion gut entleeren, wobei er aber von einer höheren Anfangsfüllung ausgeht als bei der isometrischen Zusammenziehung, weil er sich bei der vorangehenden Systole nicht hatte entleeren können und dementsprechend verdoppelte Schlagvolumina zu fördern hat. Es folgen sich also immer eine isometrische Kontraktion von relativ niedriger und eine natürliche Kontraktion von höherer Anfangsfüllung aus. Daß dieses unterschiedliche dynamische Verhalten im Venenpuls seinen Ausdruck nicht findet, erklärt sich daraus, daß es zunächst nur für den linken Vorhof gültig ist. Die Druckkurve der rechten Kammer zeigt uns, daß für den rechten Vorhof bei bestehendem Kammeralternans eine solche behinderte Entleerung nicht zu bestehen braucht.

Das Tachogramm der Kammerbasis bei Alternans.

Ein weiteres Beispiel von Druckkurven der rechten Kammer bei bestehendem Alternans zeigt Fig. 5. Der Unterschied des Druckablaufs ist fast noch geringer als in Fig. 4, obwohl es sich, wie die Volumkurve zeigt, um einen äußerst hochgradigen Alternans handelt. Neben dem Druck im rechten Ventrikel wurde das Tachogramm der Kammerbasis (30) verzeichnet, das starkes Alternieren in besonders schöner und anschaulicher Weise erkennen läßt. An dem diastolischen Teil, d. h. dem Teil der Tachogrammkurve, der sich über die Tachogrammabscisse erhebt und dadurch das Einströmen von Blut in die Kammern anzeigt, sieht man die Verkürzung der Dauer der Diastole nach den großen Pulsen und vor allem die viel geringere Erhebung über die Tachogrammabscisse. Das bedeutet, daß die Einströmungsgeschwindigkeit des Blutes viel geringer ist als nach den kleinen Kontraktionen. Während der Kammersystole

andererseits senkt sich das Tachogramm bei den kleinen Kontraktionen viel weniger und für viel kürzere Zeit unter die Abszisse, auf große Strecken verläuft die Kurve fast genau in der Linie der Abszisse. D. h., während der kleinen Kontraktionen strömt das Blut mit viel geringer Geschwindigkeit aus, während erheblicher Zeiten besteht überhaupt keine nennenswerte Strömung in der

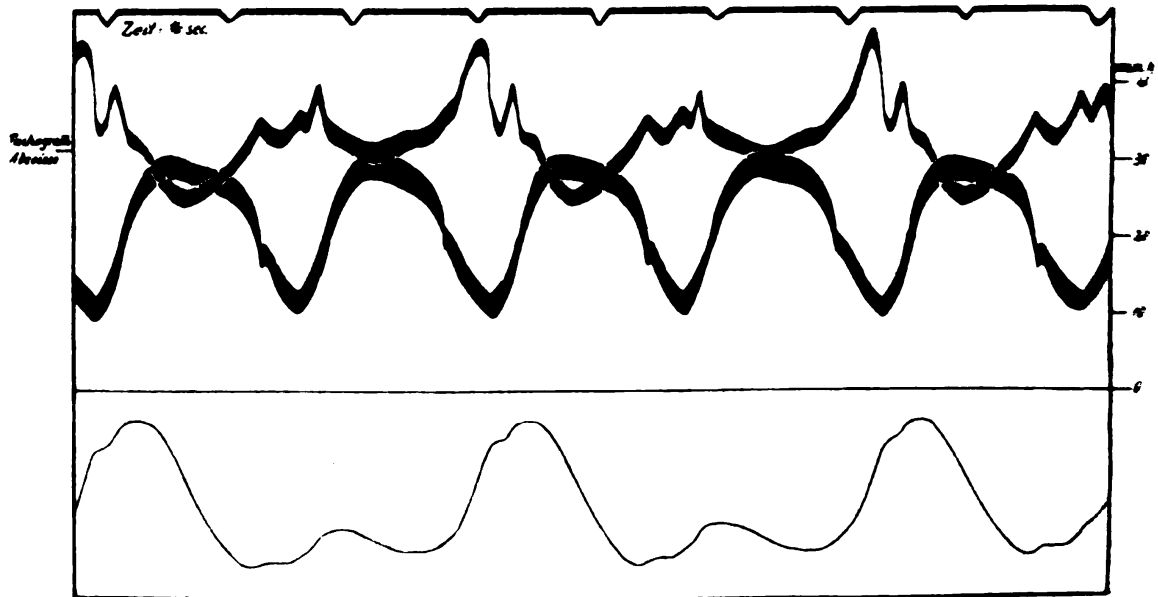


Fig. 5. $\frac{2}{3}$ natürl. Tachogramm der Herzkammerbasis (oben) und Druckkurve des rechten Ventrikels (Mitte). Die durch Integration des Tachogramms erhaltene Volumkurve der Ventrikel (unten). Erklärung sonst wie Fig. 1.

Ebene der Herzbasis. Die am untern Ende der Fig. 5 durch Integration des Tachogramms erhaltene genaue Volumkurve gibt das ebenfalls gut wieder. Zu Beginn der Kurve fällt mit der kräftigen Zusammenziehung die Volumkurve mit erheblicher Neigung ab, bis zum Aortenklappenschluß zeigt sie vollkommen den typischen Verlauf. Daß die Anfangsschwingung nicht deutlich ausgeprägt ist, ist etwas Zufälliges der dargestellten Kurve, nichts für den Alternans Typisches. Der Aortenklappenschluß zeigt sich wie gewöhnlich durch ein geringfügiges Ausbiegen der Volumkurve nach oben an, entsprechend der Rückkehr der geringen zwischen den Taschenklappen liegenden Blutmenge in die Kammern. Dann verläuft die Volumkurve für auffallend lange Zeit fast genau parallel der Abszisse, weil Blut nicht einzuströmen vermag. Ganz langsam beginnen sich die Kammern dann etwas zu füllen, der Neigungswinkel der Volumkurve bleibt jedoch ein geringerer. Bald, mit Einsetzen der neuen Zusammenziehung, biegt die Volumkurve

wieder in eine der Abszisse parallele Richtung um. Ein schüchternes Sinken zeigt geringfügige Entleerung an, die vielleicht ganz auf Rechnung der rechten Kammer zu setzen ist. Die gemeinsame Plethysmographie beider Kammern läßt ja leider ihre Anteile nicht getrennt bestimmen. Wieder folgt ein auffallend langes der Abszisse paralleles Stück, dann ein Wiederanstieg der Volumkurve, der zunächst nur zaghaft einsetzt, bald aber in eine ganz ungewöhnlich steile Neigung umbiegt, so daß in sehr kurzer Zeit das Ausgangsvolum wieder erreicht wird. Es ist ein ganz besonders charakteristischer Zug aller bei Alternans erhaltener Volumkurven, daß gerade während dieser Strecke der Füllung die Neigung der Kurve so besonders steil verläuft, viel steiler, als an irgendeiner andern Stelle der Volumkurve. Der Grund liegt darin, daß ein besonders großes Druckgefälle rasche Blutströmung durch relativ weite Ostien ermöglicht. Nur so wird genügende Füllung in der kurzen zu Gebote stehenden Zeit gewährleistet. Diese spät in der Diastole fast rechtwinklig umbiegenden Volumkurven sind dem Alternans durchaus eigentümlich.

Alternans bei sufficientem Herzen nach Extrasystolie und bei hohem Arteriendruck.

Am Herz-Lungenpraeparat kommen nicht so ganz selten spontane Extrasystolen zur Beobachtung. Fallen diese bei hoher Frequenz und ziemlich hohem arteriellem Widerstande ein, so schließt sich wie in analogen Beobachtungen beim Menschen manchmal Alternans an, der in kürzerer oder längerer Zeit wieder abklingt. In Fig. 6 ist ein solches Ereignis abgebildet. Man sieht gerade noch den relativ sehr langsam absteigenden Schenkel der Druckkurve und die lange kompensatorische Pause der Extrasystole. Die Füllung der Kammern während der langen Pause ist eine ungewöhnlich reichliche. Es folgt, ausgehend von großer Anfangsfüllung, die große postextrasystolische Zusammenziehung, die wie die Volumkurve zeigt, ein besonders großes Schlagvolumen fördert und, wie sich aus der Druckkurve ergibt, in der Aortenwurzel eine Pulsamplitude von über 40 mm Hg hervorruft. Der sehr hohe Anstieg der Druckkurve bis zu 172 mm Hg bewirkt, wie bekannt (29), eine Verbreiterung der Druckkurve. Die Kammer ist noch nicht erschlaft und sehr wenig gefüllt, wenn der zweite normale Kontraktionsreiz rechtzeitig vom Vorhof kommt. Von abnorm hohem diastolischem Druck steigt, wie wir erwarten, eine ungewöhnlich schwache Kontraktion nur bis 155 mm Hg an. Die

Pulsamplitude beträgt in der Aortenwurzel knapp 25 mm Hg, das von beiden Kammern zusammen geförderte Schlagvolumen verhält sich zu dem der ersten postextrasystolischen Zusammenziehung wie 16:23. Die schwache Kontraktion fällt früher wieder ab und hat einen tieferen diastolischen Druckwert erreicht, wenn der neue Kontraktionsreiz eine dementsprechend stärkere dritte Kontraktion

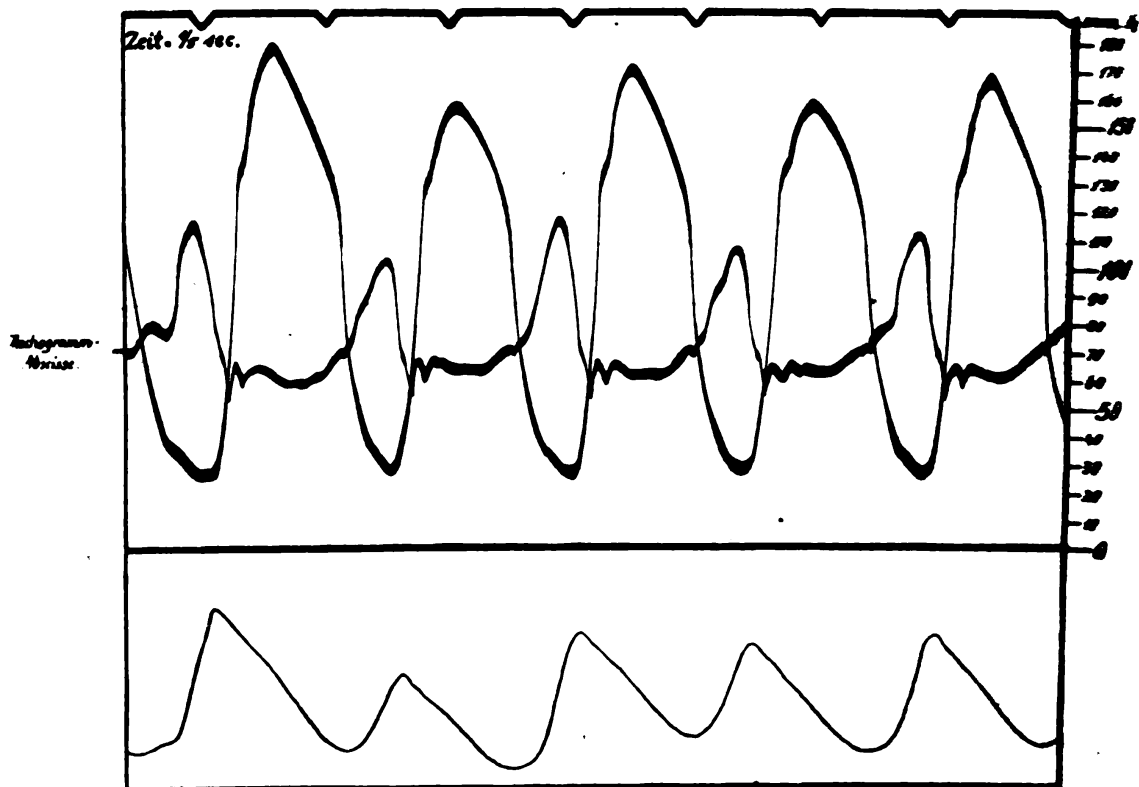


Fig. 6. $\frac{2}{3}$ natürl. Tachogramm der Herzkammerbasis und Druckkurve des linken Ventrikels (oben), die durch Integration des Tachogramms erhaltene Volumkurve der Ventrikel (unten). Herz-Lungenpräparat. Katze. Spontan entstandener Alternans bei sufficientem Herzen nach Extrasystole, rasch abklingend.

auslöst. Doch ist der erreichte maximale systolische Druckwert nicht mehr ganz so hoch wie bei der ersten Kontraktion, etwa 163 mm Hg, die Pulsamplitude beträgt noch rund 38 mm Hg. Noch einige Male folgen sich in regelmäßigem Wechsel kräftige und schwache Zusammenziehungen, doch wird der Unterschied schon in dem kurzen abgebildeten Stück immer geringer. Er wird zweifellos in wenigen weiteren Pulsen verschwunden sein. Tachogramm und Volumkurve zeigen das allmählich zurückgehende Alternieren ebenfalls in sehr hübscher Weise.

Das Bemerkenswerte der Fig. 6 ist, daß von Insufficienz des

Herzens keine Rede ist. Die Druckkurve bewegt sich auch vollkommen im ersten Teil der Kurvenschar. Wenn trotzdem Alternans auftritt, so liegt es an den besonderen Verhältnissen, hoher Frequenz, 285, hohem arteriellem Druck und Einfallen einer Extrasystole. Das entspricht ganz den analogen Verhältnissen beim Menschen (Einleitung, Punkt 5, 6, 13). Unser Versuch zeigt, daß

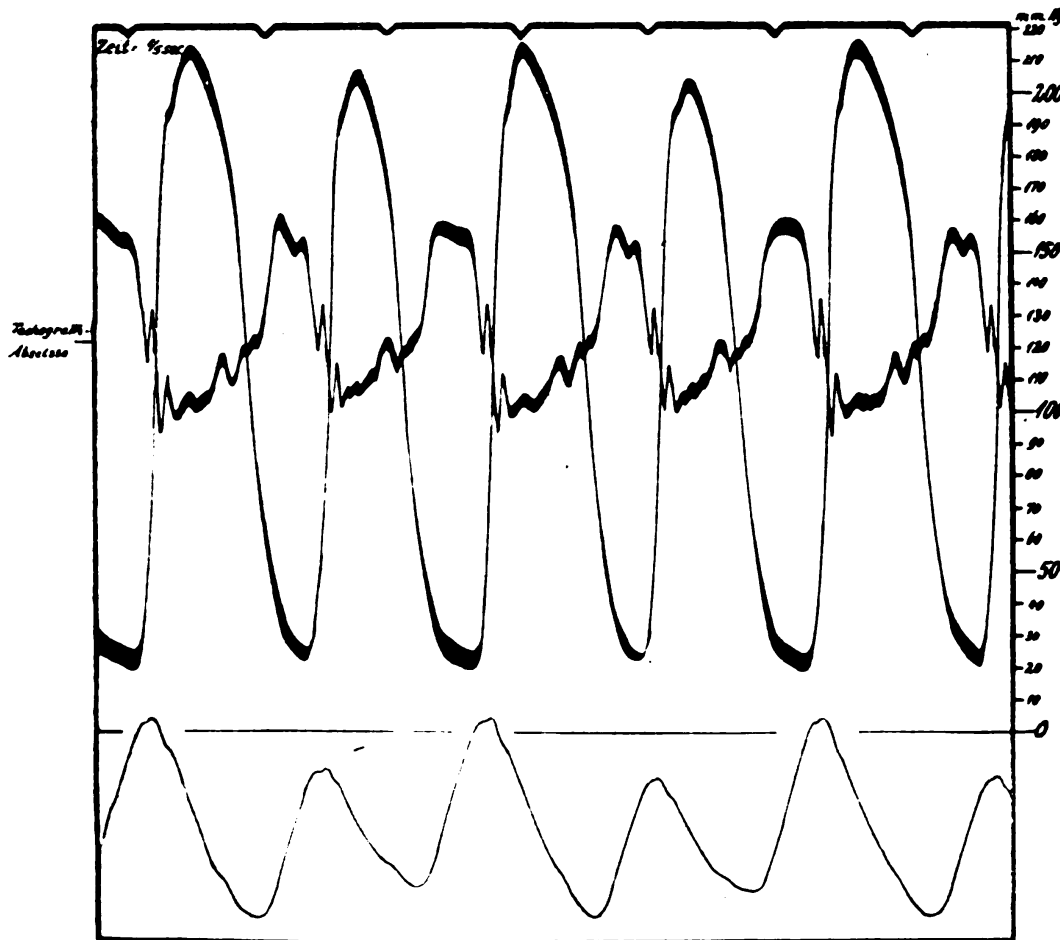


Fig. 7. $\frac{2}{3}$ natürl. Tachogramm der Herzkammerbasis und Druckkurve des linken Ventrikels (oben), die durch Integration des Tachogramms erhaltene Volumkurve der Ventrikel (unten). Herz-Lungepräparat. Katze. Spontan entstandener Alternans bei sufficientem Herzen infolge von Erhöhung des arteriellen Widerstandes.

unter so extremen Verhältnissen Alternans durchaus nicht unbedingt ein Zeichen von Herzinsuffizienz sein muß. Ganz ähnliches Verhalten finden wir auch in Fig. 7. In diesem Versuch wurde Alternans bei einer ziemlich hohen Frequenz von 227 erzeugt ausschließlich durch übermäßige Erhöhung des arteriellen Widerstandes. Als der diastolische Aortendruck, wie die Druckkurve

zeigt, auf ca. 190 mm Hg erhöht wurde, stellte sich Alternans ein. Bei jedem zweiten Pulse vermag der Druck nur noch unbedeutend über den diastolischen Aortendruck anzusteigen, während dazwischen höhere Druckwerte erreicht werden. Senken des Widerstandes beseitigte den Alternans prompt. Wiederum liegt der Grund des Alternans im diastolischen Verlauf der Druckkurven, die nach den kräftigen Kontraktionen noch nicht ausreichend tief abgefallen sind, während sie nach den schwächeren deutlich gegen die Abszisse einzubiegen beginnen. Tachogramm und Volumkurve geben das Alternieren gut wieder. Wiederum bewegen sich die Druckkurven im ersten Teil der Kurvenschar, von Insufficienz des Herzmuskels ist keine Rede.

Das Gemeinsame aller bisher beobachteten Formen von Alternans liegt also in der Druckkurve. Zu Alternans führen diejenigen Faktoren, die zu einer Verbreiterung der Druckkurve führen. Als solche haben wir kennen gelernt Herzinsufficienz mit Übertritt der Druckkurven in den zweiten Teil der Kurvenschar, ferner die übermäßig kräftige postextrasystolische Kontraktion und die Dynamik bei hohem arteriellem Widerstand. Allen diesen Faktoren ist Verbreiterung der Druckkurve mit verspätetem Einbiegen in eine der Abszisse parallele Richtung, d. h. mit verspäteter Erschlaffung, gemeinsam. Alternans tritt unter diesen Einflüssen dann und nur dann auf, wenn die Frequenz so hoch ist, daß der zweite zu rechter Zeit einfallende Reiz so frühzeitig kommt, daß die Erschlaffung noch nicht ausreichend fortgeschritten ist, wenn andererseits der Reiz so spät kommt, daß er nicht in die refraktäre Phase fällt. Je frühzeitiger in dem so umgrenzten Intervall der Reiz wirksam wird, desto kleiner und schwächer wird nach den für die Extrasystole bekannten Gesetzen die zweite Kontraktion ausfallen, desto stärker wird demnach das Alternieren sein.

Alternans durch Glyoxylsäure.

Man wird in den vorangehenden Ausführungen den Nachweis finden, daß durch die geschilderten dynamischen Verhältnisse Alternans erzeugt werden kann. Man wird auch in dem geschilderten Mechanismus eine gute Erklärung finden für die in der Einleitung aufgezählten, durch klinische und experimentelle Beobachtungen ermittelten Eigenschaften des Alternans. Allein es bleibt die Frage, ob der Alternans immer durch übermäßige Verbreiterung der Druckkurve erzeugt wird, oder ob auch andere Möglichkeiten bestehen. Die experimentellen Studien der letzten Jahre beziehen sich fast

durchweg auf den durch Glyoxylsäure erzeugten Alternans. Um zu sehen, ob auch dieser durch die gegebene Erklärung gedeckt wird, habe ich einige Versuche an Kaninchen mit erhaltenem natürlichem Kreislauf angestellt. (Katzen waren augenblicklich nicht erhältlich.)

Kaninchen. Urethannarkose. Registrierung des Drucks im linken Ventrikel mit Troikartmanometer. Optische Registrierung. 5% Glyoxylsäurelösung (Merck) mit konz. Natronlauge sorgfältig neutralisiert, langsam intravenös injiziert.

Nachdem im ganzen 12,75 ccm 5% Glyoxylsäurelösung in mehreren Abschnitten infundiert waren, trat Alternans auf. Fig. 8 wurde in diesem Stadium aufgenommen, 30' nach Beginn der intravenösen Infusionen. Die Druckkurven lassen sich gut beim dritten Pulse vergleichen, wo der Verlauf der kleineren Kontraktion in das Koordinatensystem der großen eingetragen ist. Man sieht bei der schwachen Zusammenziehung den Beginn von einem höheren Druckwerte, den langsameren Druckanstieg zu niedrigerem systolischem Maximum, die Verfrühung des Zuckungsgipfels, den weniger steilen Druckabfall, der dennoch auf tiefere Werte heruntergeht, in eine der Abszisse parallele Richtung umbiegt, und man erkennt eine deutliche Wirkung der Vorhofsysteme. Der kräftige Puls dagegen erreicht den niedrigeren diastolischen Druckwert nicht, denn offenbar ehe die Erschlaffung vollständig geworden ist, setzt der nächste Reiz ein. Wir finden also unter Glyoxylsäurewirkung dieselben dynamischen Verhältnisse wieder wie bei den bisher beschriebenen Alternansformen.

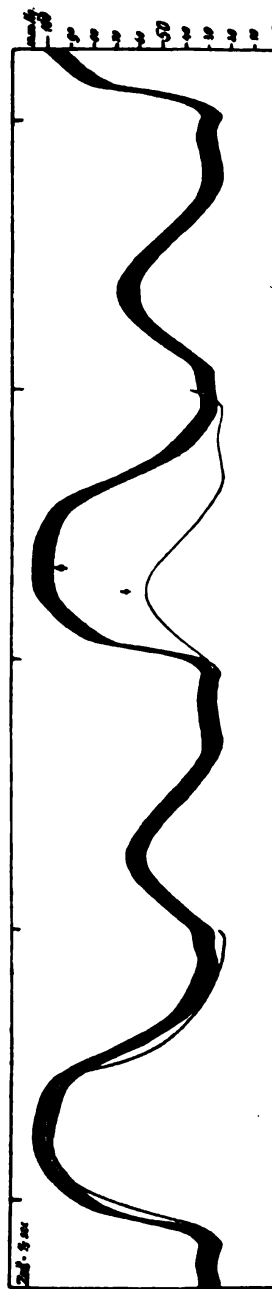


Fig. 8. $\frac{1}{2}$ natürl. Druckkurve des linken Ventrikels. Natürlicher Kreislauf. Kaninchen. Alternans nach Glyoxylsäure. Fein gezeichnete Kurve der ersten Kontraktion-Druckkurve vor Injektion von Glyoxylsäure. Fein gezeichnete Kurve der dritten Kontraktion-Verlauf der schwachen Zusammenziehung. Die Pfeile bezeichnen das Maximum der Druckkurve.

28*

Eine weitere Erscheinung fällt in Fig. 8 auf, die sich in unseren bisherigen Kurven nicht gefunden hatte, die aber unter den klinischen Beobachtungen sich mehrfach findet (Rihl (23). v. Tabora (35)), das ist die Nachzeitigkeit der kleinen Kontraktion. Die Erklärung dieser Erscheinung liegt in den Versuchen von Marey, der nachwies, daß ein auf den absteigenden Schenkel einer Kontraktion treffender zweiter Reiz mit um so größerer Latenz beantwortet wird, je früher er einfällt. Diese am Froschherzen gemachte Beobachtung konnten wir kürzlich zusammen mit Klee-**m**ann (33) auf Grund einer klinischen Beobachtung auch für den Menschen nachweisen. Die Verwendung eines künstlichen großen Kreislaufs und die Beimengung reichlicher Mengen von Kochsalzlösung zu dem zur Speisung verwendeten Blute bei meinen früher beschriebenen Versuchen erklärt es vielleicht, daß bei ihnen keine meßbare Nachzeitigkeit der schwachen Kontraktion auftrat. Unsere Druckkurven zeigen dem eigentlichen Anstieg der schwächeren Zusammenziehung vorausgehend schon ein leichtes Ansteigen des Drucks. Man könnte daran denken, daß die Latenz für verschiedene Muskelfasern ungleich lang ist, daß also deshalb der Druck langsam zu steigen beginnt, weil die Kontraktion einzelner Muskelbündel einsetzt. Das ist aber, zumal bei genauerer Berücksichtigung der zeitlichen Beziehungen zum Eintreffen des Reizes, nicht wahrscheinlich. Denn dieser leichte Anstieg beginnt nicht in der Mitte zwischen zwei kräftigen Kontraktionen, sondern vorher. Viel eher wird man annehmen müssen, daß durch den hohen im Vorhof herrschenden Druck, der im vorliegenden Falle wohl etwas Blut in die Kammer treibt, der Druckabfall verhindert wird.

Im Koordinatensystem der ersten in Fig. 8 verzeichneten Kontraktion ist der Druckablauf eingezeichnet, wie er sich bei Beginn des Versuchs dargestellt hatte. Man sieht daraus, daß offenbar der diastolische Druckabfall vor der Glyoxylsäurewirkung ein rascherer ist, andererseits scheint der Druckanstieg vorher weniger steil zu erfolgen. Demnach käme der Glyoxylsäure am Säugtierherzen ähnlich wie am Froschherzen (Starkenstein (27)) eine stark kontraktionsfördernde Wirkung zu. Freilich sind die im natürlichen Kreislauf gewonnenen Druckkurven nicht so eindeutig vergleichbar, weil nicht genau bekannt ist, wie sich die äußeren Arbeitsbedingungen des Herzens — Widerstand, Schlagvolumen — durch die Säure geändert haben. Die diesbezügliche Feststellung kann also nicht als eine endgültige betrachtet werden.

Das verwickelte Problem der Digitaliswirkung auf das Säuge-

tierherz im vorliegenden Zusammenhang anzuschneiden, liegt keine Veranlassung vor. Es genügt, darauf hinzuweisen, daß die von W. Straub (34) gegebene Erklärung des am Froschherzen unter Antiarinwirkung beobachteten Alternans mit der hier vertretenen vollkommen übereinstimmt.

Alle bekannten Eigenschaften des Alternans, wie sie in der Einleitung aufgezählt wurden, werden durch unsere dynamische Betrachtungsweise unschwer verständlich. Wenn im Elektrokardiogramm bei bestehendem Alternans ein Alternieren der Dauer der Kammerkomplexe meist nicht beobachtet wird, so ist uns diese Tatsache ein neuer Beweis für die von mir (31) vertretene Auffassung, daß die Dauer des Elektrokardiogramms mit der der Kontraktion nicht zusammenfällt.

Unter besonders günstigen Verhältnissen läßt sich die Tatsache unvollständiger Erschlaffung der Kammern nach der großen Kontraktion auch im Kardiogramm erkennen (Rihl (22) und eigene Beobachtung). Der wechselnde Charakter des Kardiogramms hat verhindert, daß die allgemeine Gültigkeit dieser Erscheinung früher erkannt wurde.

Zusammenfassung.

Die bisher aufgestellten Hypothesen über das Wesen des Herzalternans vermögen die Bedingungen seines Auftretens nicht ausreichend zu erklären.

Klinische und experimentell ermittelte Eigenschaften des Alternans werden aufgezählt, denen ein Erklärungsversuch gerecht werden muß.

Da es sich beim Alternans nicht um eine eigentliche Rhythmusstörung, sondern um eine Störung der Dynamik bei erhaltenem Rhythmus handelt, muß eine Erklärung begründet werden auf einer Analyse der dynamischen Faktoren, Spannung und Länge des Muskels.

Die Suspensionsmethode und die Verzeichnung des Kardiogramms ist zur Analyse dynamischer Faktoren unzureichend. Keinesfalls kann eine mit diesen Methoden verzeichnete Kurve als Ausdruck der Kontraktion gerade der mit dem Registriersystem gekoppelten Muskelfasern gelten.

Die Erklärung für das Auftreten des Alternans liegt in der Druckkurve (Spannungskurve, Kontraktionskurve). Alternans tritt dann und nur dann auf, wenn die Frequenz so hoch und der Ablauf der Druckkurve so breit ist, daß der Druck noch nicht aus-

reichend gesunken ist, wenn der neue normale Kontraktionsreiz einsetzt.

Nach den am Froschherzen bekannten Gesetzen fällt die zweite Kontraktion um so kleiner aus, je früher im absteigenden Schenkel der vorangehenden Druckkurve der zweite Reiz eintrifft. Theoretisch richtig erscheint es, die Erklärung in der Unvollständigkeit anaboler Stoffwechselfvorgänge zu suchen.

Die schwächere Kontraktion des Alternans geht von höheren Druckwerten aus, steigt weniger steil an, die Anspannungszeit ist dadurch verlängert, das Druckmaximum ist beträchtlich erniedrigt und wird vorzeitig erreicht. Der diastolische Druckabfall erfolgt weniger steil, trotzdem biegt der Druck früher in eine der Abszisse nahezu parallele Richtung ein. Die Gesamtdauer der schwächeren Kontraktion ist also erheblich verkürzt.

Die Füllung der Kammer kann nach der starken Kontraktion nicht oder nur unzureichend erfolgen, weil der Kammerdruck nicht oder spät unter den Vorhofdruck sinkt. Der Grund des Alternans liegt jedoch nicht in dieser unzureichenden Füllung, da der systolische Rückstand bei der schwachen Systole meist größer ist als bei der starken. Außerdem findet sich Alternans an Froschherzen auch ohne alternierende Füllung.

Alternans ist als der Übergang zum Halbrhythmus aufzufassen. Letzterer tritt dann ein, wenn die anabolen Prozesse so unvollständig sind, daß jeder zweite normale Reiz überhaupt nicht beantwortet wird.

Wirken auf den linken Ventrikel Faktoren ein, die zu Alternans führen, so tritt auch im rechten Ventrikel Alternieren auf, das sich besonders in einer Verbreiterung der der großen Kontraktion des linken Ventrikels zugehörigen Druckkurve äußert. Die Dynamik der einen Herzhälfte ist also von der der anderen nicht vollkommen unabhängig.

Alternans der linken Kammer macht sich am linken Vorhof durch alternierende Anfangsfüllung und alternierende Erschwerung des Abflusses geltend. Der rechte Vorhof braucht dabei nicht betroffen zu sein (vgl. die Befunde am Venenpuls).

Der Einfluß des Alternans auf die Volumkurve wird aus dem „Tachogramm der Herzkammerbasis“ näher analysiert.

Die der Analyse zugrunde gelegten Alternansformen wurden beobachtet bei insufficientem Herzmuskel im „zweiten Teil der Kurvenschar“ der Druckkurve, ferner bei sufficientem Herzen nach

Extrasystolen und bei hohem Aortendruck, sowie unter Glyoxylsäurewirkung, stets nur bei relativ hoher Frequenz.

Die gelegentlich beobachtete Nachzeitigkeit der kleinen Kontraktion erklärt sich aus der Verlängerung der Latenz für früh in der Diastole einfallende Reize.

Literatur.

1. Edens, E., Pulsstudien. *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 100, 1910, S. 221.
2. Frank, O., Zur Dynamik des Herzmuskels. *Zeitschr. f. Biol.*, 32, 1895, S. 370.
3. Ders., Die Arbeit des Herzens und ihre Bestimmung durch den Herzindikator. *Sitzungsber. d. Ges. f. Morpholog. und Physiol. in München*, 1898, S. 147.
4. Ders., Die Grundform des arteriellen Pulses. *Zeitschr. f. Biol.*, 37, 1899, S. 483.
5. Gerhardt, D., Die Unregelmäßigkeiten des Herzschlages. *Ergebn. d. inn. Med. und Kinderheilk.*, 2, 1908, S. 418.
6. Groß, E., Die Bedeutung der Salze der Ringer'schen Lösung für das isolierte Säugetierherz. *Pflüger's Arch.*, 99, 1903, S. 264.
7. Hering, H. E., Über den Pulsus pseudoalternans. *Prager med. Wochenschr.*, 27, 1902, S. 217.
8. Ders., Die Unregelmäßigkeiten des Herzens. *Verhandl. d. D. Kongr. f. inn. Med.*, 1906, S. 138.
9. Ders., Über zeitweilige partielle Hyposystolie der Kammern des Säugetierherzens. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1908, S. 638.
10. Ders., Das Wesen des Herzalternans. *Münchener med. Wochenschr.*, 1908, S. 1417.
11. Ders., Über Herzalternans. *Verhandl. d. D. Kongr. f. inn. Med.*, 1908, S. 323.
12. Ders., Experimentelle Studien an Säugetieren über das Elektrokardiogramm. *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.*, 7, 1910, S. 363.
13. von Höglin, H., Beobachtungen über den Pulsus alternans und pseudoalternans. *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 114, 1914, S. 1.
14. Hoffmann, A., Die Elektrographie als Untersuchungsmethode des Herzens. *J. F. Bergmann, Wiesbaden*, 1914.
15. Hofmann, F. B., Beiträge zur Lehre von der Herzinnervation I, *Pflüger's Arch.*, 72, 1898, S. 409.
16. Ders., Über die Änderung des Kontraktionsablaufs am Ventrikel und Vorhofe des Froschherzens bei Frequenzänderung und im hypodynamen Zustande. *Pflüger's Arch.* 84, 1901, S. 130.
17. Kahn, R. H. und Starkenstein, E., Die Störungen der Herztätigkeit durch Glyoxylsäure (Pulsus alternans) im Elektrokardiogramm. *Pflüger's Arch.*, 133, 1910, S. 579.
18. Lewis, Th., *Mechanism of the heart beat*. Shaw & Sons, London, 1911.
19. Mackenzie, J., *Diseases of the heart*. H. Frowde, London, 1913.
20. Lommel, Über anfallsweise auftretende Verdoppelung der Herzfrequenz. *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 82, 1915, S. 495
21. Rehberg, Th., Über Herzalternans. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 68, 1909, S. 247.
22. Rihl, J., Analyse von 5 Fällen von Überleitungsstörungen. *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.*, 2, 1906, S. 83.
23. Ders., Über Herzalternans beim Menschen. *Prager med. Wochenschr.*, 1906, Nr. 13 und *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.*, 3, 1906, S. 274.
24. Schram, P. W., *De Dynamica van het Zoogdierenhart bij Aortainsufficiëntie*. Proefschrift. Utrecht 1915.
25. Socin, Ch., Experimentelle Untersuchungen über akute Herzschwäche. *Pflüger's Arch.* 160, 1914, S. 132.
26. Spieß, P. u. Magnus-Alsleben, E., Über den Herzalternans. *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.* 9, 1911, S. 212.

27. Starckenstein, E., Über experimentell erzeugten Pulsus alternans. *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.* 4, 1907, S. 681.
28. Straßburger, J., Beobachtungen bei Pulsus alternans. *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 100, 1910, S. 610.
29. Straub, H., Dynamik des Säugetierherzens I. *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 115, 1914, S. 531.
30. Ders., Das Tachogramm der Herzkammerbasis. *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 118, 1915, S. 214.
31. Ders., Paroxysmale aurikuläre Tachykardie. Ein Beitrag zur Deutung des Elektrokardiogramms. *Münchener med. Wochenschr.*, 1916, S. 1384.
32. Ders., Das Arbeitsdiagramm des Säugetierherzens. *Pflüger's Arch.* 169, 1917, S. 1.
33. Straub, H. u. Kleemann, M., Partieller Herzblock mit Alternans. *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 123, 1917, S. 296.
34. Straub, W., Über die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen suspendierten Froschherzen. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, 45, 1901, S. 346.
35. von Tabora, D., Über Herzalternans und seine Beziehungen zur kontinuierlichen Herzbigeminie. *Münchener med. Wochenschr.*, 1908, S. 718.
36. Traube, L., Ein Fall von Pulsus bigeminus nebst Bemerkungen. *Berliner klin. Wochenschr.*, 1872, Nr. 16 u. 17.
37. Trendelenburg, W., Untersuchungen über das Verhalten des Herzmuskels bei rhythmischer elektrischer Reizung. *Arch. f. (Anat. und) Physiol.*, 1903, S. 271.
38. Volhard, F., Über den Pulsus alternans und pseudoalternans. *Münchener med. Wochenschr.*, 1906, Nr. 13.
39. Wenckebach, K. F., Die unregelmäßige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung. W. Engelmann, Berlin, 1914.

Aus der kgl. med. Universitäts-Poliklinik in Königsberg i. Pr.
 Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. J. Schreiber.

Zur Polycythaemia rubra.

Von

Dr. Erich Tancré, Königsberg.

Im nachstehenden soll über einen Fall von Polycythaemia rubra berichtet werden, weil er in einigen wichtigeren Punkten von dem Gewöhnlichen abweicht und Neues darbietet.

Die Eltern der Patientin leben, sind gesund und stehen als Vetter und Kusine in verwandtschaftlichem Verhältnis zueinander. Sie hat sechs lebende gesunde Geschwister. Schon in ihrer Schulzeit soll sie, besonders im Winter, ihrer lebhaft roten Gesichtsfarbe wegen allgemein aufgefallen sein; zumal wegen ihrer stets blauroten Hände und Unterarme wurde sie von ihren Schulkameradinnen gehänselt. Im übrigen will Pat. sonst bis auf eine im 16. Lebensjahre überstandene Diphtherieerkrankung immer gesund gewesen sein. Mit 16 Jahren traten die Menses auf und blieben stets regelmäßig. Ihre jetzige Erkrankung begann im Herbst 1914. Sie war damals in einem anstrengenden Dienst an der Bahn beschäftigt. Angeblich wurde sie plötzlich von einem sehr heftigen Migräneanfall betroffen, der sich in der Folgezeit regelmäßig in jeder Woche wiederholte. Außerdem will sie am Tage mehrmals heftigen Kopfschwindel gehabt haben, der sie zwang, sich mehrere Stunden hinzulegen. Dieser Zustand hielt bis August 1915 an. Da sie sich zunehmend schlechter fühlte, wurde sie von ihrem Arzte nach Kudowa geschickt. Hier wurde sie plötzlich ohne erkennbare Ursache von einer starken Heiserkeit befallen, die etwa 5 Wochen anhielt. Der konsultierte Spezialist soll sich über die starke Rötung des Rachens und des Kehlkopfes gewundert haben. In dieser Zeit entwickelten sich auch die auffallenden Veränderungen im Gesicht und auf der Haut, welche unverändert fortbestehen, und welche ich vorweg anführen möchte: Die Lippen und ihre Augenlider schwellen grotesk an, die Augen traten glänzend hervor, die Bindehäute erschienen wie stark entzündet gerötet. Das Gesicht und die Unterarme bekamen eine tief dunkelrote bis blaurote Farbe. Die Gesichtszüge und Falten wurden verschwommen, so daß die Patientin bei ihrer Rückkehr von ihren nächsten Angehörigen nicht wiedererkannt wurde. Sehr erschreckt war sie, als sie eines Morgens beim Aufwachen ihr Kopfkissen mit Blut bedeckt

fand. Es war eine spontane Zahnfleischblutung aufgetreten, und in der Folgezeit blutete dasselbe bei der leichtesten Berührung anhaltend. Jetzt erinnerte sie sich, daß schon in ihrer Jugend, im Anschluß an verhältnismäßig geringfügige Verletzungen, belästigende Blutungen bei ihr auftraten. Jetzt begann auch die Periode sich um einige Tage zu verlängern und mit großem Blutverlust zu verlaufen. Danach waren aber ihre Allgemeinbeschwerden für einige Tage geringer. Sie will in der Zeit 20 Pfund abgenommen haben. Erbrechen, Blut im Stuhl soll nie beobachtet worden sein. Lues wird negiert. Im August wurde sie von dem behandelnden Arzte der medizinischen Poliklinik überwiesen.

Allgemeinstatus: 32jährige Patientin. Ernährungs- und Kräftezustand mäßig. Gesicht tief dunkelrot verfärbt. Obere Augenlider beiderseits ödematös geschwollen, Bindehäute stärker injiziert. Glänzendes Auge. Besonders auffallend ist eine fast elephantiasische Verdickung der Oberlippe, die das Gesicht außerordentlich entstellt. Die Gesichtszüge sind verschwommen und wenig markiert. Die ganze Körperhaut ist gleichfalls dunkelrot verfärbt und zeigt einen vermehrten Turgor. Besonders auffällig ist eine geradezu blaurote Verfärbung beider Unterarme und Hände, ohne daß eine übermäßige Füllung der Venen sichtbar wäre; letztere kollabieren beim Hochheben der Arme, ohne die Blaufärbung zu beeinflussen. Gelenke frei beweglich, schmerzlos, Tophi nicht nachweisbar.

Lungen- und Herzbefund: In jeder Beziehung normal.

Puls regelmäßig. Blutdruck 110 mm Hg.R.R.

Bauch leicht eindrückbar; keine Vergrößerung der Leber, keine der Milz.

Urin ohne Eiweiß und Zucker. Kein Urobilin noch Urobilinogen. Im Sediment vereinzelte Epithelien, harnsaures Natron, phosphorsaure Ammoniakmagnesia. Tagesmenge des Urins schwankt zwischen 1000—2300 ccm. Spezifisches Gewicht im Mittel 1,020. Kochsalzausscheidung nach einmaliger Bestimmung ca. 14 g pro die. Konzentrationsvermögen gut.

Fäces: ohne Blut und Parasiten.

Augenhintergrund: Starke Füllung der Venen mit auffallend tiefdunkler Rötung des gesamten Augenhintergrundes. Farbe der Papille normal.

Blutbefund bei erstmaliger Zählung:

R. = 12 600 000.

W. = 17 000.

Hb = 171 cor. ‰ Sahli.

Neutrophile Leucocyten = 84 ‰. Lymphocyten = 6 ‰. Eosinophile = 2 ‰ Mastz. und große Mononukl. = 3 bzw. 4 ‰. Übergangs. = 1 ‰. Spärlichts. Normoblasten.

Es bestand somit neben einer ganz bedeutenden Vermehrung der neutrophilen Leucocyten (84 ‰) eine ebenso auffällige Verminderung der Lymphocyten (6 ‰). Im besonderen keine stärkere Eosinophilie (2 ‰).

Da die Pat. aus äußeren Gründen nicht länger in Königsberg verweilen konnte, wurde sie mit einer hochdosierten Arsenmedikation nach Hause entlassen.

Mitte Dezember 1916 kehrte sie zurück. Ihr Zustand hatte sich verschlechtert. Die Rötung und Schwellung des Gesichts hatte zugenommen; die Allgemeinbeschwerden, Schwindel und Kopfschmerz, waren stärker geworden. Der Allgemeinstatus war indessen unverändert geblieben. Insbesondere war abermals von Milzvergrößerung, Blutdrucksteigerung und Albuminurie nichts nachzuweisen. Anders der Blutbefund; dieser zeigt eine weitere Steigerung der Erythrocytenzahl:

E. = 13 500 000.

L. = 17 800.

Hb = 173 cor. ‰ S.

Im übrigen gegen die erste Untersuchung eine geringe Vermehrung der großen mononukleären Zellen (6 ‰), dgl. der Normoblasten, in jedem Blutastrich 4—5, sowie spärlich Megaloblasten, in vielen Blutpräparaten einer. Wiederum keine stärkere Eosinophilie.

Behandlung dieselbe, mit Empfehlung von Röntgenbestrahlung. Pat. kehrte zu diesem Zweck früher als verabredet zurück, da sich ihr Befinden angeblich und auch sichtlich weiter verschlechtert hatte, besonders die Kopfschmerzen waren fast unerträglich geworden. Andererseits sah sie im Gesicht wie von Blut strotzend aus, mit der starken Schwellung der Oberlippe und der Augenlider einen grotesken Anblick darbietend.

Drittmaliger Untersuchungsbefund:

Allgemeinstatus unverändert.

Blut: Mittelwert aus vielen Zählungen des aus Vene und Capillare entnommenen Blutes:

E. = 14 200 000.

L. = 18 300.

Hb = 178 cor. ‰ S.

Auffällige Vermehrung der pathologischen roten Blutzellen. In jedem Blutpräparat 6—7 Normoblasten, 4—5 Megaloblasten. Sonst im wesentlichen wie zuvor.

Beginn der Röntgenbehandlung am 7. Januar 1917. Es wurden in 11 Tagen im ganzen 9 mäßige Dosen harter Strahlung auf die langen Röhrenknochen appliziert. Irgendwelche Reaktionen traten nicht auf.

Am 8. Februar stellte sich Patientin abermals vor. Migräneanfall ist in der Zwischenzeit nur einmal aufgetreten, auch der Kopfschwindel war nicht so stark hervorgetreten.

Blutbefund: E. = 12 900 000.

L. = 18 200.

Hb. = 175 cor. ‰ Sahli.

Sonst im wesentlichen wie zuvor. Zahl der Normoblasten in einem Präparat ca. 3—4; Megaloblasten gegen früher vermindert, durchschnittlich 2—3 in jedem Blutpräparat.

Zweite Röntgenbestrahlung: Beginn am 10. Februar. Im ganzen 12 Bestrahlungen der langen Röhrenknochen, des Brustbeins sowie der Schlüsselbeine.

Blutbefund nach Abschluß der Behandlung am 5. März 1917: Abermaliger beträchtlicher Rückgang der Erythrocyten.

E. = 10 300 000.
 L. = 17 200.
 Hb. = 172 cor. ‰ Sahli.

Normoblasten = 2—3 in jedem Präparat; Megaloblasten in vielen Präparaten nur 2.

Mononukleäre und Mastzellen waren gleichfalls auf 4 bzw. 3 ‰ gefallen.

Auffallend war auch jetzt die angebliche bedeutende Besserung der subjektiven Beschwerden.

Bei diesem letzten Aufenthalt der Patientin war es mir möglich, die folgenden Untersuchungen des Blutes in chemischer und physikalischer Hinsicht vorzunehmen.

Das spezifische Gewicht des Gesamtblutes 1082, des Serums 1028 (nach Hammerschlag).

Die Viskosität 22 (nach Determann) gegen 4,8 des normalen. Der Trockenrückstand des Blutes betrug 60 ‰.

Des Trockenrückstand des Serums 11 ‰.

Urobilin im Serum nicht nachzuweisen. Harnsäuregehalt des Serums normal. Gerinnungszeit wesentlich verlängert. Es wurden nach der Sahli'schen Methode in einem Schröpfkopf 4—6 Tropfen Blut aufgefangen und mit Öl bedeckt. Hierbei schwankte die Gerinnungszeit zu verschiedenen Zeiten zwischen 1 Stunde 8 Minuten und 1 Stunde 25 Minuten. Dementsprechend ist die Blutungszeit (Duke) auf 23 Minuten verlängert. Wassermann negativ.

Die Zahl der Blutplättchen schwankte zwischen 523 000 und 600 000. Irgendwelche Größenanomalien der Erythrocyten konnten nie nachgewiesen werden. Eine diagnostische Tuberkulininjektion verblieb negativ.

Nierenfunktion gut. Kochsalzausscheidung, Konzentrationsvermögen und Harnmenge normal.

Nach diesen Daten verdient der vorliegende Fall schon hinsichtlich der Zahl der Erythrocyten besondere Beachtung, weil er die Grenze des bisher Beobachteten noch überschreitet. Die Durchschnittszahl für die roten Blutkörperchen bei der in Rede stehenden Krankheit beträgt nach den in der Literatur niedergelegten Angaben 7—10 Millionen (Weintraud, Geisböck, Gordon).

Höhere Werte bis zu 12—13 Millionen erscheinen bereits als Seltenheit (Benge, Blad, Weber, Watson 11 Millionen; Miller, Reckzeh, Engelbach 12 Millionen). Die bis jetzt höchste Zahl fand Köster mit 13,6 Millionen; diesen Wert übersteigt unsere Kranke um 600 000.

Anders der Hämoglobinwert. Zwar überschreitet dieser in unserem Falle mit 170 bis 175 cor. ‰ Sahli den Durchschnittswert von 120 cor. ‰ Sahli nicht unerheblich, jedoch bleibt er da-

mit hinter dem von Köster beobachteten maximalen Falle von 240 cor. ‰ Sahli bedeutend zurück. In diesem Zusammenhang ist zu bemerken, daß ein Parallelismus zwischen Erhöhung der Erythrocytenzahl und Hb-Gehalt hier überhaupt nicht nachweisbar ist. Als Beispiel hierfür mag die Beobachtung von Glaeßner genannt sein, der bei 11,2 Millionen Erythrocyten einen Hb-Gehalt von nur 90 Sahli fand.

Die in der Literatur oft wiederkehrende Angabe, daß das Blut bei der Venenpunktion nur tropfenweise, träge und tief dunkelblaurot aus der Vene fließt, fand sich auch in unserem Falle bestätigt. In Übereinstimmung damit zeigt die Viskosität (nach Determann) bei unserer Kranken eine bedeutende Erhöhung auf 22 gegen sonstigen Durchschnittswerte zwischen 10 und 20 (Naegeli, Lommel, Bence). Jedoch findet sich bei Ueber in einem Falle die Zahl 40 angegeben, ohne Angabe der Bestimmungsart. Ebenso wie die Erythrocytenzahl bewegt sich auch das spezifische Gewicht des Blutes in unserem Falle mit 1082 an der Grenze maximaler Werte, indem nur einmal Glaeßner 1083 fand, sonst aber bei Frauen 1050 bis 1070 beobachtet wurden. Auch das spezifische Gewicht des Serums bewegt sich mit 1028 an der oberen Grenze des bisher Beobachteten (Gordon 1026). Der Trockenrückstand des Blutes entsprach mit 60 ‰ wohl der enormen Vermehrung der Erythrocyten. Dennoch muß auch dieses Ergebnis als ein bemerkenswertes bezeichnet werden gegenüber dem, was von anderen Seiten sich darüber angegeben findet. So berichtet Weintraud von Höchstwerten bis zu 22,7, 29,03, Staehelin, Gordon bis zu 32,9. Der Trockenrückstand des Serums war übereinstimmend mit den sonstigen Beobachtungen an der Grenze der Norm (Gordon 8,27 ‰).

Urobilin im Serum in einem Fall von Mosse, sonst aber niemals nachgewiesen, wurde auch in unserem Fall nicht beobachtet, ebensowenig Urobilin im Urin im Gegensatz zu den meisten sonstigen Befunden, die zum Teil eine geringere (Lewi, Preiß, Türk, Popper, Rencki), zum Teil eine starke Urobilinvermehrung im Urin nachgewiesen haben (Watson, Weber). Doch berichtet schon Weintraud und Bence über Fehlen des Urobilins im Urin.

Was die Gerinnungszeit des Blutes betrifft, so betrug dieselbe wie gesagt 68—85 Minuten gegen 12 Minuten für normales Blut unter denselben Untersuchungsbedingungen. Sie steht im Einklang mit der Angabe der Patientin, daß sie bei den geringsten

Verletzungen zu stärkeren Blutungen neige. Auch die **artifizii** hervorgerufene Blutung ergab eine bedeutende Blutungszeit (nach Duke 23 Minuten). Dies ist um so bemerkenswerter, als von anderen Autoren eine Verkürzung der Gerinnungszeit beobachtet worden ist (Winter, Gordon, Köster). Das Blut geronn **hier** stets 1—2 Minuten früher als das normale Vergleichsblut, und erschien — wie besonders Köster hervorhebt — der Gegensatz zwischen leichter Blutgerinnungsfähigkeit und starker Blutungsparadox. Eine Erklärung für dies auffällige Verhalten in unserem Fall, das mit Rücksicht auf die oben erwähnte Vermehrung der Blutplättchen noch komplizierter erscheint, vermag ich nicht zu geben.

Was nun die weißen Blutkörperchen betrifft, deren Zahl i. D. 18000 betrug, so schließt sie sich der in der Literatur mitgeteilten Durchschnittszahl von 20000 nahe an, bleibt aber hinter den von Osler und Cantley angegebenen 50000 bzw. 91000 weit zurück.

Wie bei allen Fällen von Polycythämie fand sich auch im vorliegenden eine ausgesprochene neutrophile Leukocytose. Doch war ein Nachweis von Myelocyten (Türk, Senator, Vaquez, Gordon, Stern) nicht zu erbringen.

Die Mastzellen, die in allen ausgesprochenen Zellen eine Vermehrung zeigen bis 4,1% (Goriseff), waren auch hier bis auf 4% erhöht. Über die großen mononukleären Zellen Ehrlich's fehlen in der Literatur meistens die Angaben. Gordon findet eine wesentliche Vermehrung, dgl. Goriseff. Auch im vorliegenden Fall konnte bis 7% nachgewiesen werden.

Die Erythrocyten. Sie wiesen nie Größenanomalien auf, gelegentlich war eine gewisse Hb-Armut derselben bemerkbar. Von fast allen Autoren wird über Normoblastenbefunde berichtet und angegeben, daß sie nur spärlich — bei Durchsicht von vielen Präparaten ihrer nur etwa 1—2 — nachzuweisen waren. Viele Autoren (Glaebner, Köster, Pfeiffer, Schmilinski) fanden auch keine Normoblasten. Schmidt verzeichnet ein etwas reichliches Vorkommen. Megaloblasten sind vielfach gar nicht aufgefunden worden, sie gehören zweifellos zu den Seltenheiten, und sie sind auch dann nur sehr vereinzelt bemerkbar, 1—2 in vielen Präparaten (Rencki, Türk, Curschmann). Demgegenüber ist der Befund in unserem Fall mit 5—6 Normoblasten und 4—5 Megaloblasten in jedem Ausstrich zweifellos als ein ungewöhnlich seltener zu be-

zeichnen, auf dessen Deutung und Bewertung ich weiterhin zurückkommen werde.

Endlich die Zahl der Blutplättchen. Senator fand sie bei seinen Fällen normal, in unserem war sie sehr stark vermehrt.

Nach der im voranstehenden erbrachten Vergleichung der Einzelbefunde im Fall unserer Beobachtung mit den in der Literatur mitgeteilten bleibt nunmehr die Stellung aufzusuchen, die unserem Fall im Rahmen der vermeintlich verschiedenen Typen dieser Krankheit aufzuweisen wäre. Als solche, als verschiedene Krankheitstypen, gelten allgemeiner Annahme nach 2, die gemäß den Beobachtungen Geisböck's und Weintraud's. Geisböck's Fälle zeigten insgesamt eine Erythrocytenvermehrung verbunden mit Blutdrucksteigerung geringer Albuminurie und Cylindrurie; Weintraud's Erythrocytenvermehrung mit mehr oder weniger ausgeprägtem Milztumor, geringer Albuminurie, aber fehlender Blutdrucksteigerung. Im vorliegenden Fall fehlte gleichfalls, trotz der maximalen Erythrocytenvermehrung jede Blutdrucksteigerung, ebenso fehlten Milzvergrößerung und Albuminurie. Somit scheint unser Fall in keine dieser beiden Gruppen hineinzupassen, er scheint vielmehr durch das grundlegende und namengebende Symptom, die Erythrocytenvermehrung, von allen bisher beobachteten Fällen sich besonders markant abhebend, zu beweisen, daß eine starke Schematisierung der Krankheit in einzelnen Typen nicht angängig ist. Dies mag so zusammenhängen, daß die zur Aufstellung der zwei Krankheitstypen angeführten Symptome nicht primär, sondern sekundär bedingt sind. Eine ähnliche Auffassung bekundete bereits Sahli in einem Fall mit vorhandenem Milztumor und gleichzeitiger Blutdrucksteigerung.

Zur Erklärung des Wesens und des Angriffspunktes dieser rätselhaften Krankheit sind die verschiedenartigsten Theorien aufgestellt worden. Ich will nur auf die in jüngster Zeit allgemeiner anerkannte Annahme eingehen, daß es sich bei der Polycythämie um eine Hyperfunktion des Knochenmarkgewebes handle, hierfür spräche besonders der regelmäßige pathologisch-anatomische Befund — nämlich Hyperplasie des Knochenmarks. Türk, der diese Auffassung als erster verfocht, glaubt weitergehend, in der Polycythaemie eine der Leukämie parallele Erkrankungsform zu finden, die er darum als Erythämie bezeichnet wissen möchte. Er glaubt dies besonders mit Rücksicht auf das Auftreten von Erythroblasten tun zu dürfen, die er bei allen seinen Fällen beobachten konnte;

doch fehlt, um eine völlige Analogie mit der Leukämie herstellen zu können, ein schwerwiegendes Moment, nämlich das regelmäßige Auftreten von pathologischen roten Blutzellen, d. h. von Normoblasten und Megaloblasten. Solche sind keineswegs immer oder gar gehäuft nachgewiesen worden. Im vorliegenden Fall stellt freilich das gehäufte Auftreten von Normoblasten und Megaloblasten den auffälligsten Befund im Blutbilde dar, und so mag dieser wohl geeignet erscheinen, die Türk'sche Auffassung von dem Wesen der Polycythämie als eine der Leukämie analoge Erkrankung des erythroblastischen Systems zu unterstützen. In jedem Falle darf aber unser Befund beachtenswert erscheinen, indem er mindestens sehr deutlich auf eine starke Inanspruchnahme und Hyperfunktion des Knochenmarkgewebes hinweist.

Auch auf die Ursachen des Leidens möchte ich nicht näher eingehen, weil keine der in der Literatur diskutierten durch unsere Kranke eine Bestätigung oder Widerlegung fände, mit Ausnahme der von Curschmann für seine Beobachtung betonte Tatsache der Entstehung des Leidens im jugendlichen Alter. Schon im 14. Lebensjahre fiel bei seinem Patienten die Gesichtsröte auf, und Curschmann glaubt, dies im Sinne einer schon damals bestehenden Krankheitsanlage verwerten zu können. Das Hinzutreten von exogenen Faktoren, Überanstrengung u. dgl. sei es dann, welches nach einer „initialen Latenz“ die eigentliche Krankheit zum Ausbruch kommen ließe. Das trifft nun für unseren Fall ganz und gar zu, und zwar mehr als rein äußerlich. Ungefragt gab nämlich unsere Kranke an, daß sie schon in der Kindheit durch ihre stark rote Gesichtsfarbe aufgefallen wäre. Es lag keine Veranlassung vor, die Angabe der Patientin in Zweifel zu ziehen. Damit war die Frage einer kongenitalen Anlage der Erkrankung nahegelegt und damit auch das fragliche Verhalten der übrigen Familienmitglieder hinsichtlich polycythämischer Veränderungen. Da diese entfernt von Königsberg wohnen, galt es sie aufzusuchen. Das geschah, und so habe ich auch die Geschwister, wenn auch nur einmal und unter Bedingungen einer häuslichen Untersuchung, untersuchen können (24. März). Hierbei stellte ich zunächst fest, daß auch nach der Angabe der Eltern unsere Patientin durch ihr sehr rotes Gesicht schon in der Kindheit allgemein aufgefallen wäre. Bei den übrigen Geschwistern konnte ich davon nichts bemerken. Wohl aber erscheint mir folgendes nicht unwichtig anzuführen. Bei 3 von ihren Schwestern ist bei normaler Blutkörperchenzahl — bis zu 5 500 000 — der Hb-Gehalt = 99—100 Sahli.

Bei der jüngsten 16jährigen Schwester jedoch besteht ein Erythrocytenzahlenwert von 6100000 und von 148 cor. % S. Hb., gewiß ein nach beiden Richtungen hin beträchtlicher Wert. Hiernach darf man wohl für den mitgeteilten Fall die Polycythämie als kongenitale, mindestens deren Anlage als bis in die früheste Kindheit zurückverfolgbar ansehen.

In bezug auf den Blutbefund bei der jüngsten Schwester aber darf vielleicht noch weitergehend gefragt werden, ob es nicht erlaubt wäre, hier das okkulte Objekt einer solchen Anlage zu erblicken und festzustellen.

Was schließlich die Gelegenheitsursachen betrifft, die die Krankheit in allen ihren Symptomen und Beschwerden zur vollen Höhe entfachen, so gelten dafür aufreibende verantwortliche Tätigkeit (Fabrikdirektoren, Leiter großer Unternehmungen usw.), nach anderen körperliche Überanstrengung (im Kriege), Durchnässungen u. ä. (Curschmann). Unsere Patientin ist geneigt, die Ursache in ihrem anstrengenden Beruf als Bahnbeamtin zu erblicken, zumal sie zur Zeit des Ausbruchs ihrer Beschwerden eine Kollegin vertreten und deren Dienst zugleich mit dem ihrigen versehen mußte. Die praktischen Konsequenzen ergeben sich, wenn die ihnen zugrunde gelegten Tatsachen sich bestätigen sollten, von selbst. Es ist dies um so fester im Auge zu behalten, als im übrigen therapeutische Versuche (Aderlässe, Arsen, das im vorliegenden Fall direkt geschädigt hat, Sauerstoffinhalationen) keine sonderlichen Ergebnisse gehabt zu haben scheinen. Auch die Behandlung mit Röntgenstrahlen wurde versucht; nach Aldrich mit, nach Curschmann, Gordon ohne Erfolg. In unserem Fall nahm die Zahl der Erythrocyten nach der Röntgenbehandlung um 4 Millionen ab, zusammen mit einer Besserung der subjektiven Beschwerden. Indessen sind Remissionen im Verlauf der Krankheit auch sonst nicht selten beobachtet und beschrieben worden, so daß der Erfolg nicht ohne weiteres auf die Wirkung der Tiefenbestrahlung zu beziehen ist. Immerhin ist derselbe geeignet, bei dem Mangel sonstiger brauchbarer Mittel einerseits und bei der, wie es bis dahin scheint, Unschädlichkeit der Tiefenbestrahlung andererseits, zu weiteren vorsichtigen Versuchen damit anzuregen und dies um so mehr, als bei der Patientin in der folgenden Zeit, 3 Wochen nach Abschluß der zweiten Röntgenbehandlung, eine weitere und ganz auffällige Abnahme der Erythrocyten sich vollzog, so daß ich bei vorerwähnter Gelegenheit am 24. März 1917 nur noch

6 600 000 Erythrocyten bei einem Hb-Gehalt von allerdings noch 163 cor. ‰ Sahli bei unserer Kranken fand.

Literatur.

- Aldrich, Journal Americ. med. An. 1907.
 Bence, Poliglobulie und Milztumor. Deutsche med. Wochenschr. 1916.
 Blad, R., Fol. haem. 1905, S. 684.
 Cantley, The Lancet 1908.
 Curschmann, Med. Klinik 1917, Nr. 2.
 Engelbach, zit. nach Naegeli.
 Geisböck, Archiv f. klin. Med. Bd. 83.
 Gläßner, Wiener klin. Wochenschr. 1906, Nr. 49.
 Gordon, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 68.
 Köster, M., Med. Wochenschr. 1906.
 Levi, zit. nach Gordon.
 Lommel, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 87 und 92.
 Miller, Ref. Fol. haem. 10.
 Mohr-Staehelin, Handbuch der inneren Medizin Bd. 4.
 Mosse, Deutsche med. Wochenschr. 1917, Nr. 52.
 Naegeli, Blutkrankheiten.
 Pfeiffer, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 90, 1907.
 Popper, Wiener klin. Wochenschr. 1908, Nr. 11.
 Preiß, Mitt. Grenzgeb. 1903, Bd. 12.
 Reckzeh, Zeitschr. f. klin. Med. 1915, Bd. 57.
 Rencki, Ref. Fol. haem. 6.
 Rosengart, Milztumor und Hyperglobulie. Grenzgeb. der Med. und Chirurgie 1903.
 Schmidt, Wiener klin. Wochenschr. Nr. 6, 1902.
 Schmiliuski, Ref. Münchener med. Wochenschr. 1906.
 Senator, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 60 und 68.
 Staehelin, Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 3.
 Stern, Med. Klinik 1908, Nr. 2 und 3.
 Türk, Wiener klin. Wochenschr. 1904, Nr. 6 und 7.
 Ueber, zit. nach Sahli.
 Watson, Ref. Münchener med. Wochenschr. 1906, S. 2073.
 Weber, Fol. haem. 1905.
 Weintraud, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 55, 1904.
 Winter, Med. Klinik 1908, Nr. 27.

Über eine bisher nicht beschriebene Neurose des Fußes.¹⁾

Von

Prof. Dr. K. Hasebroek, Hamburg.

(Mit 3 Abbildungen.)

Die in Frage kommende Affektion habe ich bisher — abgesehen von der grundlegenden ersten, in diesem Archiv 1909 erschienenen Untersuchung (4) — im wesentlichen nur orthopädisch abgehandelt. Nachdem sich für mich aus der weiteren Beobachtung ein umschriebenes neurologisches Krankheitsbild herausgehoben hat, halte ich es für angebracht, die Sache von diesem Gesichtspunkt aus vorzubringen. Der Umstand, daß es sich um feinere Innervationsmechanismen handelt, die auf dem Übergangsgebiet von Physiologie und Pathologie liegen, dürfte von allgemeinerem Interesse sein.

Es handelt sich um Fußbeschwerden, die in keines der landläufigen Schemata hineinpassen. Auszuschließen ist alles, was Platt- und Knickfuß heißt, wenngleich solche Füße im geringen Grade gleichzeitig vorhanden sein können. Ebenso wenig kommen primäre Affektionen der Gelenke in Betracht, weder traumatische oder rheumatisch-gichtische, noch solche einer Arthritis deformans, wie ich sie besonders für das Mittelfußgelenk als überaus hartnäckig trotz geringen objektiven Befundes geschildert habe (2, 3). Auch die Erb'sche Dysbasie, an die man denken könnte, ist wegen des oft jugendlichen Alters und der überwiegend weiblichen Patienten nicht anzunehmen.

Die Beschwerden treten nur beim Stehen und besonders Gehen auf, gehören also zur Kategorie der Belastungsbeschwerden. Sie können sowohl einseitig — auffallend oft links — als doppelseitig sein. Bemerkenswert ist, daß die Belastung nicht allein und für sich der Grund ist, sondern daß das Milieu, in dem sich die Patienten gerade befinden, oft ausschlaggebend ist. So können

1) Demonstration in der wissenschaftlichen Sitzung d. Allgem. Krankenhauses St. Georg (Dir. Prof. Deneke) in Hamburg am 19. Januar 1917.

weibliche Patienten der besseren Kreise angeblich im Hause den ganzen Tag treppauf treppab usw. ohne Schmerzen sich bewegen, während die Beschwerden unerträglich sind, wenn sie in der Stadt auf dem Trottoir, zum Zwecke von Besorgungen z. B., herumlaufen müssen. Es ist diese Angabe bis zum gewissen Grade typisch. Noch vor kurzem machte mir auch ein Anwalt die Angabe, daß er durchaus nicht immer von seinen Füßen geplagt werde, daß er sogar oft weite Spaziergänge anstandslos im Freien machen könne, daß er erst dann befallen würde, wenn er in der Stadt sei, und besonders wenn er Eile habe, ins Bureau zu kommen.

Was die Beschwerden selbst anlangt, so ist eine bestimmte Lokalisierung derselben als Schmerz an bestimmten Stellen des Fußes meistens nicht möglich und nur dann, wenn der Vorderfuß und die Metatarsalgegend betroffen sind. Man wird dann an jene unbestimmten Schmerzen erinnert, die an den Metatarsalköpfchen auch sonst bekannt sind und die sich durch eine ätiologisch bisher unklare Hartnäckigkeit auszeichnen. Überwiegend wird jedoch nur über allgemeinen Druck- und Spannungsschmerz im ganzen Fuß geklagt, der sich von dem Unterschenkel hinauf bis zum Rücken, ja bis zum Nacken erstrecken kann. Häufig wird über gleichzeitig aufgetretene, früher nicht vorhanden gewesene Schwielenbildung an der medialen Fläche der Großzehe und über Clavi auf IV. und V. Zehe geklagt.

Die Anamnese ergibt so gut wie nichts: die Beschwerden haben sich allmählich entwickelt und sind da, ohne daß eine Vermutung über den Grund angegeben werden könnte. Ein Trauma fehlt stets. Höchstens spricht man von einer stattgehabten Überanstrengung im Gehen nach längerem Spaziergang. In dieser Beziehung tritt aber eine berufliche Überanstrengung sicher zurück, da eine solche bei den meisten befallenen Personen nicht in Frage kommt.

Ein sehr charakteristisches Symptom ist folgendes: nämlich das Ablaufen und Abschleifen der Außenseite der Absätze der Fußbekleidung, deren Zusammentreffen mit dem Eintritt der Beschwerden von den Patienten sicher angegeben wird. Dieses Ablaufen des Absatzes ist so stark, daß vielfach die Fersenkappe des Stiefels sich weit nach außen umlegt. Dabei bemerkt man an der Fußbekleidung das Paradoxe, daß im Gegensatz zum Absatz, die Vordersohle an der medialen Seite stark abgeschliffen wird, und daß die Stiefelunterseite eine mitunter stärkste Torsion aufweist (siehe Fig. 3).

Was findet man an diesen Füßen? Auf den ersten Anblick nichts Besonderes. Der Fußabdruck, im Stehen genommen, fällt ganz verschieden aus, es kommen alle Typen vom leichten Pes planus bis zum Abdruck mit schmalen Außenrand zum Ausdruck. Im Vordergrund steht eine muskuläre Rigidität des Fußes gegen passive Bewegung: Wenn man mit der linken Hand den Unterschenkel der Patienten umgreift und nun mit der rechten den Fuß bewegt, so stößt man auf einen gewissen Widerstand. Man konstatiert dies besonders daran, daß die passive Fußhebung sehr wenig ausgiebig möglich ist, man kommt nicht über 90° zur Beinachse, wobei sich die Hacksehne stark anspannt. Überläßt man den Fuß sich selbst, so geht er supinatorisch in deutliche Varusstellung und zeigt in dieser Stellung eine gewisse Federung; der Fuß hat die Tendenz, nach dieser Richtung hin sich einzustellen. Demgegenüber bemerkt man, besonders wenn man die Varusstellung zurückbringt, eine Neigung zur Pronations- und Flexionsstellung des Vorderfußes. Der Gesamtfuß erhält hierdurch den Charakter des „hohen Spannes“ mitunter des Hohlklauenfußes. Diesem entspricht zugleich eine Überstreckung der Zehen, besonders der Großzehe.

Die Röntgendurchleuchtung hat mir nie spezifische Anhaltspunkte gegeben.

In Fig. 1 sieht man die Kombination der Varustendenz des Hinterfußes mit der Pronationstendenz des Vorderfußes. Letztere ist auch der Grund der in der Fig. 2 angedeuteten Schwielenbildung an der Großzehengegend, wozu sich oft noch Clavi auf den IV. und V. Zehen gesellen. In Fig. 3 gebe ich eine Skizze des charakte-



Fig. 1.



Fig. 2.

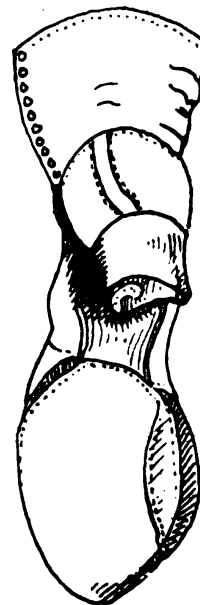


Fig. 3.

ristisch befallenen Schuhwerkes wieder, die nur der Ausdruck der Supinations- und Varustendenz des Hinter-Mittelfußes einerseits, der Pronationstendenz des Vorderfußes andererseits ist. Diese eigentümliche Verdrehung der Gehfläche des Stiefels, von der man beim ersten Anblick nicht recht begreifen kann, wie die Patienten darauf gehen können, ist nur aus der Funktion des Fußes beim Vorwärtsschreiten zu verstehen: Indem der Fuß in Varusspannung aufgesetzt wird, macht sich bei dem folgenden Abwickeln des Fußes, und besonders beim Abstoßen vom Boden, die Pronationsspannung des Vorderfußes so geltend, daß gewissermaßen eine vorne und hinten mit den Achsen sich kreuzende Torsion resultiert. Diese Verdrehung des Schuhwerkes veranlaßt sehr oft die Patienten, dem Schuhmacher die Schuld an ihren Beschwerden zu geben. Sie denken anfangs gar nicht an den Arzt, wandern von einem Schuhmacher zum andern und haben sich oft ein ganzes Arsenal von Stiefeln zugelegt, ohne damit Erfolg gehabt zu haben.

Wir haben in der Affektion eine mehr oder weniger ausgesprochene Art bestimmt lokalisierter muskulärer Hypertonie, fast bis zur Krampfform gehend, vor uns. Da man ferner die betreffenden Muskelgruppen: Wadenmuskulatur inkl. der Hacksehne, Tibialis posticus, mediale Sohlenmuskeln druckempfindlich findet, so geht man wohl nicht fehl, wenn man den Sitz der Beschwerden in diesen Muskeln sucht. Hierbei kann es sich jedoch nur um eine Beanspruchung auf Überdehnung und zwar während der Steh- und Gehfunktion des Fußes handeln, denn alle aktiven Bewegungen an sich sind für die Patienten schmerzfrei. Es kann nur die Funktion des Fußes sein, die die Beschwerden zugleich auslöst, indem die Abflachung und die Stellungsveränderungen während des Schreitens zugleich eine kontrakturähnliche Hypertonie in den Muskeln hervorrufen.

Ich komme nun dazu, die ganze Affektion für eine Neurose zu halten. Das so unvermittelte Auftreten der Beschwerden ohne anamnestisch festzustellende Veranlassung, das eigentümliche Verhalten gegenüber dem Milieu, das offenbar auf eine Affizierung des Nervensystems durch Außenreize hinauskommt, spricht schon in diesem Sinn. Auch eine angeblich stattgehabte „Überanstrengung“ des Fußes würde in eine rein funktionelle Störung sehr wohl ausklingen können. Die Zwangsstellung des Fußes an sich allein braucht nicht solche Beschwerden hervorzurufen, denn es gibt in dieser Beziehung viel ausgeprägtere Zustände ohne Beschwerden:

ich erinnere an die ganz ähnlichen Klauen — und Hohlklauenfüße, die angeboren sind, ferner an den formativ gleichen Pes equinovarus bei den spatischen Zuständen wie Little, nach cerebralen Mono- und Diplegien usw; solche Individuen laufen jahrelang ohne subjektive Beschwerden beim Gehen und Stehen herum, obwohl die Fußstellung ein mehr oder weniger schweres Defizit mit sich bringt.

Das Gebundensein der Störung an die Funktion, wie es in dem torquierten Stiefel so klar zum Ausdruck kommt, legt es nahe an eine ähnliche Störung zu denken wie wir sie bei der oberen Extremität in gewissen Formen des Schreibkrampfes kennen. Auch hier haben wir oft eine dürftige Anamnese und die zweifellose Abhängigkeit vom Nervensystem im ganzen. Auch hier handelt es sich um eine rein funktionelle Neurose, eben nur im Moment des Schreibens. Die Analogie geht noch weiter: denn auch beim Schreibkrampf findet sich eine charakteristische Pronationskrampfauslösung des Daumens, und bei vielen Fällen stößt man auch auf eine supinatorische Spannungstendenz des Unterarmes, indem die pronatorische Schreibstellung der Hand schon Schwierigkeiten macht. Schon seit Jahren lasse ich, ohne daß ich von dem hier jetzt erörterten Zusammenhang noch etwas wußte, Schreibkrampfpatienten sofort eine Schreibweise mit stark supinierter Hand sich einüben, ähnlich wie man sie bei der Rundschrift anwendet.

Durch etwas weiteres finde ich bestätigt, daß die Affektion als eine Neurose aufgefaßt werden muß: Es kann nämlich wohl kein Zufall sein, daß die Patienten überwiegend das weibliche Geschlecht betreffen, bei denen die Menses eine Rolle spielen. Zunächst fällt auf, daß mir junge Mädchen in den ersten Zeiten des Auftretens der Periode so viel zugeführt werden, weil deren schlechter Gang mit der Auswärtsdrängung der Fersenkappe des Schuhzeugs die aufmerksame Mutter zum Orthopäden treibt. Regelmäßig finde ich hier den „Spannungsfuß“ wie ich ihn oben geschildert habe mit den typischen Druckempfindlichkeiten. Auch Beschwerden beim längeren Gehen bestehen mehr oder weniger. Es erscheint sehr oft die Angabe, daß die Periode die Beschwerden verschlimmert.

Weiter habe ich konstatiert, daß einseitig vorhandene Reizzustände an den Parametrien oder Ovarien mit einem gleichseitigen schmerzhaften Spannungsfuß zusammenfallen, während der entgegengesetzseitige Fuß frei ist. Endlich erscheint die Affektion häufig bei älteren weiblichen Patienten mit mancherlei anderen Krisen der Menopause zusammen, und hier ganz besonders hartnäckig und

schwer. Die starke Varoequinusstellung geht hier mit einer oft enormen Druckempfindlichkeit der betreffenden Partien einher. Diese Unterschenkel erinnern beim Abtasten an Adipositas dolorosa; besonders an der Innenseite des Unterschenkels, der Gegend des *M. tibialis posticus* fühlt man in der Tiefe deutliche Infiltrate. Man glaubt anfangs Ödem vor sich zu haben, der Fingereindruck bleibt aber nicht stehen. Wenn die Plantarspannung eine starke ist, so fühlt sich die Wade sogar hart an.

Auch nach Wochenbetten trifft man auf unsere Fußbeschwerden. Bisher hat man diese auch dem Praktiker bekannten Fälle mit Plattfuß und Senkfuß zusammen geworfen. Ich habe mich genügend davon überzeugt, daß dies nicht in Frage kommt; man findet im Gegenteil eher den Hohlfuß, der eben der Ausdruck des „gespannten Fußes“, wie ich ihn geschildert habe, ist. Es bestehen also ohne Frage Beziehungen zwischen den weiblichen Genitalien und den hypertonischen und krampfartigen Fußerscheinungen.

Das Interessante an der ganzen Affektion ist der Charakter der Spannungsconfiguration des Fußes, der mit derjenigen übereinstimmt, die man einerseits bei den pathologischen spastischen Zuständen und andererseits, noch physiologisch, bei Kindern findet. Ich habe seinerzeit für diese Fußkonfiguration in ihrer Verbindung mit den gleichermaßen vorhandenen Kontrakturen und Hypertonien der Adduktoren und Einwärtsroller der Oberschenkel entwicklungsgeschichtlich, und zwar phylogenetisch nachgewiesen, daß derartige Muskelspannungen als Wiedererscheinen alteingesessener Innervationsbedingungen subkortikaler Natur gedeutet werden können (1, 4, 6). Foerster hat sich dieser Ansicht angeschlossen und das Problem erweitert (5). Die Konfiguration solcher Füße weist auf die Auslösung von phylogenetisch bestimmten funktionellen Beziehungen des Fußes zum alten Kletterstützgang unserer Stammesvorfahren hin. Um von diesen Gesichtspunkten auf unsere Fußbeschwerden zurückzukommen: Die Patienten erleiden eine Einbuße an Anpassungsvermögen an den horizontalen Boden für den menschlichen Aufrechtsstand und -gang. Es besteht durch die Spannungen ein Widerstreben des Fußes gegen die notwendige Belastungsumformung. Eine Illustration hierzu liefert die vom mir in den früheren Arbeiten mitgeteilte Beobachtung, daß kleinere Kinder mit der beregten Fußkonfiguration beim Gehen und Laufen unsicher auf den Beinen sind und fortwährend fallen, während

andererseits bei diesen Kindern eine ausgesprochene Neigung und größtes Geschick zu allem, was Klettern heißt, besteht (1).

Therapie: Massage und Gymnastik versagen zur Beseitigung der druckempfindlichen Hypertonien der Muskeln oft gänzlich. Ja, bei den weiblichen Fällen, speziell mit den Unterschenkeln, die an eine Adipositas dolorosa erinnern, wird selbst eine schwache Massage absolut nicht vertragen. Hier muß man die Füße und Beine möglichst in Ruhe lassen, indem man noch eine Tricoschlauchbinde tragen läßt. Ich verordne gerne abends vor dem Zubettgehen Wechselbäder bis zu den Knien, 30—50 mal rasch abwechselndes Eintauchen in warmes und kaltes Wasser, dann Nachfrottieren und Einreiben mit einem aromatischen Spiritus.

Die souveräne Behandlung besteht in Anfertigung und Tragenlassen einer den Fuß korrigierenden Stiefeleinlage besonderer Konstruktion. Diese Sohle soll weniger den Fuß stützen als die störende Spannungsstellung und damit zugleich die Überdehnung derjenigen Muskeln verhindern, die beim Aufsetzen des Fußes unter der supinatorischen Belastung des Mittel-Hinterfußes, und beim Abwickeln und Abstoßen des Vorderfußes unter der pronatorischen Beanspruchung leiden. Die Fläche dieser Stützsohlen entspricht derjenigen eines Schiffsschraubenflügels; sie hat nach hinten für den Fersenteil eine laterale Aufschrägung und nach vorne für den Vorderfuß eine mediale Aufwölbung, auf die sich der Großzehmetatarsus ohne Druck sanft aufstützen kann. Solche Sohlen lassen sich nur aus plastischem Material so anfertigen, wie man sie haben will. Ich benutze als Rohmaterial präparierte Leinen-celluloidplatten, die in heißem Wasser weich werden, so daß ich sie selbst direkt am Fuß anpassen kann. Sie werden für schwerere Patienten mit einem Stahlstreifen verstärkt. Sie sind unverwüsthlich und erfüllen jahrelang ihren Dienst in idealer Weise. Die Höhe der Schrägung für den Hinterfuß muß man bisweilen ändern, um ein Optimum herauszuprobieren. Ich gebe außerdem gerne der Sohle eine sanfte vordere Querwölbung, die sich hinter die Metatarsalköpfchen legt, wodurch eine durch die Pronationsflexion des Vorderfußes entstandene Steilstellung der Metatarsen verringert wird. Der Erfolg der Sohleneinlage ist so gut wie stets ein überaus prompter. Es sind nur ganz vereinzelte Fälle, die versagen. Diese so sichere Therapie spricht vielleicht dafür, daß es sich in der Auslösung der Spannungen ätiologisch um den Ausfall ähnlicher Hemmungsinervationen handelt, wie ich es für die gestaltlich

gleichen pathologischen spastischen Spannungskontrakturen angenommen habe. Inwieweit es sich um spinale oder cerebrale Vorgänge dreht, ev. in den Pyramidenbahnzügen, kann ich nicht entscheiden. Ich muß mir genügen lassen, das Krankheitsbild als solches festgehalten zu haben und die eigentümliche Fußkonfiguration in befriedigender Weise durch die naturwissenschaftliche Vermittlung der Phylogenie einigermaßen deuten zu können. Der von mir vorgeschlagene Name des *Pes tensus dolorosus* präjudiziert nichts und faßt klinisch alles, wie mir scheint, treffend zusammen.

Literatur.

1. Hasebroek, Über schlechte Haltung und schlechten Gang der Kinder im Lichte der Abstammungslehre. Zugleich ein Beitrag zum Kapitel der Mittelvorderfußbeschwerden. Zeitschr. f. orthopäd. Chirurgie Bd. 26.
2. Ders., Zur Nachbehandlung der Verstauchungen von Knie- und Fußgelenk. Münchener med. Wochenschr. 1899, Nr. 30.
3. Ders., Über Mittelvorderfußbeschwerden und deren Behandlung. Zeitschr. f. orthopäd. Chirurgie Bd. 11 (1903).
4. Ders. Über infantile Muskelspannungen und deren phylogenetische Bedeutung für die spastischen Kontrakturen. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 97 (1909); desgl. Verhandlungen des Kongresses für innere Med., Wiesbaden 1909.
5. Foerster, Das phylogenetische Moment in der spastischen Lähmung. Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 26/27.
6. Hasebroek, Zur phylogenetischen Auffassung der spastischen Kontrakturen. Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 44.
7. Ders., Der atavistische Spannungsfuß als Ursache von Fußbeschwerden und Felddienstuntüchtigkeit. Münchener med. Wochenschr. 1915, Nr. 29, S. 997.

Die hyalin-vaskuläre Nephritis (arteriosklerotische Schrumpfniere) und die Arteriosklerose.

Von

Prof. **Aufrecht**, Magdeburg.

(Mit 1 Abbildung.)

Im 53. Bande dieses Archivs habe ich unter dem Titel: „Zum Nachweis zweier Nephritisarten“ empfohlen — abgesehen von der auf amyloider Degeneration beruhenden Nierenerkrankung — die diffusen Nephritiden in eine tubuläre d. h. vom Epithel der Harnkanälchen zumal der gewundenen ausgehende und in eine vaskuläre Form einzuteilen. Ich habe daselbst gesagt: „Wenn die reine tubuläre Nephritis z. B. die im Gefolge der Cholera oder der Gravidität oder der Pneumonie auftretende, nicht zur Heilung gelangt, dann stellt sich an den Vasa afferentia der Glomeruli eine Schwellung der Adventitiazellen und der glatten Muskelfasern ein, demnächst folgt eine Verbreiterung des interstitiellen Gewebes der ganzen Niere sowie der Kapseln der Malpighi'schen Körperchen durch Schwellung der daselbst vorhandenen Zellen. Wir haben es dann mit einer subakuten tubulären Nephritis zu tun. Auch in diesem Stadium kann noch eine vollständige Wiederherstellung eintreten, wie die klinische Beobachtung von Fällen ergibt, die nach etwa sechsmonatiger Dauer der Krankheit zur Heilung gelangen. Der endliche ungünstige Ausgang wird durch die hyaline Entartung und Verkleinerung der Glomernli, durch das Zusammensinken der von ihnen abgehenden gewundenen Kanälchen infolge der Verkleinerung ihrer Epithelien und Umwandlung derselben in Zellen mit kleinem hellem Protoplasmahofe herbeigeführt; es kommt zur grobgranulierten und wie besonders zu betonen ist, weißaussehenden Schrumpfniere.“

„Gerade in diesem Aussehen liegt ein wichtiges Unterscheidungs- mittel zwischen dieser und der zweiten Art von Nierentzündung, die am häufigsten in ihrem vorgeschrittenen Stadium und dann

als rote Schrumpfniere¹⁾ mit fein granulierter Oberfläche zur Beobachtung kommt. Sie ist das Resultat einer primären vaskulären Nephritis, deren Ausgangspunkt in den Vasa afferentia der Glomeruli liegt.“

„Diesem verschiedenartigen anatomischen Beginne der beiden Nephritisformen entsprechen auch die ätiologischen Bedingungen und die klinischen Erscheinungen. Eine rote Schrumpfniere läßt sich niemals auf diejenigen Ursachen zurückführen, welche für die tubuläre Nephritis maßgebend sind. Niemals kann ein Zusammenhang mit einer akuten Infektionskrankheit nachgewiesen werden, niemals hat die Krankheit, wie schon Wilks hervorgehoben hat, mit Wassersucht begonnen. Des öfteren kann sogar schon Herzhypertrophie bestehen, bevor das Nierensekret irgendeine wenigstens durch unsere gebräuchlichen Untersuchungsmethoden nachweisbare Veränderungen zeigt.“

Für diese von mir vertretene Ansicht kann ich nunmehr weitere Beweise erbringen.

Zunächst aber muß ein Widerspruch gegen die hier gegebene Feststellung des verschiedenartigen Aussehens der Nieren (weiß und grobgranuliert bei der sekundären d. h. im Gefolge der tubulären Nephritis auftretenden, rot und feingranuliert bei der genuinen Schrumpfniere) widerlegt werden. Löhlein sagt (S. 56): „Ich komme damit zu den pathologischen Befunden, die bei der sogenannten sekundären Schrumpfniere erhoben wurden. Für diese ist, wie u. a. Aufrecht und Senator betonen, bei der Autopsie der Befund einer kleinen weißen Niere der häufigste. Ich möchte aber schon hier darauf aufmerksam machen, daß z. B. gerade der klassische Fall von Dixon Mann bei der Autopsie den Befund einer kleinen roten Schrumpfniere ergab.“ Das ist alles, was Löhlein über diesen Fall sagt. Aus der Mitteilung von J. Dixon Mann aber geht hervor, daß der Fall ein sehr komplizierter war, der kaum im Sinne Löhlein's verwertbar ist.

Es handelte sich um eine Patientin, die im Alter von 14 Jahren Scharlach mit nachfolgender Nephritis bekommen hatte. 28 Jahre später trat bei von Anfang an stets vorhandener Albuminurie der Tod ein. 10 Jahre nach dem Einsetzen der Krankheit war ein „mitral systolic murmur“ vorhanden. (Ob das Geräusch dauernd bestanden hat oder geschwunden war, ist nicht gesagt.) Besonders bemerkt ist, daß im Laufe der langen Krankheit wiederholt schwere Anfälle mit Hydrops

1) Die Bezeichnung kleine rote Niere ist zuerst von Johnson zur Charakterisierung dieser Nephritisart gebraucht worden.

aufgetreten waren. Vom Sektionsbefund des Herzens ist wörtlich nur mitgeteilt, daß es beträchtlich hypertrophisch war, besonders der linke Ventrikel. (Von einer Klappenerkrankung oder intakten Klappen ist nichts erwähnt.) Die Nieren waren sehr klein, dunkelrot, ohne weiße oder gelbe Flecke. Die von Sheridan Delépine vorgenommene eingehende Untersuchung ergab, daß die Kapsel nur mit Einreißen der Substanz und einer großen Anzahl von Cysten trennbar war. Das interstitielle Gewebe der Rinde war vermehrt, die kleineren Arterien zumal dicht unter der Kapsel zeigten sehr verdickte Wände, die Malpighi'schen Körperchen und ihre Kapseln waren infolge fibröser Degeneration kaum voneinander abzugrenzen, die gewundenen Kanälchen meist dilatiert. Das Gewebe sah aus wie Lungengewebe.

Der Verfasser erklärt: Der anatomische Befund war in modifizierter Form der letzte nicht seltene Ausdruck von chronisch parenchymatöser Nephritis, von großer weißer Niere.

Das Vorhandensein eines systolischen Geräusches, das dem Lungengewebe ähnliche Aussehen des Nierengewebes, die Verdickung der Wände kleinerer Arterien, das Fehlen jeder Angabe über Granulierung der Nierenoberfläche lassen es zum mindesten zweifelhaft erscheinen ob eine reine mit den Folgen des Scharlach im Zusammenhang stehende Nephritis vorgelegen hat und geben der Vermutung Raum, daß auch Stauungszustände von seiten des insuffizienten Herzens ihre Folgen geltend gemacht haben, ja möglicherweise Gefäßveränderungen vorgelegen haben, welche in das Gebiet der arteriosklerotischen Schrumpfniere gehören.

Die vereinzelte Beobachtung von J. Dixon Mann ist also kaum imstande, die Behauptung umzustoßen, daß die von mir vertretene Ansicht, der primären vaskulären Nephritis entspreche als Ausgang des Leidens die rote feingranulierte Schrumpfniere, eine irrtümliche sei.

Freilich war ich selbst mir darüber klar, daß ein grob anatomisches Merkmal: das Aussehen des Organs eigentlich ein unzureichendes Kriterium des anatomischen Prozesses ist. Ich hoffe in folgendem durch die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung diejenigen der makroskopischen Beobachtung stützen zu können.

Dabei liegt vor allem auf der Hand, daß die von mir so bezeichnete vaskuläre Nephritis mit dem Ausgang in eine rote Schrumpfniere der von Senator und Leyden als arteriosklerotische Schrumpfniere aufgefaßten Veränderung entspricht.

Ersterer sagt in seinem Werke über die Erkrankung der Nieren, er habe sich schon im Jahre 1878 für das Vorkommen einer auf allgemeiner Gefäßerkrankung beruhenden und zur Schrumpfung führenden Nephritis ausgesprochen, ebenso wie Gull und Sutton, doch abweichend von

ihnen diese Gefäßkrankung als arteriosklerotische angesehen. Aber er schränkt diese Definition ein, indem er erklärt, daß eine scharfe Abgrenzung von der chronischen parenchymatösen Nephritis in klinischer wie anatomischer Beziehung schwierig oder unmöglich sei; deshalb passe für viele Fälle die Bezeichnung chronische diffuse Nephritis. Auch hänge es wesentlich vom Verlauf ab, ob die Erscheinungen mehr der einen oder anderen Form entsprechen. Die parenchymatöse Entzündung disponiere vielleicht zur interstitiellen.

Eine genauere Umgrenzung des Prozesses gibt Leyden. Nach ihm stellt die genuine Schrumpfniere von Bartels nicht wie dieser und Senator meinen, eine interstitielle Nephritis dar; den Ausgangspunkt bildet eine Erkrankung der arteriellen Gefäße und zwar eine solche, die mit der allgemeinen Arteriosklerose in bestimmtem nahem Zusammenhange steht.

Berechtigten Widerspruch gegen diese Ansichten, welche zur Aufstellung der arteriosklerotischen Schrumpfniere geführt haben, hat auch noch jüngst Ribbert erhoben. Nachdem schon Ziegler darauf hingewiesen habe, daß bei Arteriosklerose eine Ungleichmäßigkeit der Narben an der Nierenoberfläche besteht, erklärt Ribbert, daß die feinen Vertiefungen, die über die ganze Nierenoberfläche gleichmäßig verteilt sind, nicht von Arteriosklerose abhängig sein können, weil diese sich dann überraschend gleichmäßig auf Arterienästchen, die in ganz bestimmten immer gleichen Entfernungen angeordnet wären, erstrecken müßte, während das zwischen ihnen gelegene Parenchym im übrigen unverändert bliebe.

Im weiteren dürfte dieser Widerspruch seine Aufklärung finden und ein Ausgleich der entgegengesetzten Ansichten zu erzielen sein. Bis jetzt war das um so weniger möglich, weil durch die neueren Untersuchungen der Schwerpunkt der ganzen Frage auf die primäre Veränderung der Glomeruli gelegt worden ist. Hier sei zunächst bemerkt, daß ich erst jüngst (dieses Archiv Bd. 122 S. 1) bezüglich der Scharlach-Nephritis erwiesen zu haben meine, daß die Glomeruli nur eine sekundäre von den Vasa afferentia abhängige trophische Störung erfahren.

Bezüglich der genuinen Schrumpfniere sind die früheren Forschungen über ihre Genese durch die den Glomerulis zugesprochene Bedeutung in den Hintergrund gedrängt worden, ja beinahe in Vergessenheit geraten. Die tatsächlichen Feststellungen, vor allen von Gull-Sutton und von Thoma sind bei den neuesten Forschungen auf diesem Gebiete kaum zur Erörterung gelangt.

Gull und Sutton führten die Entstehung der genuinen Schrumpfniere auf eine Gefäßveränderung zurück, die sie „arterio-kapilläre Fibrose“

nannten. Dieselbe besteht nach ihrer Angabe in einer hyalin-fibrösen Umwandlung (formation) der Adventitia der kleineren Gefäße und in einer hyalin-granulären Veränderung der entsprechenden Kapillaren. Bisweilen findet sich diese Veränderung auch in der Tunica intima. Die Muskularis dagegen ist oft in verschiedenem Grade atrophiert. Die Schrumpfung und Atrophie der Niere ist eine Folge der arteriokapillären Fibrose, die ebenso wie in den Nieren auch in anderen Organen Platz greifen und diesen entsprechend verschiedene Symptome zur Folge haben kann.



Fig. 1. Schlingelung der Vasa afferentia; Quellung der Intima durch hyaline Degeneration; Schwellung der Muskelzellen, klumpig ansiehende Adventitiozellen; hyaline Degeneration und Zellschwund der Glomeruli.

Thoma gibt von den Veränderungen der kleinen und kleinsten Gefäße bei der Nierenerkrankung, welcher er freilich die interstitielle Nephritis zugrunde legt, eine mustergültige Beschreibung, die nächst der von Gull und Sutton dauernden Wert behalten dürfte. Er hat erwiesen, daß die in der Wand der kleineren und kleinsten Gefäße eingelagerte glänzende Masse unmittelbar an der Außenfläche der endothelialen Gefäßauskleidung sich befindet, während sie nach außen angrenzt an die feingefaltelte elastische Grundmembran oder, wo diese fehlt, an die Ringmuskelschicht. Das Gefäßlumen ist häufig unregelmäßig bauchig, indem engere und weitere Stellen abwechseln. Wo die Wandverdickung sehr stark ausgebildet ist, finden sich zuweilen ganze Gefäßzweige durchgängig verengt, zugleich vielfach gebogen und geschlängelt. Dabei ist die Muskularis offenbar durch die in die Gefäßwand eingelagerte neugebildete Gewebsmasse stark gedehnt und so der äußere Durchmesser des Gefäßes erheblich vergrößert. Bisweilen fehlt die Muskularis an einzelnen Stellen ganz oder ist sehr dünn. Ihre zelligen Elemente scheinen vielfach zu atrophieren. Analoge Veränderungen kommen in etwas größeren Arterien vor. Die neugebildete Masse liegt hier zwischen In-

tima und Elastika und erscheint fein längsgestreift mit einigen Kernen versehen. Auch hier ist die Muskularis an einzelnen Stellen atrophisch. In der Arteria renalis selbst sind die Prozesse durch starke Bindegewebswucherung in der Tunica media, durch Verkalkungen und durch die Bildung atheromatöser Erweichungsherde kompliziert. Die beschriebenen Strukturveränderungen faßt er unter dem Namen chronische fibröse Endarteriitis zusammen und schreibt diese Erkrankung einer für das ganze Gefäßsystem wirksamen Ursache zu.

In Übereinstimmung mit Thoma's Befunden bin ich nach meinen Untersuchungen zu dem Ergebnis gelangt, daß der roten feingranulierten Schrumpfniere eine hyaline Degeneration der kleinsten Gefäße insbesondere der Vasa afferentia zugrunde liegt. Diese Degeneration setzt in der Intima des Vas afferens ein. Wie die hier beigegebene Abbildung erweist, sind die Vasa afferentia außerordentlich geschlängelt, ihr Lumen ist durch eine helle Masse fast vollständig verlegt, die Muskelfasern und Muskelkerne sind geschwollen, die Adventitiazellen haben ein etwas massiges klumpiges Aussehen. Es liegt auf der Hand, daß die Schlängelung eine Folge der Massenzunahme der Gefäßwände durch die Einlagerung der hyalinen Substanz ist, die sowohl in der Längs- als auch in der Querrichtung eine Ausdehnung herbeiführen muß. Da aber die Strecke des Vas afferens bis zum Glomerulus vorbestimmt ist, muß die Ausdehnung zur Schlängelung führen. Im weiteren Verlaufe kommt es zur Atrophie der Muskulatur, die ganze Gefäßwand erfährt eine hyaline Umwandlung, die Zellen der Adventitia werden schließlich zu kernlosen Schollen.

Alle weiteren Veränderungen sind von dieser hyalin-vaskulären Degeneration abhängig. Zunächst leiden genau so wie bei der im 122. Bande dieses Archivs beschriebenen rein vaskulären Nephritis, wie sie im Verlaufe des Scharlach auftritt, die Glomeruli. Wenn bei dieser die irrtümliche Anschauung bestanden hat, daß die Glomeruli primär erkranken und erst durch die an jener Stelle erbrachten Tatsachen widerlegt werden konnte, läßt sich bei der hier festgestellten hyalinen Degeneration der Vasa afferentia kein Zweifel hegen, daß sie den primär erkrankten Gewebsbestandteil darstellen und die Glomeruluserkrankung davon abhängig ist. Auch hier kommt es zu einer anfänglichen Wucherung der Epithelien der Malpighi'schen Körperchen und der Kerne der Glomerulusschlingen mit nachfolgender Atrophie und hyaliner Degeneration.

Von der Verkleinerung der Glomeruli und der

Verengung des Lumens der gewundenen Harnkanälchen infolge ihrer Inaktivität hängt die feine Granulierung der Nierenoberfläche ab. Die Vertiefungen entsprechen den Abschnitten der Glomeruli mitsamt den gewundenen Harnkanälchen, die Erhebungen den Abschnitten der von Anfang an wenig oder gar nicht beteiligten geraden Kanälchen. Wenn des öfteren Anhäufungen von Granulationszellen in der Umgebung der atrophierten Glomeruli vorkommen, so kann das nur als Folge eines Demarkationsprozesses in der Umgebung abgestorbener Glomeruli im Sinne von Weigert aufgefaßt werden.

Mit alledem ist die Frage noch nicht gelöst, ob die hyaline Degeneration der kleinsten Gefäße mit der Arteriosklerose überhaupt zusammenhängt, ob die Arteriosklerose die Grundlage des Prozesses ist. Die Schwierigkeit der Lösung aber ist nicht durch die Tatsachen sondern nur durch die von den meisten Autoren vertretene Auffassung des arteriosklerotischen Prozesses bedingt.

Dieselbe ist wohl am besten und präzisesten von A. Fraenkel charakterisiert worden.

Er sagt: „In zutreffender Weise faßt Marchand die Arteriosklerose als einen degenerativen Prozeß der Gefäßwand auf, welcher der Hauptsache nach Folge der stärkeren Inanspruchnahme, der funktionellen Überanstrengung (Rokitansky) der Arterien ist. Da es sich um ein Leiden handelt, dessen Häufigkeit mit den Jahren zunimmt, hat man es auch als Abnutzung der Gefäßwände definiert. Als Stütze der Annahme, daß bei der Arteriosklerose mechanische Ursachen u. zw. speziell häufige und erhebliche Blutdruckschwankungen bzw. lokal oder allgemein gesteigerter Blutdruck, welche eine starke Zerrung der Wand bedingen, vorwiegend beteiligt sind, lassen sich mannigfaltige Tatsachen anführen, so das Vorkommen ganz lokalisierter Sklerosen an Gefäßpartien, die nachweisbar längere Zeit einer abnorm starken mechanischen Reizung ausgesetzt waren; die Entstehung sklerotischer Prominenz mit allen weiteren Veränderungen (Verfettung, Verkalkung) an der Intima der Lungenarterie bei Stenose des Ostium venosum sinistrum (Dittrich). — Was die Ursache der für die Pathogenese der Arteriosklerose bedeutungsvollen stärkeren Blutdruckschwankungen anlangt, so sind dieselben auf eine Reihe sehr verschiedenartiger teils dem Berufe teils der Lebensweise teils endlich der Einwirkung des Nervensystems zuzuschreibende Einflüsse zurückzuführen. Obenan stehen außergewöhnliche Muskelanstrengungen, sei es in Form angestrenzter Arbeit sei es eines übertriebenen Sports (Bergsteigen usw.). Ferner kommen in Betracht Alkoholmißbrauch, übermäßiger Tabakgenuß, relativ zu reichliche Nahrungsaufnahme bei verhältnismäßig geringer körperlicher Bewegung und Anlage zur Fettleibigkeit, endlich bei mageren blassen Leuten als einziges ursächliches Moment sitzende Lebensweise.“

Im Gegensatz zu dieser Auffassung habe ich im Anschluß an Koester, Hippolyte Martin und Huchard die Ansicht vertreten, daß der Prozeß der Arteriosklerose von den Vasa nutritia der Gefäße seinen Ausgang nimmt. Ich habe, wie schon früher von mir mitgeteilt worden ist, an der Außenseite arteriosklerotischer Stellen der Aorta, in der Adventitia die feinsten Gefäße strotzend gefüllt, in ihrer Nachbarschaft Haufen von Granulationszellen und dazwischen eine große Zahl aus den Gefäßen ausgetretener roter Blutkörperchen gefunden. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Verdickung der Wand dieser Gefäße mit hochgradiger Verengung des Gefäßlumens, die eine Behinderung, ja eine vollständige Aufhebung der Blutzufuhr im Gefolge haben muß. Dieser Veränderung des Vas nutriens entspricht nicht selten mitten in der atheromatös veränderten Stelle der Aorta eine kaum stecknadelkopfgroße Vertiefung der Intima, die sich bei mikroskopischer Untersuchung als Resultat eines kleinen Einrisses erweist, der durch die Intima und Media hindurchgeht.

Der Zusammenhang zwischen Intima- und Mediaveränderung ist nur ein indirekter, d. h. beide sind abhängig von der Erkrankung der Vasa nutritia. Diese bedingt die Ernährungsstörung der mittleren und inneren Haut der größeren Gefäße. Wenn aber die degenerativen Veränderungen in überwiegendem Maße die Media mit oder ohne Einschluß der äußeren Schicht der Intima betreffen und diese beziehentlich ihre inneren Schichten anfänglich keinen vollständigen Zerfall erfahren, so erklärt sich das weniger aus der Annahme, daß die Intima einen Ersatz für die fehlende Ernährung von seiten der Vasa vasorum, durch das vorbeiströmende Blut erhält, sondern aus dem bisher nicht gewürdigten Umstande, daß bei der Ernährungsstörung in der Intima ganz andere Gewebelemente getroffen werden als in der Media. Hier sind es in überwiegendem Maße die glatten Muskelfasern, welche zugrunde gehen, wie aus der Tatsache hervorgeht, daß zwischen den durch die Färbung nach van Gieson noch genügend charakterisierten Resten und Trümmern glatter Muskelfasern wohlerhaltene durch Weigert'sche Färbung nachweisbare elastische Fasern liegen. Der atheromatöse Herd entsteht in der Media, weil diese hauptsächlich aus glatten Muskelfasern besteht, die nach ihrem Zerfall den wesentlichen anfänglichen Bestandteil desselben bilden.

Durch die Erkrankung der Vasa vasorum ist eine korrekte-

anatomische Grundlage für den arteriosklerotischen Prozeß überhaupt erbracht und damit erst eine ausreichende Erklärung für die zum mindesten anfänglich überwiegende Beteiligung der Media gegeben.

Wenn aber das Vorhandensein einer Erkrankung der Vasa vasorum zugegeben wird, dann kann auch kein Zweifel daran bestehen, daß sie der Arteriosklerose der von ihnen versorgten Gefäßstämme voraufgeht.

Aus dieser Feststellung ergibt sich die Konsequenz, daß das Gebiet der Arteriosklerose nur soweit reicht, wie Vasa nutritia vorhanden sind.

Bei Zugrundelegung einer solchen Genese der Arteriosklerose behalten die gesamten, von Fraenkel aufgeführten und allgemein als zutreffend angesehenen ursächlichen Bedingungen ihre volle Gültigkeit. Denn jede Einwirkung auf die Wand der Gefäßstämme muß in ganz gleicher Weise ihre Vasa nutritia treffen. „Häufige und erhebliche Blutdruckschwankungen bzw. lokal oder allgemein gesteigerter Blutdruck, welche eine starke Zerrung der Wandung bedingen“, können die Vasa nutritia durch Zerrung ihrer Wände und Störung der Blutbeförderung sogar leichter schädigen als die mit zahlreichen elastischen Fasern ausgestatteten Hauptgefäße.

Erst wenn diese Ansicht als zu recht bestehend anerkannt wird, läßt sich eine ausreichende Erklärung geben für den Zusammenhang der hyalin-vaskulären Erkrankung, zumal der Vasa afferentia bei der feingranulierten roten Schrumpfniere mit der in dem gleichen Organ vorkommenden Arteriosklerose der größeren Gefäße. Die hyalin-vaskuläre Erkrankung der Vasa afferentia ist das Analogon der Erkrankung der Vasa nutritia der größeren Gefäße. Dafür lassen sich Beweise erbringen. Es finden sich nämlich in solchen Nieren nicht selten größere Gefäßstämme, deren Adventitia feinste Gefäße mit hyalin degenerierter Wand enthält.

Auf ein derartiges Verhalten hat schon Herxheimer hingewiesen. Er hat oft kleinste Arterien mit hyaliner Verdickung der Intima in der Wand größerer Gefäße gesehen und wirft die Frage auf, ob diese Gefäßveränderungen nicht auch indirekt, indem sie die Vasa vasorum ergreifen und so die größeren Gefäße schädigen, erst sekundär das Nierengewebe in Mitleidenschaft ziehen.

Doch dürften sich die gesamten Veränderungen besser dahin

30*

deuten lassen, daß die hyalin-vaskuläre Erkrankung der *Vasa afferentia* der primäre Prozeß ist, welcher zu einer gleichmäßig feingranulierten Niere führt und nur dann, wenn der analoge Vorgang auch in den *Vasa nutritia* größerer Gefäße Platz greift, die hierdurch verursachte Arteriosklerose zur Schädigung größerer Abschnitte der Niere also zu ausgedehnteren Schrumpfungen und Einsenkungen der Nierenoberfläche führt, zu Veränderungen, welche sich der infolge gleichmäßiger hyaliner Degeneration der *Vasa afferentia* eingetretenen feinen Granulierung hinzugesellen. Es kommt auf diese Weise zur hyalin-vaskulären Nephritis mit arteriosklerotischem Einschlag.

Hieraus erklärt sich die Berechtigung des von Ribbert erhobenen oben (S. 456) erwähnten Einspruches. Die Arteriosklerose größerer Gefäße an und für sich kann niemals eine gleichmäßig feine Granulierung der Nierenoberfläche herbeiführen.

Doch kommen auch Nierenschrumpfungen vor, bei denen die Oberfläche des Organs vollkommen glatt ist trotz hochgradiger Verkleinerung desselben.

Einen solchen Fall habe ich noch jüngst zu beobachten und eingehend zu untersuchen Gelegenheit gehabt. Es handelte sich um einen 63 Jahre alten Mann, bei dem der Tod 24 Stunden nach einer Apoplexie eingetreten war. Das Herz war vergrößert, die Wände beider Ventrikel waren hypertrophisch; die Aorta zeigte kleine fettig gelbe Stellen. Die Milz war klein, schlaff, auf der Oberfläche und dem Durchschnitt dunkelbräunlich, fast schwärzlich, die Pulpa von zahlreichen Trabekeln durchzogen. Die Nieren waren sehr klein, schlaff, hatten eine vollkommen glatte Oberfläche, die blaßbräunlich und punktförmig marmoriert aussah. Der Durchschnitt erwies eine sehr verschmälerte Rinde. Bei der mikroskopischen Untersuchung fand sich die Intima mittelgroßer Arterien sehr verdickt, in amorph helle breite Fasern und Züge gespalten, noch mit reichlichen Kernen versehen. Die Muskularis war hier und da verdünnt. In der Adventitia kamen zahlreiche kleinste Gefäße vor, die in eine vollkommen hyaline Masse umgewandelt und sehr verdickt waren, dabei nur noch spärliche Muskelkerne enthielten. Die gewundenen Kanälchen waren gänzlich ausgefüllt durch die verkleinerten Epithelien, von denen ein Teil keine Kerne mehr sehen ließ. Die Interstitien waren durch Zellwucherung verbreitert. *Vasa afferentia* waren fast gar nicht sichtbar, die wenigen auffindbaren zeigten eine hyaline Quellung der Intima. Hier und da lagen Haufen von Granulationszellen. An den kleinen Gefäßen der Leber und der Milz bestand in ausgesprochenem Grade die gleiche hyaline Veränderung aller Wandschichten.

Ich vermute, daß die glatte Schrumpfniere auf einer allgemeinen hyalinen Degeneration der in der Adventitia der größeren Arterien vorhandenen *Vasa nutritia* beruht, somit die konsekutiven Ver-

änderungen alle Abschnitte der Nierenrinde d. h. sowohl die der geraden als auch die der gewundenen Kanälchen betreffen, demnach letztere Abschnitte nicht einsinken können, wie es bei der feingranulierten Niere der Fall ist.

Das hier geschilderte durch die hyaline Degeneration der Vasa afferentia und ihre Folgen charakterisierte anatomische Verhalten bei der feingranulierten Schrumpfniere unterscheidet sich auf das schärfste von der durch akute Giftwirkungen oder durch Infektionskrankheiten oder durch Erkältungen herbeigeführten tubulären Nephritis, an die, wie eingangs gesagt ist, erst bei längerer Dauer die rein vaskuläre Nephritis mit dem Ausgang in eine weiße Schrumpfniere sich anschließt. Wenn in solchen Fällen hyaline Veränderungen der Gefäßwände vorkommen, dann sind sie vollkommen unabhängig von den eben genannten Entstehungsursachen und nur als vorher vorhandene Ansätze zu hyalin-vaskulärer Schrumpfniere anzusehen. Habe ich doch sehr zahlreiche hyalin degenerierte Glomeruli in den Nieren eines bis dahin gesunden, an Cholera nach 36stündiger Dauer der Krankheit gestorbenen Mannes gefunden.

Auch die klinischen Erscheinungen erweisen eine vollkommene Sonderstellung der hyalin-vaskulären Nephritis mit dem Ausgang in eine kleine rote Schrumpfniere, für welche der Kürze halber der Name genuine Schrumpfniere beibehalten werden sollte. Das Leiden setzt niemals mit Albuminurie, Zylindrurie oder Wassersucht ein; diese Symptome brauchen erst nach jahrelangem Bestehen desselben einzutreten.

Interkurrent oder ganz vorübergehend aber kommen Albuminurie und Zylindrurie wohl noch häufiger vor als allgemein angenommen wird. Die häufigste Veranlassung zu ganz vorübergehendem Auftreten ist nach meiner Erfahrung die Aufnahme größerer Mengen alkoholischer Getränke. Wenn nach solcher bei etwas älteren Leuten, die bis dahin über gar keine oder nur vage Beschwerden, wie Kopfschmerzen, leichte Kurzatmigkeit, Schwindelerscheinungen geklagt haben, sofort eine Harnuntersuchung stattfände, ließe sich leicht eine vorübergehende Albuminurie feststellen. Hierfür nur ein paar Beispiele in aller Kürze.

1. Ich befand mich eines Abends im Theater und begrüßte in der ersten Pause den Kommerzienrat Sch. Er erzählte mir in etwas heiterer Stimmung, er habe bis zum Beginn des Theaters an einem opulenten Diner teilgenommen. Beim Verlassen des Theaters erwartete mich ein Krankenhaus-Diener mit der Mitteilung, dieser selbe Herr sei eben tob-

süchtig ins Krankenhaus gebracht worden. So verhielt es sich in der Tat. Der Tobsuchtsanfall ging rasch vorüber. Die Untersuchung der von mir gewünschten Harnentleerung ergab eine große Menge von Eiweiß und Zylindern. Am zweitfolgenden Tage war der Harn vollkommen frei und blieb es in den nächsten Monaten. Ein Jahr nach jenem Tobsuchtsanfall trat eine Apoplexie ein, die rasch zum Tode führte.

2. Herr v. A. kam eines Tages in meine Sprechstunde mit der Klage über hartnäckige Kopfschmerzen. Am Abend vorher hatte er ein Diner mitgemacht und eine nicht unansehnliche Menge Wein genossen. Der Harn enthielt Eiweiß. 6 Jahre lang war er albumenfrei. Da stellten sich die Erscheinungen einer allgemeinen Arteriosklerose ein, die nach mehrjährigem Leiden zum Tode führte.

3. Der Gerichtsdirektor J. aus Groß-Salze hatte in Oschersleben eine Kindtaufe mitgefeiert und reiste über Magdeburg zurück. In einem Abteil des hier eintreffenden Zuges wurde er bewußtlos aufgefunden und in das Krankenhaus gebracht. Ich sah ihn sofort bei der Aufnahme. Es bestand eine rechtsseitige Hemiplegie. Die Herzdämpfung war vergrößert. Die sofortige Untersuchung des mit dem Katheter entleerten Harns ergab eine große Menge Eiweiß und hyaline Zylinder. Wenige Stunden nach der Aufnahme trat der Tod ein. Die Sektion wurde auf Wunsch seines Neffen J. des einstigen Leiters der medizinischen Klinik in Basel ausgeführt. Dieser berichtete vorher, daß sein Onkel seit Jahren an Hinterkopfschmerzen gelitten und die Vermutung bestanden habe, daß es sich um eine Hirngeschwulst handle. Eiweiß sei aber niemals im Urin gefunden worden. Die Autopsie ergab, wie ich diagnostiziert hatte, eine Hypertrophie des cor und kleine rote feingranulierte Schrumpfnieren.

Andere Male können bei längst vorhandener von seiten der Nieren symptomlos verlaufener hyalin-vaskulärer Nephritis, infolge von Erkältungen, Überanstrengungen oder Aufregungen, bisweilen auch ohne auffällige Veranlassung Albuminurie mit Ödemen auftreten. In solchen Fällen gibt häufig erst das Auftreten der letzteren den Grund zur Untersuchung des Harns ab. Albuminurie und Ödeme können auch dann bei entsprechender Behandlung schwinden; doch kommt es meist ohne Besserung zum tödlichen Ausgang. Hierfür einige weitere charakteristische Beispiele.

4. Vor Jahren wurde ich eines Abends in das „Kasino“ geholt. Damen besseren Standes ließen daselbst ihren Töchtern Tanzunterricht erteilen. Eine dieser Damen, welche mir seit 11 Jahren bekannt und stets gesund gewesen war, fand ich daselbst im Zustand qualvollsten Asthmas, ein Bild drohenden Unterganges. Sie wurde in ihre Wohnung transportiert und nach einer Stunde war der Anfall vorüber. Die am nächsten Morgen vorgenommene Untersuchung ergab nichts Abnormes an den Organen der Brust- und Unterleibshöhle. Der Harn war eiweißfrei. In den nächsten 3 Monaten war das Befinden ziemlich befriedigend; die Patientin klagte nur über Oppression und Kurzatmigkeit beim Treppensteigen, auch war der Schlaf einige Zeit etwas mangelhaft. Es folgte

dann eine mehrwöchige Geistesstörung, die wesentlich in der Form eines Verfolgungs-Deliriums verlief. Auch in dieser Zeit war kein Eiweiß im Harn nachweisbar. Die Herzdämpfung aber war verbreitert. Fast volle 7 Monate nach dem ersten und einzigen asthmatischen Anfall, dem später eigentlich nur Zustände von mehr oder minder lange andauernder Kurzatmigkeit folgten, fanden sich Eiweiß und Zylinder im Harn. Das Eiweiß nahm immer mehr zu und 10 Monate nach dem Beginn der Krankheit machten Anasarka, Ascites, anhaltende Appetitlosigkeit und Erbrechen dem Leben ein Ende.

5. Bei einem 50jährigen Manne veranlaßte mich eine nur 3 Tage anhaltende Schwellung in der Gegend der Unterkieferwinkel und des oberen Abschnittes des Halses bei gleichzeitiger Klage über Kurzatmigkeit zu einer in 14 tägigen Abständen vorgenommenen Untersuchung des Harns und des Herzens. Erst nach 2 Monaten fand ich eine Verbreiterung der Herzdämpfung, nach 8 Monaten zum erstenmal Eiweiß im Harn. Der Tod trat ein Jahr nach dem Anfang der Beobachtung unter den Erscheinungen von hochgradigem Ascites und Anasarka ein.

Wir müssen aus all dem den Schluß ziehen, daß die hyalin-vasculäre Erkrankung an und für sich weder zur Albuminurie noch zur Harnzylinder-Bildung führt, daß diese Symptome erst dann eintreten, wenn das Nierenparenchym d. h. die Harnkanälchen-Epithelien in Mitleidenschaft gezogen sind, also eine tubuläre Nephritis sich hinzugesellt hat.

Eine wertvolle Stütze für diese Ansicht bieten die experimentellen Untersuchungen von Ophüs.

Er gibt zunächst eine gute Übersicht über die verschiedenen zur Erzeugung von Nephritis angewendeten chemischen Substanzen und berichtet dann über Versuche mit Plumbum aceticum, das er in der Menge von 1 : 1000 dem Trinkwasser zugesetzt hatte. Bei 3 Hunden, die über 1 Jahr lang kleinere Dosen erhalten hatten, zeigten sich übereinstimmend schwerere Veränderungen der Nieren. Die Epithelien der gewundenen Kanälchen befanden sich in verschiedenen Stadien der Degeneration. Die Glomeruli zeigten leicht geschwollene und desquamierte Epithelien; die Kapseln enthielten körniges Material und stellenweise rote Blutkörperchen. Das Vas afferens und die nächsten Teile der Kapillaren wiesen ausgesprochene Wandverdickung auf ohne Verlegung des Lumens. Es bestand z. T. eine Vermehrung der die Wand zusammensetzenden Zellen z. T. fand sich eine hyaline Substanz an der Außenseite der normalen Kapillarwand. Die Interstitien enthielten Herde von verdicktem Gewebe mit stellenweise beträchtlichen Zellanhäufungen. — Während der ganzen Versuchsdauer war kein Eiweiß im Harn vorhanden, nur einmal fand sich bei dem 2. Versuchshunde, nachdem er mit einem anderen in Kampf geraten war, viel Eiweiß, granuliertes und hyaline Zylinder.

Diese Tierversuche dienen auch zur Stütze der klinischen Beobachtung, daß chronische Bleivergiftungen eine hyaline Degeneration der Vasa afferentia verursachen und analoge Veränderungen

durch Gicht, Diabetes, vielleicht am häufigsten durch Störungen der Funktion endokriner Drüsen herbeigeführt werden können.

Das wesentliche Ergebnis dieser Untersuchung läßt sich in die Worte fassen: Die unabhängig von allen übrigen Nierenerkrankungen auftretende chronische Nephritis, welche schließlich zur kleinen roten feingranulierten Niere führt, beruht auf einer hyalinen Entartung der Intima, später sogar der ganzen Wand der Vasa afferentia, kann demnach als hyalin-vaskuläre Nephritis bezeichnet und in Anbetracht des häufigsten anatomischen Befundes: des Ausgangsstadiums, der Kürze halber **genuine Schrumpfniere** genannt werden. Stellt sich der gleiche Prozeß, die hyaline Entartung an den Vasa nutritia der stärkeren Nierenarterien ein, dann gesellt sich als Folge davon die Arteriosklerose dieser Gefäße hinzu, welche ihrerseits bei vorhandener gleichmäßig feiner Granulierung der Nierenoberfläche zu unregelmäßigen mehr oder weniger umfangreichen Einziehungen und Schrumpfungen führt. So lange wie die hyalin-vaskuläre Erkrankung der Vasa afferentia allein besteht, ist keine Albuminurie und Zylindrurie vorhanden, sie stellen sich erst ein, wenn das Nierenparenchym, insbesondere die Epithelien der gewundenen Kanälchen sich an dem Prozesse beteiligen, also eine tubuläre Nephritis hinzutritt. Diese kann rasch vorübergehend sein, wie nach Aufnahme reichlicher Alkoholmengen oder längere Zeit bestehen und doch rückgängig werden trotz der Vergesellschaftung mit Ödem und Aszites oder bis zum Tode andauern. Häufig ist der Ausgang die Folge einer Apoplexie, die wesentlich von der nicht auf die Nieren beschränkten sondern von der allgemeinen hyalinen Degeneration der kleinen Gefäße in der Mehrzahl der Organe mit Einschluß des Gehirns abhängt; wobei die konsekutive Herzhypertrophie sich als das Mittelglied zwischen hyaliner Degeneration und Apoplexie erweist.

Literatur.

1. Aufrecht, Zum Nachweis zweier Nephritisarten. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1894, Bd. 53, S. 531.
2. Ders., Die Genese der Arteriosklerose. Ebenda, 1908, Bd. 93, S. 1.
3. Bartels, Handbuch der Krankheiten des Harnapparats. Von Ziemßen's Handbuch, 1875, Bd. 9.
4. Charcot, Leçons sur les maladies du foie et des reins. Paris 1877.
5. Fraenkel, A., Arteriosklerose in Eulenburg's Realenzyklopädie, 1907, 4. Aufl., Bd. 1, S. 831.
6. Gull and Sutton, On the pathology of the morbid state commonly called chronic Bright's disease with contracted kidney. Med. chir. Transactions, 1872, Vol. 35, p. 273.

7. Herxheimer, Niere und Hypertonie. Verhandlungen der Deutschen pathologischen Gesellschaft, 1912, 15. Tagung, S. 211.
8. Huchard, *Traité clinique des maladies du coeur et de l'Aorte*. III^{ème} Edition. Paris 1899, p. 157.
9. Koester, Über Endarteriitis und Arteriitis. Sitzung der Niederrheinischen Gesellschaft zu Bonn, 29. Dez. 1875. Berliner klin. Wochenschr., 1876, Nr. 31.
10. Leyden, Über Morbus Brightii. Zeitschr. f. klin. Med., 1881, Bd. 2, S. 148.
11. Löhlein, Über die entzündlichen Veränderungen der Glomeruli der menschlichen Niere und ihre Bedeutung für die Nephritis. Aus dem path. Institut zu Leipzig. Leipzig 1907, Heft 4.
12. Mann J. Dixon, On granular kidney following scarlatinal nephritis. The Lancet 1895, Vol. II, p. 670.
13. Martin Hippolyte, Recherches sur la production des lésions athéromateuses des artères. Revue de médecine 1881 et Acad. de méd. 1882. Zitiert nach Huchard.
14. Ophüts, Experimental chronic nephritis. The Journal of the amer. med. Association 1907. Vol. 48, p. 483.
15. Ribbert, Über die Schrumpfnieren. Virchow's Archiv 1916, Bd. 222, S. 365.
16. Senator, Die Erkrankungen der Nieren. Wien 1896, S. 150.
17. Thoma, Zur Kenntnis der Zirkulationsstörung in den Nieren bei chronischer interstitieller Nephritis. Virchow's Archiv 1877, Bd. 71, S. 42 und 227.
18. Weigert, Die Bright'sche Nierenerkrankung vom pathologisch-anatomischen Standpunkt. Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge 1879, Nr. 162/163.

Gezeitenschwankung und Ermüdung des Herzmuskels.

Von

Dr. med. **Hans Brunner**, Diessenhofen,

Direktor des Kranken- und Greisenasyles St. Katharinenthal, Kanton Thurgau (Schweiz).

Frühere Untersuchungen haben mir ergeben, daß es pathologische Ereignisse gibt, deren Auftreten zur Zeit der großen Flutwelle begünstigt ist, und in dem Aufsätze: „Disposition und Gezeitenamplitude¹⁾ habe ich betont, daß die Gravitation, jene kosmische Ursache von Flut und Ebbe des Meeres und der Atmosphäre, die organisierten Lebewesen mit geschlossener Saft- resp. Blutzirkulation durch periodische, rhythmische, tägliche und monatliche Schwankungen (halbmonatliche Ungleichheit) der Belastung direkt beeinflussen muß in Form von periodischen Änderungen des Saftstromes bei Pflanzen; in Form von Änderungen der Vitalität²⁾ (Aktivität, Vermehrung) der pathogenen Keime; in Form von Änderungen des Blutdrucks beim Menschen, wobei man sich vorstellen kann, daß zur Zeit von Neu- und Vollmond (Syzygie, Springzeit) die größte Entlastung, zur Zeit der Viertel (Quadratur, Nippzeit) die größte Belastung stattfindet. Dr. Max Oskar Wyß³⁾ beschreibt die Naturerscheinung der Herbstiris der Seen: an gewissen Tagen des Herbstes beobachtet man, wenn man die Sonne im Rücken hat, vom Nachen aus ein Aufleuchten umschriebener Partien der Wasseroberfläche in den Regenbogenfarben, erzeugt durch die prismenförmige Gestalt von Millionen auf der Oberfläche der

1) Dr. med. H. Brunner, Disposition und Gezeitenamplitude. Correspondenzblatt für Schweizer Ärzte 1910, H. 12.

2) Dr. med. H. Brunner, Über den Einfluß der Gravitation des Mondes auf Invasion und Krisis der kroupösen Pneumonie. Dieses Archiv Bd. LXII, S. 577, 1899.

3) Dr. med. Max O. Wyß (Zürich). Die Herbstiris der Seen. Tome 17 der Revue Suisse de Zoologie 1909.

Seen an umschriebenen Stellen herdenweise schwimmender Wintereier der *Daphnia longispina*. Alle seine 4 Beobachtungen der Jahre 1892 (Nov.), 1906 (Oktob.), 1907 (Oktob.) und 1908 (Oktob.) fallen auf Syzygie; 3 auf Vollmond, 1 auf Neumond; 3 außerdem auf Perigaeum, also auf kritische Tage erster Ordnung. Soeben erhalte ferner Kenntnis von dem Ergebnis der Forschungen des Dr. G Burckhardt¹⁾ (Basel), welcher am Zooplancton verschiedener Schweizerseen Kofoids monatliche Periode in der Zunahme und Abnahme der Organismenmenge für die Cladoceren und Rotiferen mit einem Maximum nahe bei Vollmond wieder konstatiert hat. Nachdem es mir gelungen ist, für den Beginn der fibrinösen Pneumonie eine größere Frequenz zur Zeit der großen Entlastung (Neumond, Vollmond, Erdnähe des Mondes) nachzuweisen, lag es nahe, sich nach pathologischen Ereignissen umzusehen, welchen a priori theoretisch eine vermehrte Begünstigung zur Zeit der großen Belastung zukommen muß (Belastungsphänomene). Die Meteorologen²⁾ geben allgemein zu, daß der atmosphärische Druck im allgemeinen höher ist zur Zeit der Viertel (Quadratur □) als zur Zeit von Neumond und Vollmond (Syzygie ♂♂); höher zur Zeit der Erdferne des Mondes (Apogaeum, A) als zur Zeit der Erdnähe desselben (Perigaeum, P). Der Herzmuskel ist nun dasjenige Organ, welches in steter Arbeit begriffen, auf Schwankungen der Belastung, wenn nicht mehr völlig gesund, in empfindlicher Weise in Form von Ermüdung (Nachlaß der Herzarbeit, Insuffizienz) reagieren muß. Das Auftreten dieser Ermattung ist ein Ereignis, welches entweder stürmisch, akut während Stunden, oder aber mehr allmählich während Tagen unter prägnanten Erscheinungen von Lungenödem einerseits, oder von beängstigender Zunahme der Pulsfrequenz, Abnahme der täglichen Urinmenge, Auftreten von Dyspnoe und Anschwellung der Knöchel andererseits sich geltend machen kann. Die letztere Form (Myodegeneratio bei Arteriosklerosis, Klappenfehlern, chronischer Nephritis usw.) kann vielleicht bald gehoben werden oder aber zum chronischen Hydrops führen und manifestiert sich manchmal periodisch, indem sie nach Intervallen relativen Wohlbefindens unter den genannten Symptomen während Monaten bis Jahren immer wieder einsetzt, bis sie schließ-

1) Dr. G. Burckhardt (Basel), Verhandlungen der schweiz. naturforschenden Gesellschaft 1916, II. Teil, S. 178.

2) Dr. W. Van Bebbler, Handbuch der ausübenden Witterungskunde, 1885, I. Teil, S. 189.

lich durch die bisher stets wirkende Digitalis nicht mehr beseitigt werden kann. In unserer Anstalt habe ich nun 2 Frauen mit periodischer Herzinsuffizienz jahrelang beobachtet, auch zur Zeit ihres relativen Wohlbefindens. Täglich regelmäßig wurden Pulsfrequenz und Urinmenge kontrolliert und registriert. Die eine Patientin ist vom Sept. 1910 bis zu ihrem im Febr. 1915 im Alter von 68 Jahren erfolgten Tode beobachtet worden und hatte während dieser Zeit 23 Insufficienzanfälle. Sie litt an Arteriosklerosis, Hemiplegie, Insufficiencia mitralis, Obliteratio pericardii und schließlich an Hydrops. Bei der Sektion wurde u. a. als sehr seltene anatomische Kuriosität und kongenitale Mißbildung das Vorhandensein von nur 2 wohlausgebildeten Taschenklappen der Aorta konstatiert; innerhalb einer derselben fand sich ein erbsengroßer fibrinöser Polyp. — Die zweite Patientin, geb. 1865, leidet an Myocarditis mit Hypertrophie und Dilatation infolge von Nephritis chronica, lebt noch, ist in kontinuierlicher Beobachtung seit April 1913 und hatte bis heute 29 Insufficienzanfälle, welche jeweils durch Digitalis gehoben werden konnten. Diese Anfälle wiederholten sich in fast regelmäßigen Intervallen: innerhalb weniger Tage stellten sich vermehrte Pulsfrequenz bis auf 140 und Asthma ein: die tägliche Urinmenge sank von 1500—2000 ccm im Intervall akut auf 3—400 ccm; Ödeme der Knöchel traten hinzu. — Zu diesen 52 Anfällen von Herzmattung gesellten sich noch 10 Beobachtungen von akut auftretendem Lungenödem aus der Privatpraxis: nach relativem Wohlbefinden stellten sich bei Leuten, die vorher meist nicht ärztlich behandelt wurden, ziemlich plötzlich, oft ohne eklatante Ursache, die alarmierendsten Symptome ein: Asthma, Cyanose, frequenter, kleiner Puls, Schweiß, Trachealrasseln, feinblasig schaumiger, rötlichtingierter Auswurf. Zwei derselben kamen zum Exitus, die anderen erholten sich für kürzere oder längere Zeit.

Der folgenden Betrachtung sind also nur solche Fälle von Herzinsuffizienz unterbreitet, bei welchen ein Einfluß von Bakterientoxinen (Infektionskrankheiten) so ziemlich ausgeschlossen erscheint und hauptsächlich nur das mechanische Moment zur Geltung kam. Ich habe nun die 61 resp. 62 Tage, an welchen die ersten Erscheinungen beginnender Herzmattung sich einstellten, nach der in diesem Archive wiederholt besprochenen Methode in bezug auf die Mondphasen geordnet unter Ausschaltung von je einem Ereignis für den synodischen, anomalistischen und tropischen Umlauf, welches einem unregelmäßigen, ungeraden Tage in der Mitte zwischen 2 Phasen entspricht. Zum Verständnis dieser Auseinandersetzung

verweise ich auf meine in diesem Archiv früher publizierten Arbeiten, speciell auch auf die letzte ¹⁾

Tabelle der Ergebnisse.

Neumond und Vollmond: Syzygie				Erstes u. letztes Viertel: Quadratur			
●	○	☾☽	26	☾	☽	☐	35
Erdnähe	Perigaeum	P	26	Erdferne	Apogaeum	A	35
Nördliche	Deklination	☾	36	Südliche	Deklination	☽	25
Obsigends		↑	39	Nidsigends		↓	23

Die obigen Zahlen weisen auf eine größere Frequenz zur Zeit der Viertel und der Erdferne, auf eine kleinere zur Zeit von Neumond und Vollmond und der Erdnähe, also auf eine Begünstigung zur Zeit des höheren atmosphärischen Druckes und der kleinern täglichen Gezeitenamplitude hin. Eine kleinere tägliche Gezeitenamplitude entspricht einer kleineren Differenz der Belastung. Zur Zeit der Syzygie (Springzeit) und des Perigaeums ist diese Differenz am größten, die rhythmische Entlastung also bedeutender als zur Zeit der Quadratur (Nippzeit) und des Apogaeums. Es ist denkbar, daß entsprechend dem atmosphärischen Druck auch der Blutdruck wenigstens die halbmonatliche Ungleichheit im Gezeitentypus mitmacht und alsdann erklärlich, daß Ermüdung des Herzmuskels und Nachlaß seiner Arbeit zur Nippzeit begünstigt sind.

Im tropischen Monat ist eine auffallende und graduell ebenso große Begünstigung des Herzinsuffizienz zur Zeit der nördlichen Declination und der Obsigends gegenüber südlicher Declination und Nidsigends vorläufig rätselhaft. Verschiedenes spricht dafür, daß dem tropischen Monat vielleicht eine spezifische Wirkung auf Saft- und Blutstrom zukommt (siehe meine letzte Arbeit in diesem Archiv Bd. 120, p. 213).¹⁾

Das meiner Untersuchung zugrunde gelegte Material ist zu klein; Zufallsspiel ist nicht ausgeschlossen. Viele kleine Teiluntersuchungen gewinnen immerhin Bedeutung, wenn sie in bezug auf heterogene Vorgänge immer wieder gesetzmäßige Ergebnisse zeitigen, welche durch eine hypothetische Anschauungsweise leicht erklärlich erscheinen.

1) Gezeitenamplitude und epileptischer Anfall von Dr. med. H. Brunner, dieses Archiv, Bd. 120, S. 208, 209 und 211. 1916.

Aus der ersten inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses
Charlottenburg-Westend (Prof. U m b e r).

Die quantitative Indikanbestimmung im Blut als Nierenfunktionsprüfung.

Kurze Erwiderung auf die gleichnamige Arbeit von G. H a a s.

Von

Dr. Max Rosenberg,

Assistenten der Abteilung, zurzeit im Felde.

Im Band 121 dieses Archivs hat Haas meine Arbeiten über das Wesen und die Bedeutung der Hyperindikanämie bei Nierenkranken einer ausführlichen Kritik unterzogen. Da ich seit Dezember 1916 im Felde stehe und von hier aus mein nach dem Erscheinen dieser Arbeiten gesammeltes Material nicht genügend übersehe, ist es mir leider zurzeit nicht möglich, genauer auf die Haas'schen Einwürfe einzugehen, zumal ich es für überflüssig halte, schon einmal gesagtes zu wiederholen. Ich behalte es mir für die Zeit nach dem Kriege vor, eingehender auf diesen Gegenstand zurückzukommen, und muß mich jetzt damit begnügen, einige Einzelheiten richtig zu stellen.

Was die Einwände von Haas gegen meine experimentelle Arbeit (Arch. f. Exper. Pathol. und Pharm. B. 79) anbelangt, so habe ich darauf zunächst folgendes zu erwidern:

1. Meine Versuchstiere waren alle mehrere Tage, z. T. über eine Woche, vor Beginn des Versuches im Käfig eingesperrt, um erstens vor und während des Versuches die Ernährung möglichst gleichmäßig zu gestalten, und zweitens die Tagesurinmenge zur Ausführung der Indikanbestimmung vor der Vergiftung zu sammeln. Die Ansicht von Haas, daß die vermehrte Indikanurie bei diesen Versuchen, durch das Einsperren der Kaninchen in Stoffwechsellkäfige hervorgerufen sei, trifft also nicht zu.

2. Ich bin bei der Entwicklung meiner Vermutung, daß die Hyperindikanämie, mit Ausnahme der schwersten, fast oder völlig

anurischen Fälle, mehr durch vermehrte Bildung als durch Retention von Indikan verursacht ist, und daß diese vermehrte Bildung mit der Azotämie in ursächlichem Zusammenhang steht, von akuten Vergiftungen bei Tieren ausgegangen. Infolgedessen habe ich auch diese Anschauung zunächst ausdrücklich auf Niereninsuffizienzen bei akuter Nephritis beschränkt. Für die chronische Nephritis habe ich dem Retentionsmoment von vornherein eine größere Bedeutung eingeräumt. Um diese Behauptung zu widerlegen hat Haas die Indikanbildung bei einem „Nephritiker“ und bei einem Patienten mit Darmtuberkulose während eines achttägigen Zeitraumes bestimmt und gefunden, daß dieser erheblich mehr Indikan bildete, als jener, ohne sein Blutindikan auf pathologische Werte zu erhöhen, wie es bei dem „Nephritiker“ der Fall war. Er sagt aber nirgends, ob dieser „Nephritiker“ an einer akuten Nephritis litt. Ich glaube, dies sogar verneinen zu können, da der Fall eine Hyperindikanämie beträchtlichen Grades aufweist, während die Azotämie nach Haas' eigener Ansicht fehlt, also auch nicht vermehrte Indikanbildung hervorrufen kann. Daß in diesem Falle die Hyperindikanämie Folge der Indikanretention ist, wird niemand bestreiten.

3. Wenn man bei Kaninchen durch einmalige Zufuhr großer Harnstoffmengen eine künstliche „Azotämie“ erzeugt, so stellt diese natürlich kein vollkommenes Analogon zur echten, nephrogenen Azotämie dar, denn ihre Einwirkung auf den Stoffwechsel ist eine viel flüchtigere. Dies ist meiner Ansicht nach der Grund, daß nur etwa die Hälfte meiner mit Harnstoff gefütterten Versuchstiere diese „künstliche Azotämie“ mit vermehrter Indikanausscheidung beantwortete.

Zu der Haas'schen Kritik meiner Arbeit „Über Indikanämie und Hyperindikanämie bei Nierenkranken und Nierengesunden“ (M. m. W. 1916, Nr. 4) habe ich folgendes zu bemerken:

1. Der Wert von 0,213 mg $\frac{1}{100}$ Indikan, den ich im Blut eines Gesunden drei Stunden nach Zufuhr von 500 g Fleisch gefunden habe, stellt keinen Druckfehler dar, denn er entspricht, wie sich aus dem methodischen Teil meiner Arbeit ergibt, einer positiven Jolles'schen Reaktion mit 3 ccm Serum-Trichloressigsäure-Filtrat. Daß solche Werte unter Umständen — ich gebe zu, nicht häufig — bei Gesunden vorkommen können, ist vielmehr einer der Gründe, die mich veranlassen, die Grenze zwischen normaler Indikanämie und pathologischer Hyperindikanämie bei

höheren Indikanwerten anzusetzen, als Haas dies tut. Hingegen liegt in der Tabelle 2 dieser Arbeit ein in diesem Zusammenhange bedeutungsloser Druckfehler vor, indem auch hier bei Fall 25 statt 0,167 mg 0,213 mg — entsprechend einer positiven Jolles'schen Reaktion mit 3 ccm Filtrat — stehen sollte.

2. Eine Verwechslung mit Jod wurde bei jeder Indikanbestimmung ausgeschlossen. Ich habe dies bisher nicht erwähnt, weil es mir selbstverständlich erschien; da aber Haas doch den Verdacht äußert, möchte ich es nachträglich ausdrücklich betonen.

3. Ich könnte aus dem nach dem Erscheinen meiner Publikation gesammelten Material eine Reihe von Fällen anführen, die bei einem Blutharnstoff von 1 g ‰ und darüber (einer sogar bei 1,75 g ‰) einen auch nach Haas normalen Indikangehalt des Blutes aufweisen. Wenn nun Haas diese Differenz im Verhalten des Harnstoffes und des Indikans so erklärt, daß „bei der Blutentnahme“ (die oft tage- und wochenlang nach dem Beginn der Erkrankung ausgeführt wurden) „noch nicht genügend Zeit vergangen war, um das Indikan zu einer dem Grad der Niereninsuffizienz entsprechenden Höhe anzustauen“ (während dies doch beim Harnstoff der Fall ist), so spricht das eben für meine Ansicht, daß im allgemeinen die Erhöhung des Blutharnstoffes früher auftritt als die des Blutindikans, das heißt, daß die Harnstofferrhöhung im Blut und die beginnende Niereninsuffizienz früher anzeigt, als die Indikanerhöhung. Es gibt zweifellos auch Fälle, besonders bei chronischen Nierenerkrankungen, wo die Inkongruenz zwischen Harnstoff und Indikanerhöhung sich im umgekehrten Verhältnis findet; diese bilden aber nach meinen Erfahrungen die Ausnahme, wie schon früher hervorgehoben. Dieses Mißverhältnis kommt hauptsächlich bei solchen Fällen vor, bei denen Blutharnstoff durch diätische Maßnahmen künstlich herabgedrückt ist.

4. Auf die von Haas mehrfach geäußerte Vermutung, daß es sich bei denjenigen von meinen Zahlen, die gegen seine Auffassung sprechen, um „Bestimmungs- oder Ablesungsfehler“ meinerseits handelt, gehe ich nicht ein.

DATE DUE SLIP
UNIVERSITY OF CALIFORNIA MEDICAL SCHOOL LIBRARY
**THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE
STAMPED BELOW**

OCT 25 1948

NOV 25 1949

JUN 1 1950

100-8724

DATE DUE SLIP
UNIVERSITY OF CALIFORNIA MEDICAL SCHOOL LIBRARY
**THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE
STAMPED BELOW**

OCT 25 1948

NOV 25 1949

JUN 25 1950
JUN 25 1950

10-8724

51

