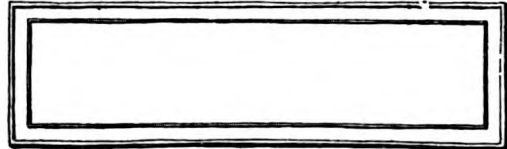
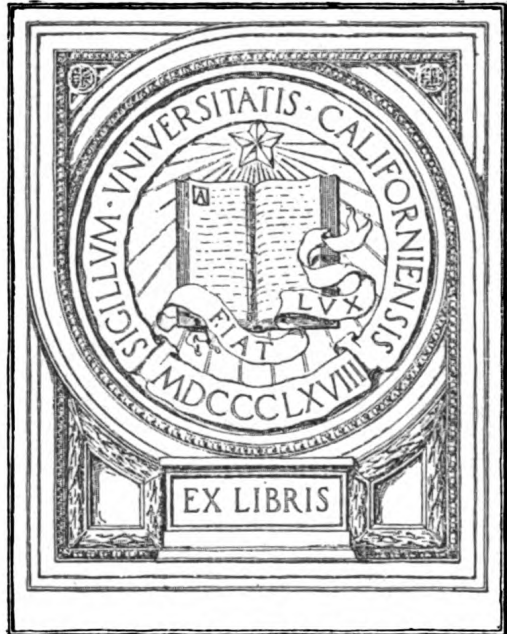




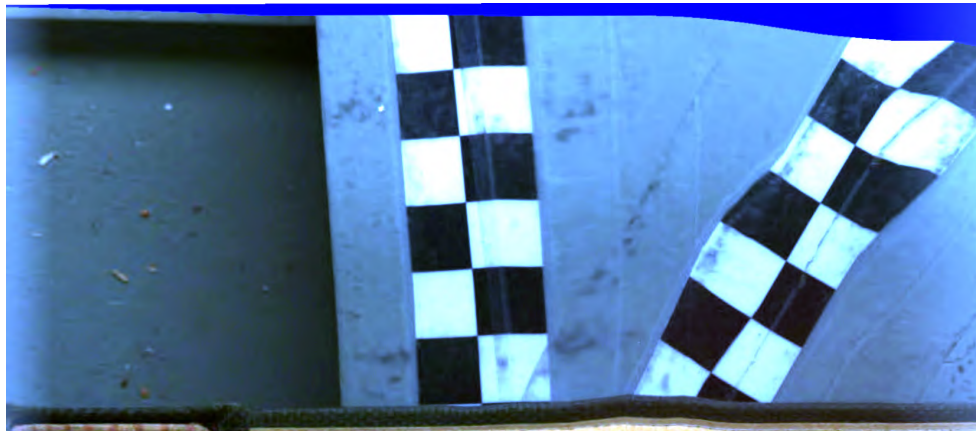
B 3 745 943



MEDICAL SCHOOL
LIBRARY







DEUTSCHES ARCHIV
FÜR
KLINISCHE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. AUFRECHT IN BERLIN, PROF. BAEUMLER IN FREIBURG, PROF. BOSTRÖM IN GIESSEN,
PROF. BRAUER IN HAMBURG, PROF. CURSCHMANN IN ROSTOCK, PROF. EICHHORST IN ZÜRICH,
PROF. ERB IN HEIDELBERG, PROF. FIEDLER IN DRESDEN, PROF. FÜRBRINGER IN BERLIN,
PROF. GERHARDT IN WÜRZBURG, PROF. HIRSCH IN BONN, PROF. HIS IN BERLIN, PROF.
A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. V. JAKSCH IN PRAG, PROF. V. KÉTYL IN BUDAPEST, PROF.
RAUS IN BERLIN, PROF. KREHL IN HEIDELBERG, PROF. V. LEUBE IN STUTTGART, PROF.
CHTHEIM IN BERN, PROF. MARTIUS IN ROSTOCK, PROF. MATTHES IN KÖNIGSBERG, DR. G.
MERKEL IN NÜRNBERG, PROF. E. MEYER IN GÖTTINGEN, PROF. MORAWITZ IN GREIFSWALD,
PROF. MORITZ IN CÖLN, PROF. F. MÜLLER IN MÜNCHEN, PROF. L. R. MÜLLER IN ERLANGEN,
PROF. O. MÜLLER IN TÜBINGEN, PROF. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. V. NOORDEN IN
FRANKFURT, PROF. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. QUINCKE IN FRANKFURT, PROF.
V. ROMBERG IN MÜNCHEN, PROF. RUMPF IN BONN, PROF. SAHLI IN BERN, PROF.
SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. F. SCHULTZE IN BONN, PROF. SCHWENKENBECHER
IN MARBURG, PROF. STINTZING IN JENA, PROF. STRAUB IN HALLE, PROF. V. STRÜMPELL
IN LEIPZIG, PROF. THOMA IN HEIDELBERG, PROF. VOIT IN GIESSEN, PROF. VOLHARD IN HALLE,
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

136. Band

Mit 19 Abbildungen und 63 Kurven im Text und 2 Tafeln

LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1921.



Inhalt des einhundertsechsdreißigsten Bandes.

Erstes und Zweites Heft

ausgegeben am 29. April 1921.

	Seite
Billigheimer , Über die Wirkungsweise der probatorischen Adrenalininjektion. (Mit 3 Kurven)	1
Meulengracht , Über die Erblichkeitsverhältnisse beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus. (Mit 9 Abbildungen)	33
v. Kapff , Kardiogrammstudien am freiliegenden linken Ventrikel. (Mit 1 Abbildung, 1 Kurve und 1 Tafel)	46
Ötvös , Die Atropinreaktion des Pylorus	58
Stopp u. Diebschlag , Beiträge zur Kenntnis des intermediären Kohlehydratstoffwechsels beim Menschen	66
Frey , Chinidin zur Bekämpfung der absoluten Herzunregelmäßigkeit (Vorhofflimmern)	70
Lepohne , Experimentelle Untersuchungen zum mechanischen und dynamischen Ikterus. (Mit 2 Abbildungen und 3 Kurven)	88
Löwy u. Mendl , Über Schwankungen des Rest-N im menschlichen Blute unter dem Einflusse von Aderlässen und Glühlichtbädern	123
Besprechungen:	
1. Jürgens , Infektionskrankheiten (<i>Kämmerer</i>)	121
2. Hirsch , Wohnungselend und Tuberkulose (<i>Siebeck</i>)	121
3. Häberlein , Vom Beruf des Arztes (<i>Siebeck</i>)	122
4. Jungmann , Das Wolhynische Fieber (<i>Siebeck</i>)	123
5. Külbs , Leitfaden der medizinisch-klinischen Propädeutik (<i>Siebeck</i>)	123
6. Finkelburg , Die Therapie an den Bonner Universitätskliniken (<i>Siebeck</i>)	124
7. v. Noorden u. Salomon , Handbuch der Ernährungslehre (<i>Veil</i>)	124
8. Schall , Diagnostik und Ernährungsbehandlung der Zuckerkrankheit in der Praxis (<i>Krehl</i>)	125
9. Hirschfeld , Die Erkrankungen der Milz. — Eppinger u. Ranzi , Die hepato-lienalen Erkrankungen (<i>Ziegler</i>)	125
10. Asher , Die Unregelmäßigkeit des Herzschlags (<i>Straub</i>)	128

Drittes und Viertes Heft

ausgegeben am 7. Juni 1921.

Lehartz , Über Lungenstreptotrichose. (Mit 2 Abbildungen)	129
Gerke , Das Verhalten der Milz und des Knochenmarks und die Aussichten der Splenektomie bei der aplastischen Anämie	143
Mandelbaum , Klinische Beobachtungen über das Verhalten des Elektrokardiogrammes bei Verkürzung der Herzkontraktion	154
Nürnberg , Veränderungen des weißen Blutbildes bei intravenösen Infusionen. (Mit 8 Kurven)	159
Nonnenbruch , Über extrarenale Ödemgenese und Vorkommen von konzentriertem Blut bei hydropischen Nierenkranken	170

	Seite
Boden u. Neukirch , Klinische und experimentelle Beobachtungen über die Herzwirkung des Chinidins. (Mit 1 Abbildung und 8 Kurven) . . .	181
Fraenkel , Die Bedeutung des Bindegewebes bei der Ca-Bekämpfung und seine Stellung im endokrinen System	192
Edens , Über atrioventrikuläre Automatie und sinuaurikuläre Leitungsstörung beim Menschen. (Mit 30 Kurven)	205
Knoll , Eine seltene Form der Anämie. (Mit 1 Tafel)	237
Besprechungen:	
1. Guggenheim, Die biogenen Amine (<i>Neubauer</i>)	251
2. Ebstein, Arztebriefe aus vier Jahrhunderten (<i>May</i>)	251
3. Spitta, Grundriß der Hygiene (<i>Süpfle</i>)	252
4. Geigel, Lehrbuch der Herzkrankheiten (<i>Straub</i>)	254
5. v. Oordt, Physikalische Therapie innerer Krankheiten (<i>Rieder</i>) . . .	255

Fünftes und Sechstes Heft

ausgegeben am 5. Juli 1921.

Herzog , Über Arrhythmie durch Störung der Reizbarkeit der Kammer, des Vorhofes und des Sinus. (Mit 8 Kurven)	259
Stammeler , Beiträge zur Kasuistik der Syphilis des Zentralnervensystems	271
Hecht , Untersuchungen über die Wirkung des Atropins auf den überlebenden Magen. (Mit 4 Abbildungen)	296
Bittorf , Über die Pigmentbildung beim Morbus Addisonii	314
Brandis , Zur Kenntnis des Infantilismus und Zwergwuchses	323
Deist , Obliteratio pleurae	347
Boehm , Der Cardiospasmus mit Ektasie der Speiseröhre und seine Behandlung	358
Schlagintweit , Perkussionsstudien. (Mit 2 Kurven)	373
Besprechungen:	
1. Küster, Lehrbuch der Botanik für Mediziner (<i>Müller</i>)	381
2. Bauer, Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten (<i>Müller</i>)	381
3. v. Hoeßlin, Das Sputum (<i>Müller</i>)	382
4. Dietrich, Gesammelte Auszüge der Dissertationen an der med. Fakultät Köln im Jahre 1919/20 (<i>Die Redaktion</i>)	383
5. Morawitz, Klinische Diagnostik innerer Krankheiten (<i>Schwenkenbecher</i>)	383
6. Heffter, Handbuch der experimentellen Pharmakologie (<i>Freund</i>)	384
7. Sonntag, Grundriß der gesamten Chirurgie (v. <i>Stubenrauch</i>)	385

Seite

181

192

205

237

251

251

252

254

255

Aus dem städtischen Krankenhaus Sandhof (neurologische
 Universitätsklinik) Frankfurt a. M.
 (Stellvertretender Direktor: Privatdozent Dr. W. Alwens,
 I. Oberarzt der medizinischen Universitätsklinik.)

Über die Wirkungsweise der probatorischen Adrenalininjektion.

Von

Dr. Ernst Billigheimer,

1. Assistent der Klinik.

(Mit 3 Kurven.)

59

71

I. Einleitung.

6

4

3

7

8

9

1

Die vorliegende Arbeit verdankt ihre Entstehung Ideen, die zwar von verschiedenen Richtungen ausgehen, letzten Endes aber doch in einem Punkte sich treffen. So lieferte Herr Professor Dr. W. H. Veil,¹⁾ früher Oberarzt der med. Klinik in Frankfurt a. M., einen Teil des eingeschlagenen Versuchsplanes auf Grund einer von ihm früher begonnenen Versuchsreihe über das Thema. Ferner steht die Arbeit in Beziehungen zu den Untersuchungen Herrn Privatdozent Dr. Alwens' über die Hungerosteopathie, in denen naturgemäß die Frage der Differentialdiagnose gegenüber der Osteomalacie aufgerollt wurde. Hierbei spielt die probatorische Adrenalininjektion eine praktische Rolle. Schließlich bedeutet die Arbeit eine Weiterführung von Untersuchungen teils klinischer teils pharmakodynamischer Art, die Knauer und ich vor kurzer Zeit an einer Anzahl von Neurosen vorgenommen hatten.

So begegneten sich zwei Zielrichtungen, eine mehr theoretisch orientierte allgemeine und eine praktische speziellere. Die erste beschäftigt sich vor allem mit der Klarstellung der häufig gemachten Erfahrung, daß Kohlehydratstoffwechsel- und kardiovaskuläre Wirkung des Adrenalins sich so manchmal nicht decken. Die Beziehungen dieser Beobachtung zu dem bekannten Angriffspunkt

1) Auch an dieser Stelle spreche ich Herrn Prof. Dr. Veil meinen ergebensten Dank aus sowohl für die Überlassung von sieben Fällen der med. Klinik (2 Diabetes, 2 Morbus Addison, 2 endokrine Erkrankungen, 1 schwerer Hungererschöpfungszustand) als auch für das große Interesse, das er dauernd meiner Arbeit entgegengebracht hat.

des Mittels am sympathischen Nervensystem erschienen mir besonders aufklärungsbedürftig.

Eine zweite theoretisch wichtige Frage war die nach dem Verhältnis der Glykosurie zur Hyperglykämie. So einfach, wie bisher geglaubt wurde, liegt es keineswegs. Meist machen wir zwar die Beobachtung, daß ein Anschwellen des Blutzuckerspiegels nur bis zu einem gewissen Grade möglich ist, ohne Glykosurie zu bedingen — man spricht deshalb von einem Schwellenwert (Pollak) —, dennoch aber ist der gewöhnlich angenommene Parallelismus zwischen Glykosurie und Glyämie durchaus nicht so ohne weiteres zutreffend, was übrigens auch aus den drei Untersuchungen von Landau hervorgeht. Wir stoßen hier auf die gleiche Tatsache, die aus der Diabetes melitus-Forschung schon länger bekannt ist, und mit der Vorstellung von der „Dichtung des Nierenfilters“ abgetan wird (v. Noorden, Liefmann und Stern, v. Korschegg). Nach einer persönlichen Mitteilung W. H. Veil's beobachtete dieser erst jüngst einen Fall von Diabetes melitus, der nicht mehr glykosurisch war, bei dem aber der Blutzuckergehalt von 0,35 dauernd weit über dem Schwellenwert lag. Umgekehrt findet man oft genug Glykosurie bei normalem Blutzuckergehalt von 0,08—0,12.

Rein praktisch erschien es mir von Interesse, inwiefern wir aus dem Ausfall der Adrenalinwirkung Auskunft über die Stellung der Osteomalacie unter den endokrinen Krankheiten erhalten, inwiefern sie differentialdiagnostisch zwischen Osteomalacie und Osteoporose und auch für andere Krankheitsbilder verwertbar ist.

2. Methodisches und Versuchsplan.

Die Prüfungen wurden an 35 Fällen ausgeführt; drei Patienten wurden zweimal untersucht, so daß die Übersichtstabelle im ganzen 38 Fälle enthält. Es befanden sich darunter 30 Frauen und 8 Männer. Das Alter der Patienten lag zwischen 17 und 81 Jahren. Schon hier sei angeführt, daß ich die Beobachtungen Lehmann's, nach denen mit dem Alter die Reaktionsfähigkeit des vegetativen Nervensystems abnimmt, wenigstens für Adrenalin nicht bestätigen kann. Zur Beobachtung kamen 8 Fälle mit Osteopathie, darunter einige mit physiologischer Altersosteoporose, 5 Osteomalacien, 4 Hypertonien, 3 Diabetiker, 2 Sklerodermien, 1 Thyreotoxikose, 2 seltenere endokrine ovariogen anmutende Fälle, 2 Fälle von Addison'scher Krankheit, einige Fälle mit gleichgültigen Diagnosen und einige Normale.

Zur Verwendung kam ausschließlich das synthetische linksdrehende Suprarenin Höchst. Die Dosis der subkutanen Injektion betrug fast durchweg 1 mg, nur in 2 Fällen wurde 2 mg gegeben. Sämtliche Unter-

suchungen wurden im nüchternen Zustand vormittags vorgenommen und erstreckten sich einschließlich der Voruntersuchungen auf 4–5 Stunden.

Da die Hyperglykämie im Verhältnis zu der Gesamtkonzentration des Blutes auch nur eine relative sein konnte, so war von besonderer Wichtigkeit, die gesamte Blutkonzentration zu berücksichtigen. Deshalb wurden Serumeiweißuntersuchungen und auch der gesamte Blutstatus gemacht. Naturgemäß war auch die Körpertemperatur zu berücksichtigen.

Die Untersuchungszeiten waren für die Blutverhältnisse im allgemeinen der Zeitraum von 10, 30, 60, 120 und 240 Minuten nach der Injektion des Mittels.

Zur Beurteilung der kardiovaskulären Symptome wurde die Beobachtung von Puls und Blutdruck herangezogen, hier wurden Zählungen und Messungen 2, 5, 10, 30, 60, 120 und 240 Minuten nach der Injektion ausgeführt. Naturgemäß mußte auf den systolischen und diastolischen Blutdruck geachtet werden.

Das Blut zur Zucker- und Eiweißbestimmung wurde durch Einstich in Finger oder Ohr in U-Kapillaren aufgefangen, zentrifugiert und möglichst rasch verarbeitet. Von der entnommenen Blutmenge wurde jeweils ein Teil für die Zucker-, ein anderer Teil für die Serumeiweißuntersuchung verwandt, die mittels des Pulfrich'schen Refraktometers vorgenommen wurde. Der Blutzuckergehalt wurde im allgemeinen nur im Serum nach der Bang'schen Methode untersucht, da in diesem kurz dauernde Zuckerverschiebungen deutlicher zum Ausdruck kommen. Der Zucker dringt während der kurzen Zeit, während der er im Blute kreist, nicht in die Blutkörperchen ein. Auf die äußerst wichtige in unserem Zusammenhang weniger interessierende Frage des Zuckergehaltes der menschlichen Blutkörperchen soll nicht näher eingegangen werden. Die Meinungen der Autoren über diesen Punkt sind recht widerspruchsvoll; während einige Forscher (Masing, Löb, Rona und Michaelis, Hollinger u. a.) Zucker in den zelligen Elementen des Blutes feststellen, finden andere, neuerdings vor allem Falta und Richter-Quitter den gesamten Zucker beim Menschen und einer Reihe von Tieren nur im Plasma. Wie erheblich die Zuckerwerte im Gesamtblute und im Serum mit dem Steigen der Adrenalinhyperglykämie auseinandergehen, soll folgender Versuch zeigen, den die Tabelle 1 wiedergibt.

Tabelle 1.

B. Ludwig, 30 Jahre, Psychopathie	Gesamtblut- Zucker mg %	Serum- Zucker mg %
vorher	106	105
10 Min. nach 1 mg Adren.	120	133
30 " " " "	140	173
60 " " " "	134	178
120 " " " "	80	82
230 " " " "	70	83

Herrn Professor Dr. Embden sei auch an dieser Stelle dafür gedankt, daß er mir gestattete, die Blutzuckeruntersuchungen in seinem Institut auszuführen.

3. Analyse der Versuche.

(S. große Übersichtstabelle am Schluß.)

A. Wirkung des Adrenalins auf die Blutkonzentration.

Die Wirkung des Adrenalins auf die Blutkonzentration ist für die richtige Beurteilung der Adrenalinhyperglykämie von Bedeutung, da es wichtig ist zu wissen, inwieweit diese etwa nur durch Bluteindickung vorgetäuscht, inwieweit sie von dieser unabhängig vorhanden ist. Aber auch an und für sich müssen wir sie kennen und zu werten verstehen.

Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß im allgemeinen eine geringe Steigerung des Eiweißprozentgehaltes auftritt, die bis etwas über eine Stunde anhalten kann. Seltener kommt es zu einem Abfall. Der Blutzuckeranstieg erfolgt aber unabhängig von der Serumkonzentration. Demnach hat die Adrenalinhyperglykämie nichts mit der Steigerung der Serumkonzentration zu tun.

Die Bluteindickung nach Adrenalininjektion ist verständlich als gesteigerte Auspressung von Plasma infolge der Blutdrucksteigerung (Heß, Erb jun., Schenk).

Eine Art Beweis für diese Auffassung liegt in den Fällen 23 und 34; wir sehen hier kaum nennenswerte Blutdruckerhebungen und gleichzeitiges Fehlen von Konzentrationsänderung; in zwei der Fälle nimmt sie sogar ab.

Für die relativ seltene Konzentrationsabnahme nach Adrenalin sind zwei Erklärungen möglich. Einmal ist daran zu denken, daß sie mit einer Blutdrucksenkung zusammenhängen kann (s. Fall 34). Es würde sich dann um eine Art von Rückfiltration der Gewebsflüssigkeit in die Kapillaren bei vermindertem Druck handeln. Wenn wir so häufig ein Sinken von Blutdruck, Serumeiweiß und Erythrocyten unter den Anfangswert nach vorausgehender Steigerung beobachten, so ist das wahrscheinlich auch nichts anderes, als die Folge der Dilatatorenwirkung des Adrenalins, die für gewöhnlich erst später, nach Abklingen der konstriktorischen Wirkung in Erscheinung tritt.

Diese einleuchtende Erklärung für die Serumbeeinflussung nach Adrenalin kann aber mindestens nicht für alle Fälle Gültigkeit haben. Denn wir sehen auch mittlere Blutdrucksteigerung (Fall 22) und trotzdem Abfallen des Eiweißprozentgehalts.

Nach Untersuchungen Donath's an Katzen mittels des ungiftigeren rechtsdrehenden Suprarenins kommt dem Nebennieren-substrat eine eigene Wirkung auf die Kapillarendothelien im Sinne

einer Abdichtung der Gefäßwand zu, so daß selbst infundierte Flüssigkeit unter Suprareninwirkung längere Zeit im Blute zurückgehalten wird; es muß also auf diese Weise zur Blutverdünnung kommen, sofern nicht eine starke universelle arterielle Hypertension durch Auspressen von Plasma dem entgegenarbeitet und eine Blutverdickung verursacht. In Blutverdünnungen nach Suprarenineinverleibung würden wir es also nur mit einer normalen unkomplizierten Wirkung des Adrenalins auf die Blutkonzentration zutun haben. Eine neue, schönere Erklärung siehe in der Schlußzusammenstellung.

Beachten wir die Ausgangswerte für die Blutkonzentration in diesen Fällen, so sehen wir, worauf W. H. Veil früher bereits die Aufmerksamkeit lenkte, daß die Hypertonien hohe Zahlen aufweisen. Ganz besonders beachtenswert sind die hohen Zahlen in 2 Fällen von Sklerodermie, von dem der eine Fall sehr ausgedehnt erkrankt war. Es liegt nahe hier auf die Defekte im Hauptwasserdepot, nämlich auf das mangelnde Unterhautzellgewebe, zu rekurrieren.

Aus erhöhten Werten bei einigen anderen Patienten — bei Pleuritis exsudativa sind sie selbstverständlich — dürfte nach den Untersuchungen W. H. Veil's und nach eigenen auf Abwanderung von Flüssigkeit aus dem Blut durch psychische Einwirkung zu schließen sein. Nach Knauer käme als vermittelndes Glied die Blutdruckerhöhung in Betracht. Daß auch eine Verschiebung des Adrenalinspiegels in Frage steht, soll nur angedeutet werden.

Die Werte für Erythrocyten und Hämoglobin steigen nach der Injektion meist an. Im allgemeinen kehren sie aber innerhalb der 1. bis 3. Stunde wieder auf ihr früheres Niveau zurück oder sinken unter dasselbe hinunter; nur ein kleiner Teil behält auch noch nach 4 Stunden höhere Werte bei. Der Hämoglobingehalt steigt im Vergleich zu dem der Erythrocyten weniger deutlich an (vgl. die früheren Beobachtungen von Boveri, Bertelli, Falta und Schweeger und neuere von Schenk).

In einem gewissen Teil meiner Fälle ließ sich allerdings im Gegensatz zu den übrigen Befunden eine Abnahme der Erythrocyten und des Hämoglobins feststellen. In den Fällen, in denen ausnahmsweise eine temporäre Blutverdünnung nach Adrenalin eintritt, hätten wir für das Sinken der roten Blutkörperzahlen eine hinreichende Erklärung. Wir finden aber auch Fälle, bei denen trotz Anstiegs des Serumeiweißes ein Sinken der Erythrocytenzahl innerhalb der ersten 10—30 Min. nach der Injektion eintritt. Hier kann es sich eigentlich nur um einen destruierenden Effekt auf das

erythropoëtische System durch Adrenalin handeln. Die Mehrzahl unserer hierhergehörenden Patienten war sehr adrenalinempfindlich.

Änderungen der osmotischen Resistenz können dafür nicht in Frage kommen, wie ich durch Versuche mit hypertonischer Kochsalzlösung feststellen konnte.

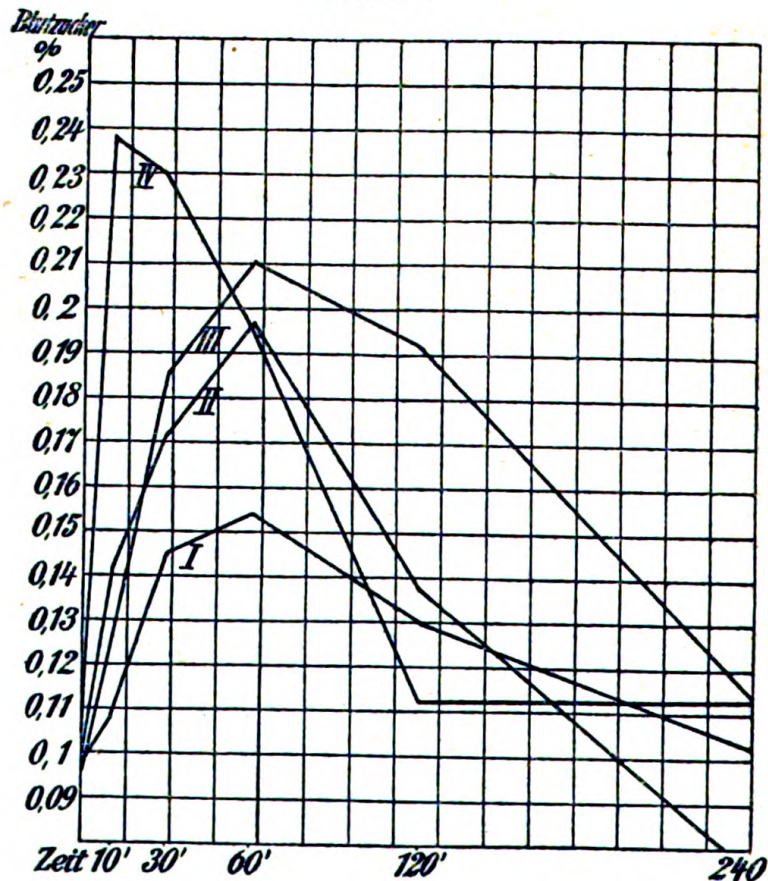
Aus dem Tierexperiment ist übrigens ähnliches bekannt (Austoni und Tedeschi, Loeper und Crouzon, Parisot).

B. Die glykämisierende Wirkung des Adrenalins.

Nach der Intensität der glykämisierenden Wirkung habe ich in der Übersichtstabelle 4 Gruppen unterschieden, bei denen die Glykämiekurve jeweils eine charakteristische Form zeigt. Von Gruppe zu Gruppe steigt die Kurve höher an; bei der 3. Gruppe wird sie plateauartig, die 4. ist durch einen besonders jähen Anstieg gekennzeichnet.

Die glykämisierende Wirkung hat nichts mit der hypertonisierenden zu tun. Wenn der Blutzucker zu seiner höchsten Höhe ansteigt, hat der Blutdruck meist seinen Anfangswert wieder erreicht.

Kurve 1.



Der höchste Blutzuckerwert wird in den meisten Fällen nach 1 Stunde beobachtet; in der 2. Stunde sinkt er mehr oder weniger rasch ab; in der 4. Stunde, selten nach 2 Stunden, ist er ungefähr zu dem Ausgangswert zurückgekehrt oder unter ihn gesunken, zuweilen steigt die Kurve bereits in der ersten halben Stunde, zweimal sogar schon nach 10 Min. auf ihren höchsten Wert an.

Es würden sich im ganzen folgende vier Typen ergeben:

I. Gruppe: Die relativ flache Kurve steigt allmählich an, erreicht nach 1 Stunde einen durchschnittlichen Blutzuckerwert von 0,15—0,16 % und sinkt langsam wieder ab.

II. Gruppe: Die Kurve erreicht nach 30 Min. bereits einen Wert über 0,16 %, steigt nach 1 Stunde durchschnittlich bis auf 0,18—0,23 %; in der 2. Stunde fällt sie bald rascher, bald langsamer und befindet sich nach 4 Stunden meist unter dem Ausgangsniveau. Die Kurve verläuft also relativ spitzwinkelig.

III. Gruppe: Die Kurve hält sich über eine längere Zeitspanne nahe ihrem Höchstwert; dadurch zeigt die Kurve auf ihrer Höhe einen plateauartigen Verlauf.

IV. Gruppe: Die Kurve zeigt einen sehr raschen und steilen Anstieg, bleibt nur kurze Zeit auf ihrer Höhe und fällt meist rasch wieder ab.

Die ca. 10 Normalfälle unseres Materials gehören mit Ausnahme eines einzigen Falles dem Typus I und II an. Dieser scheinbare Ausnahmefall hat aber auch nicht 1, sondern 2 mg Adrenalin erhalten; damit war eine wesentliche Änderung der Versuchsbedingungen gegeben. Indessen liegt gerade darin ein wichtiger Hinweis auf die Wirkungsweise des Mittels.

Normalerweise steigt also die Glykämiekurve allmählich an, erreicht nach etwa 1 Stunde ihren Höhepunkt, von dem sie sich nach 2 Stunden aber wesentlich wieder entfernt hat und sinkt nach 4 Stunden auf den Anfangswert wieder herab.

Wenn wir nun beobachten, daß die Verabreichung von 2 mg des Mittels mit einer intensiveren Steigerung der Hyperglykämie einhergeht, so nimmt das nicht Wunder; wichtig und a priori nicht abzuleiten ist aber an dieser Beobachtung die Veränderung des Kurventypus. Sehen wir doch nicht nur eine quantitative Steigerung der Hyperglykämie in derselben Zeit auftreten, sondern auch eine qualitative Änderung, insofern die Hyperglykämie langsamer abläuft.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß wir beim Menschen wie beim Versuchstier bei Glykogenarmut eine geringfügigere Adrenalinwirkung beobachten werden, als bei Glykogenreichtum (Pollak, Frank u. Isaak, Gramenitzki, Ritzmann). Andererseits aber muß es, was unsere mit 2 mg belasteten Normalfälle beweisen, auf die Reizung, mithin auch Reizbarkeit der die Zuckerbildung auslösenden sympathischen Nervenendigungen in dem Falle wesentlich ankommen. Wenn wir also schon bei der gewöhnlichen Dosis von 1 mg Adrenalin eine Wirkung erhalten wie beim normalen auf die erhöhte Darreichung, so weist das auf eine erhöhte Irritabilität des Zuckerbildungsmechanismus der Leber in der Zelle selbst hin. Nach Versuchen E. J. Lesser's spielt hierbei eine vorübergehende räumliche Trennung von Diastase und Glykogen in der Leberzelle eine Rolle.

Fällt die Adrenalinwirkung gering aus, so dürfte dafür ebenfalls einmal der Gehalt der Leber an Glykogen, zum anderen eine verminderte Empfindlichkeit von Nervensystem und Leberzelle dem Mittel gegenüber maßgebend sein.

Die nachfolgende Tabelle II gibt einen Doppelversuch mit Adrenalin bei ein und derselben Versuchsperson, die einmal im nüchternen Zustand, das andere Mal nach Genuß eines normalen Kaffee-Brotfrühstücks untersucht wurde, wieder.

Tabelle II.

Art des Versuchs	Blutzucker							Urin
	nüchtern	vor der Injektion	nach 10 Min.	nach 30 Min.	nach 60 Min.	nach 120 Min.	nach 240 Min.	
Nüchtern	97	—	122	130	153	142	100	∅
Nach Brotfrühstück	94	122	153	228	278	292	150	2,9% Zucker nach 2 Std.

Vergleichen wir die Wirkungen des kohlehydratreichen Frühstücks mit der der stärkeren Adrenalinbelastung im oben erwähnten Falle, so ergibt sich, daß es in beiden Fällen ganz dieselbe ist. Die Kurve steigt rasch an, um ein hohes Niveau lange inne zu halten. Bei Kohlehydratreichtum der Leberzelle ist der Effekt des Adrenalins auf diese derselbe wie bei erhöhter nervöser Reizbarkeit.

a) Unternormale glykämische Reaktion.

Die Übersichtstabelle zeigt, daß wir mit Recht von einer solchen Reaktion sprechen. Denn es sind ganz besondere klinische Zustände, die hiermit in Verbindung stehen. Es gehören hierher die schwere Sklerodermie, die Fälle von M. Addison, sowie schwerste Erschöpfungszustände (z. B. Hungerosteopathien). Die Beziehungen des M. Addison zur Hypofunktion der Nebennieren sind bekannt, auf die der Sklerodermie macht Lichtwitz aufmerksam.

Diese unternormale glykämische Reaktion tritt besonders deutlich dann hervor, wenn man die Fälle mit einem Brotfrühstück vorbehandelt und mit dem in Tabelle II erwähnten Normalfall vergleicht (Tabelle III).

Tabelle III.

Glykämische Adrenalinreaktion nach Kohlehydratfrühstück bei Addison'scher Krankheit und bei Normalen.

Art der Fälle	Blutzucker						Urin
	nüchtern	n. Frühstück v. Injektion	nach 10 Min.	nach 30 Min.	nach 60 Min.	nach 120 Min.	
Normalfall	94	122	153	228	278	292	2,9
Addison Fi. (Fall 7)	70	75	82	160	130	95	0
Addison Ka. (Fall 6)	87	125	133	152	174	108	0
Hungerosteopathie Fa. (Fall 10)	86	96	115	136	166	122	0

Die Steigerung der Glykämie bei den genannten Fällen bleibt nach Kohlehydratanreicherung weit hinter der Norm zurück. Daraus läßt sich entnehmen, daß es hier in der Tat gar nicht so sehr auf den Kohlehydratbestand ankommt. Vielmehr muß von ausschlaggebender Bedeutung für unsere Frage nicht der Glykogenbestand, sondern die spezifische Adrenalinempfindlichkeit der Leber sein, die Irritabilität der sympathischen Nervenendigungen. Die Tatsache, daß nach Ausschaltung der Nebennieren im Tierexperiment das Leberglykogen nicht nennenswert vermindert wird (Kahn und Starkenstein, Kuriyama), beim Pankreasdiabetes aber, bei dem die Leberglykogendepots aufs äußerste erschöpft sind, auf Adrenalin eine sehr bedeutende Steigerung der Glykosurie eintritt (Falta, Newburgh und Nobel), steht durchaus im Einklang mit dieser Vermutung.

Daß auch der schwere Hungererschöpfungszustand hierher gehört, ist für die pathologische Physiologie der Leber bedeutungsvoll. Wir sehen daraus, daß langdauernde Schonung der Leber durch Nahrungskarenz zu einer Unterempfindlichkeit der Nervenendigungen in der Zelle führt. In der Behandlung des D. mell. spielt diese Tatsache schon längst die allergrößte Rolle. Sie ist identisch mit der Erfahrung, die der Krieg gelehrt hat, daß unter dem Einfluß der dürftigen Kriegsernährung so viele alte Diabetesfälle geheilt oder doch ganz wesentlich gebessert wurden.

b) Übernormale glykämische Reaktion.

Als Gegensatz zu den Fällen mit unternormaler Reaktion beobachten wir nun aus der Tabelle eine Reihe von übernormal reagierenden Individuen, die wir der Gruppe III und IV zurechnen müssen. Unter ihnen überwiegen an Zahl die Fälle von Hypertonien auf Grund benigner Nierensklerosen. Nicht ein einziger der Fälle mit Hypertonie gehört der I. oder II. Gruppe an.

In der folgenden Tabelle IV seien die Fälle von Hypertonie gesondert zusammengestellt.

Tabelle IV.

Ver- suchs- Nr.	Name	Blutdruck	Blutzucker mg % nach 1 mg Adrenalin					
			vor	10	30	60	120	240 Min.
30	Gin, Franziska	183/105	96	124	184	210	191	114
28	Ha., Elise	185/105	126	177	206	212	153	101
35	Glü., Pauline	170/120	105	153	218	194	148	121
36	Wa., Maria	198/95	119	135	209	202	166	124
37		198/95	129	165	255	205	160	127

Die alte Frage von der Überfunktion des chromaffinen Systems bei der Hypertonie soll hier keineswegs erörtert werden. Nur darauf möchte ich hinweisen, daß in unseren Fällen der Hypertonie der Blutzucker-Nüchternwert bald völlig normal, bald etwas erhöht war. Alle Fälle aber zeigen immer den Typus der Reizkurve im vorher dargelegten Sinne. Ich möchte daher die Frage dahin formulieren, daß man bei den Hypertonien von einer Reizbarkeit des Zuckerbildungsmechanismus in der Leber bzw. der Nervenendigungen in der Leber sprechen kann. Auf den Zustand der Nieren kommt es dabei nicht an (s. Fall 21 und 22, die zwar nierenkrank, aber nicht hypertensisch sind, und beide nicht den Typus der Reizkurve zeigen).

Bekanntermaßen hält in der Norm bis zur Grenzleistung im Getriebe der inneren Sekrete das hemmende Hormon (Pankreas) dem fördernden (Nebennieren) das Gleichgewicht. Physiologischerweise wird vermehrte Leistung einer Drüse auch sicherlich eine Leistungssteigerung ihres Antagonisten zur Folge haben. In dieser gegenseitigen Reizsteigerung zweier sich anscheinend entgegenwirkender Organfunktionen sehe ich eines der wichtigsten Erklärungsmomente für das Zusammenspiel sowohl innersekretorischer wie vegetativ-nervöser (sympathischer und parasympathischer) Äußerungen. Im lebenden Organismus wird also innerhalb der physiologischen Grenzen ein erhöhter Tonus in sympathischen System ganz automatisch auch eine Tonuserhöhung im vagischen oder zumindest eine Bereitschaft dazu schaffen.¹⁾ Diese nichts anderes als eine Anpassung bedeutende Selbstregulierung gilt ebenso für die Funktion der Drüsen mit innerer Sekretion. Die gesteigerte sekretorische Funktion wird sich nicht immer direkt im Chemismus — wenigstens mit unseren Methoden — sondern im Reizzustand der zugehörigen Nerven äußern müssen. Die hyperglykämische Reizkurve wäre ein Ausdruck dafür. Vermag nun das Pankreas aus irgendwelchen Gründen nicht mehr die chromaffine Überfunktion auszugleichen, so kommt es zu den greifbaren pathognomonischwichtigen Phänomenen wie excessiver Hyperglykämie und Glykosurie. In diesem Sinne wäre eine Auffassung Biedl's zu verwerthen, nach der bei der Adrenalinglykosurie die durch das Adrenalin bewirkte Einschränkung des Lymphstromes im Ductus thoracicus und damit eine ungenügende Abgabe des inneren Pankreassekretes im Spiele sei. Wir verstehen nun auch, daß durch den Wegfall des Gegenhormons jetzt so wenig wie vorher mehr Adrenalin im Blute nachzuweisen zu sein braucht. Einen so zustande gekommenen pathologischen Zustand hätten wir in den Hypertensionshyperglykämien bzw. -Glykosurien. Schon v. Noorden scheint bei ihnen der chromaffine Ursprung am wahrscheinlichsten. Wir können hinzusetzen: bzw. eine Pankreashypofunktion nach vorangehender Funktionssteigerung des einander selbstregulierenden Nebennieren-Pankreassystems.

Die hyperglykämische Reizbarkeit der Hypertoniefälle haben wir dargelegt; daß aber auch auf derselben „funktionellen“ Grundlage Hyperglykämie und Glykosurien ohne Hypertension zustande kommen

1) So ist es bezeichnend, daß die Hypertoniker auch auf Pilocarpin sehr stark reagierten.

können, ist nicht weiter verwunderlich, wenn wir an die später zu besprechenden, ganz anderen Bedingungen für die Ansprechbarkeit der Gefäße denken. Auf diese Weise vergleiche den Fall 38, bei dem es sich um eine transitorische Glykosurie mit enormer hyperglykämischer Reizbarkeit ohne Hypertonie handelt.

Daß solche Fälle erhöhter Irritabilität der sympathischen Lebernerven auch „rein funktionell“, gewissermaßen latent bestehen können, analog einer auf geringen Reiz erfolgenden Tachykardie oder Hyperhidrose bei einem Neurotiker, ist verständlich. Von diesem Gesichtspunkt müssen wir die übrigen in die Kategorie der Reizformen gehörigen Fälle betrachten.

Eines besonderen Hinweises bedürfen 3 Fälle, die hierher gehören, wegen eines scheinbaren Gegensatzes, den sie zu der gesteigerten Irritabilität sympathischer Nerven in ihrem sonstigen Verhalten aufweisen. Nämlich Fall 30, 31 und 32. Die drei Individuen sind stark neurotisch im Sinne der alten Vagotorielehre von Eppinger und Heß. Fall 32 reagiert auf Adrenalin bei hyperglykämischer Reizkurve nur mit geringer Blutdrucksteigerung, hingegen stark auf Pilocarpin. Auf 0,01 Pilocarpin tritt schon nach 3 Min. Blutdrucksenkung, Pulsverlangsamung und Extrasystolie und nach 7 Min. stärkster Schweißausbruch auf. Ebenso reagiert er auf Atropin prompt mit Pulsbeschleunigung, ähnlich verhält sich Fall 31. Fall 30 reagiert auf Adrenalin nur mit recht mäßiger Blutdrucksteigerung, dagegen ungewöhnlicher Herabsetzung des diastolischen Druckes. Auf die gewöhnliche probatorische Adrenalindosis (0,001 subkutan) ist er so gut wie völlig unempfindlich, was die Allgemeinreaktion anlangt.

Wir sehen also hier aufs schlagendste die Unhaltbarkeit der Durchführung einer schroffen Gegenüberstellung von Vagotonie und Sympathikotonie, der neben anderen (Bauer, Petróen und Thorling u. a.) auch Knauer und Billigheimer auf Grund ihrer Untersuchungen an Schreckneurosen entgegengetreten sind.

Das Verhalten der Gefäße kann, da es sich um ein gemeinschaftliches und festverbundenes Erfolgsorgan von Vagus und Sympathicus handelt, nicht die analytische Klarheit in diese Verhältnisse bringen, wie die beiden getrennten, nervös als „einwertige“ zu betrachtenden Organe Leber- und Pankreas, die nach Untersuchungen Kupfer's ursprünglich einen gemeinsamen Drüsen-schlauch bildeten; sie stellen gleichsam eine in zwei Teile geteilte Drüse dar; die uns interessierenden Funktionen der Leber unterstehen dem Einfluß des Sympathicus, während das Pankreas, allen

Untersuchungen nach zu schließen (Pawlow, de Corral) zu mindest dominierend unter der Herrschaft des Vagus steht. Reizung dieses Nerven regt das Pankreas zu verstärkter Sekretion an, wie die des Sympathicus die Leber.

Nach meiner Anschauung müßte auch hier physiologischerweise Reizsteigerung des einen Nervengebietes das andere zu erhöhter Funktion veranlassen, nicht etwa zur Hemmung. So können wir auch die Befunde von Frank und Isaak verstehen, die nach gleichzeitiger Injektion von Adrenalin und Pilokarpin bei Hunden nicht die von Eppinger, Falta und Rudinger geforderte Aufhebung oder Abschwächung der Glykosurie, sondern im Gegenteil eine Steigerung derselben und eine deutliche Vermehrung des Blutzuckers fanden. Ja man möchte es als einen Beweis des hier Gesagten ansehen, wenn die Autoren erklärten, daß „die durch Adrenalin bedingte vermehrte Hyperglykämie bei gleichzeitiger Injektion von Pilokarpin schneller abklingt als gewöhnlich“. Es wird eben in der Tat durch Reizung des parasympathischen Pankreas auch die Irritabilität der sympathischen Leber erhöht. Es entspricht dies ganz der hyperglykämischen Reizkurve bei einem Individuum, bei dem dauernd sowohl sympathische als auch vagische Impulse im erhöhten Maße tätig sind.

Wir können eine hierfür bedeutungsvolle Beobachtung anführen: Die Pat. Wei. (23 u. 24) reagiert hyperglykämisch zunächst nach dem Typus der Gruppe II. Nach 14 tägiger Pilokarpindarreichung von täglich 0,01 g steigt die Kurve auf ein erheblich höheres Niveau und muß in die Gruppe III eingereiht werden. Das Gegenstück liefert vielleicht die Pat. Wa. (36 u. 37), die nach 3 tägiger Atropindarreichung von 0,001 g einen geringeren Blutzuckerwert erreicht als zuvor.

Alle solche Beispiele zeigen deutlich, daß wir eigentlich nicht von Vago- und Sympathicotonus, sondern nur von einem allgemeinen vegetativen Hypertonus sprechen dürfen, wobei dann je nach dem Zustand des Erfolgorganes, peripherer Reizbarkeit und psycho-physiologischen Mechanismen das Bestehen von vagischen Reizerscheinungen neben sympathischen, bzw. die gesteigerte Reizbarkeit innerhalb dieser beiden Systeme wenigstens für ein Organgebiet zu verstehen ist. Eine derartige Annahme macht uns z. B. die Labilität von Neurotikern am Herzen oder an den Gefäßen verständlich, indem in diesem Moment vagische, in jenem sympathische Impulse an einem und demselben Organ überwiegen.

Ob und wie weit diese nervösen Schwankungen mit Schwankungen in dem Spiegel innerer Sekrete parallel laufen, bleibt da-

hingestellt. Immerhin sind in dieser Hinsicht Beobachtungen bemerkenswert wie die von Elliot und von v. Aurep; diese Autoren haben gezeigt, daß die Blutdrucksteigerung nach Splanchnicusreizung nicht nur auf Vasokonstriktorenbeeinflussung, sondern auch infolge der gleichzeitigen Steigerung der Nebennierensekretion auf einer vermehrten Adrenalinabgabe an das Blut beruht.

Diese Schlüsse dürften auch in der therapeutischen Verwendung der sympathico- und vagotropen Gifte zu berücksichtigen sein. Wir müssen uns bewußt sein, durch Reizung des einen Nerven evtl. auch den zu ihm gehörigen „antagonistischen“ zumindest in den Zustand einer erhöhten Reizbarkeit zu versetzen.

Es bleibt nun weiter übrig, eine Erklärung für die Reizkurven im Fall 33 und 34 zu finden. Auch dies wird nach den obigen Auseinandersetzungen, wenn wir unsere Anschauung über gegenseitige Reizsteigerung korrelativer Drüsen mit innerer Sekretion auf die krankhaften Störungen in diesen Fällen übertragen, nicht schwierig sein und sogar eine weitere Stütze für sie bieten. Wir sehen hier die primäre Störung der Erkrankung nicht in den vegetativen Nerven, sondern nach den herrschenden Ansichten in einer Drüse mit innerer Sekretion. Bei den Osteomalacien soll das innersekretorische vagotonisierend wirkende Produkt der Ovarien in erhöhtem Maße zur Ausscheidung gelangen (Aschner). Dadurch soll weiterhin eine Unterfunktion des chromaffinen Systems, erkennbar an einer Erhöhung der Toleranz für Kohlehydrate, Erhöhung der Reizschwelle für Adrenalin, Ausbleiben der Glykosurie und der Temperatursteigerung resultieren (Bossi, Cristofolletti).

Was die Temperaturveränderung durch Adrenalin überhaupt angeht, so wird nach Biedl anscheinend gar nicht selten Abfall beobachtet. Auch aus den Versuchsprotokollen Bauer's sind des öfteren Temperatursenkungen zu ersehen. Ich verfüge über 12 Messungen, bei denen einmal Gleichbleiben, 3 mal Absinken, 8 mal Steigerung der Temperatur verzeichnet wurde. Der beträchtlichste Temperaturanstieg (um 1° C) fand sich bei einer Kranken, die 2 mg Adrenalin erhalten hatte.

Bei einer klassischen Osteomalacie nun blieb die Temperatur durch Adrenalin tatsächlich unverändert, nach der zweiten Bestrahlung des Falles (24 Stunden danach) stieg sie etwas an. Bei einer zwar ovariotomierten, aber schwer rückfälligen Patientin und bei einer wahrscheinlichen Osteomalacie wurde Temperatursteigerung beobachtet.

Würde nun die Anschauung, der zufolge bei einer kastrierten Osteomalacie das chromaffine System wieder die Oberhand gewinnen müßte, in Fall 34 tatsächlich bezüglich der Hyperglykämie eine Stütze finden, so sehen wir nun im Gegensatz dazu bei ausgeprägter Osteomalacie (33) mit typischer Anamnese einen der energischsten hyperglykämischen Ausschläge. Auch hier also wäre, wenn die Annahme der Hyperfunktion (Ovarium — Vagus) durch Osteomalacie zutrifft, eine gesteigerte Reizbarkeit der entsprechenden korrelativen Drüse (Nebenniere — Sympathicus) nachweisbar.

Im Einklang damit war der Fall von Osteomalacie, der ursprünglich eine hohe hyperglykämische Reizkurve aufwies, nach energischer Bestrahlung zum Zwecke der Kastration durch eine Umkehr des hyperglykämischen Typus charakterisiert.

Tabelle V.

Glykämische Reaktion in einem Falle von Osteomalacie (Fall 33 u. 17) vor und nach der Bestrahlung.

	vor	10 Min.	30 Min.	60 Min.	120 Min.	240 Min.
Vor d. Bestrahlung	107	238	230	196	112	113
Nach „ „	99	142	172	197	138	69

Eine ähnliche Abschwächung durch die Bestrahlung erfuhr, was ja bekannt ist, die Reaktion von Seiten der roten Blutkörperchen oder Leukocyten.

Tabelle VI.

Wirkung des Adrenalins auf rote und weiße Blutkörperchen in einem Falle von Osteomalacie vor und nach der Röntgenbestrahlung der Ovarien.

	Erythrocyten	Leukocyten				
		vor	30 Min.	60 Min.	120 Min.	240 Min.
Vor d. Bestrahlung	5,840 Mill.	5700	9300	12600	14000	9300
Nach „ „	3,888 „	4600	9500	10600	10600	8200

Eine Zusammenstellung der Wirkung des Adrenalins auf Blutdruck und Allgemeinerscheinungen bei der Osteomalacie enthält die beigegebene Tabelle VII.

Tabelle VII.

Die Adrenalinwirkung auf Blutdruck und Glykämie bei der Osteomalacie.

Name	Besonderes	Hyperglykämie	Blutdrucksteigerung mm Hg	Allgemeinreaktion
Fall 33 u. 16 Fi., Anna	echte Osteomalacie	Typus IV	60	sehr stark
Fall 15 Wi, Maria	echte Osteomalacie	Typus II	38	sehr stark
Fall 34 Vo.	vor 9 Jahren Ovariectom. Rückfall	Typus IV	11	mäßig
Fall 17 Ei.	wahrscheinl. Osteomalacie	Typus II	37	mittelstark

Bei der ovariectomierten Patientin sehen wir recht deutlich, wie wenig der Blutdruck für Vagotonie oder Sympathicotonie beweist. Nach Dresel müßte hier auf Grund der durch Ausfall der Ovarien gewonnenen sympathischen Überfunktion eine steile, hochansteigende Kurve entstehen, indessen steigt der Blutdruck, wie man sieht, nur wenige Millimeter, anfangs sinkt er sogar ab. Bei den übrigen Fällen ist teilweise ein beträchtlicher Anstieg zu verzeichnen.

Es erscheint bemerkenswert, daß in den 38 zur Untersuchung gekommenen Fällen der Puls 11 mal kurz nach der Injektion absank. Unter diesen 11 Patienten befinden sich sämtliche Osteomalacien, was wohl kein Zufall ist. Dies bedeutet, wie die späteren Erörterungen zeigen werden, nichts anderes, als eine gleichzeitig vermehrte Ansprechbarkeit der sympathischen Gefäßnerven und des Vagus. Die genannten Beobachtungen gibt die Tabelle VIII wieder.

Tabelle VIII.

Die Wirkung des Adrenalins auf den Puls bei der Osteomalacie.

Fall Nr.	Vor Injektion	Nach Injektion							
		2 Min.	5 Min.	10 Min.	15 Min.	30 Min.	60 Min.	120 Min.	240 Min.
33	84	58	64	80	96	112	120	144	124
16	96	64	58	92	100	110	136	116	110
15	92	80	60	80	86	130	84	105	108
34	70	66	72	78	70	72	76	84	68
17	74	64	64	84	84	88	110	112	88

Besondere Aufmerksamkeit beansprucht der Adrenalineffekt an den in unserer Tabelle enthaltenen Zuckerkranken (Fall 9, 14 u. 38). Wie man sieht, gehören die ersten beiden Fälle der Gruppe I und II an, der hyperglykämische Ausschlag war also merkwürdig geringfügig. Der dritte Fall hielt sich an den Typus der Gruppe IV. Bei ihm tritt Glykosurie nicht auf, während in Fall 9 und 14 sich eine erhebliche Glykosurie geltend macht. Bei allen 3 Fällen ist der niedrige Ausgangswert der Glykämie auffällig.

Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß wir hier vor grundlegenden Problemen stehen, die ihre gesonderte Untersuchung beanspruchen müssen und späteren Beobachtungsreihen vorbehalten sein mögen. Schon hier sei aber daran erinnert, daß nach derartigen Befunden die Theorie von der Hyperglykämie als der Ursache der Glykosurie nicht völlig ausreichend sein kann. Man möchte geneigt sein Fall 9 und 14 den Fällen von „Nieren“-Diabetes zuzuzählen, während Fall 38 in das Gebiet des Nebennierendiabetes zu rechnen wäre. Die unterschiedliche Reaktion der Fälle — hier Reizkurve ohne Glykosurie, dort relativ flache Kurve mit Zuckerausscheidung, — mag ein Hinweis auf die verschiedene Genese der Fälle sein. Während es sich bei dem Fall mit großer Reizbarkeit der Leberzelle um einen funktionellen Zustand handelt, liegt bei den anderen Fällen eben eine Stoffwechselstörung vor. Dabei muß man sich allerdings bewußt sein, daß der Begriff des Nierendiabetes kein ganz erschöpfendes Bild der Lage gibt. Vielmehr dürfen wir in der Glykosurie ohne Hyperglykämie vielleicht einen Ausdruck dafür finden, daß u. a. die Zuckerverwertung in den Geweben vermindert ist, ohne daß die Leber als Zucker bildendes Organ gelitten hat.

C. Die glykosurische Wirkung des Adrenalins.

Was nun die Glykosurie als Adrenalineffekt angeht, so sei auf nachfolgende in der Tabelle IX enthaltene Zusammenstellung hingewiesen, die unsere Beobachtungen mit den bisher in der Literatur enthaltenen vergleicht.

Nach Abrechnung unserer Diabetespatienten finden wir also in 36 Fällen einmal Zucker im Urin d. i. in nicht ganz 3%. Der positive glykosurische Effekt trat bei einer Greisin in Erscheinung, die an schwerer Osteopathie, Arthritis deformans und Unterernährung ohne Tendenz zur Besserung litt. Die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen war vermindert.

Ausschlaggebend für den Ausfall und die Beurteilung der Glykosurie scheint allem nach zu sein, daß unsere Untersuchungen ausschließlich an völlig nüchternen Patienten ausgeführt wurden, während andere Forscher wie Tabelle IX zeigt, vorher Dextrose gegeben haben. Wie wichtig die Vorbehandlung der Versuchspersonen ist, geht aus unserer Tabelle II hervor, in der der Adrenalineffekt an einer gesunden jungen Person im nüchternen Zustand und nach Genuß eines Kohlehydratfrühstückes dargestellt ist. Wir haben es demnach als normal zu betrachten, wenn im nüchternen Zustand auf Adrenalin keine Glykosurie erfolgt.

Tabelle IX.

Der glykosurische Effekt des Adrenalins nach Angaben der Literatur und eigenen Beobachtungen.

Autoren	Jahrgang	Ernährung	Glykosurie- fälle %
Eppinger u. Heß	1909	1 Std. zuvor 100 g Dextrose	38,4
Petrén u. Thorling	1911	"	35,1
Falta, Newburgh, Nobel	1911	"	34,2
Bauer	1912	ohne Dextrose	8,3
Lehmann	1915	3 Std. zuvor 100 g Dextrose	8,0
Reichenstein	1914	ohne Dextrose	3,7
"	1914	mit 100 g Dextrose	68,0
Eigene Untersuchungen	1920	nüchtern	2,7

Daß nicht den Kriegsverhältnissen die ausschlaggebende Bedeutung zufällt, ist aus den der Tabelle beigefügten Jahreszahlen ersichtlich.

Dabei bleibe es dahingestellt, ob sich nicht durch die chronische Unterernährung der letzten Jahre und die durch Sorgen hervorgerufene größere vegetative Reizbarkeit die Größe der Zuckerbildung und -Verwertung durch Adrenalin im ganzen etwas verändert hat und die rasche Verwertung des gebildeten Zuckers zu Kohlehydraten bzw. zu Glykogen, oder seine Verbrennung um so gieriger vor sich geht. Der Kernpunkt des Problems der Adrenalinglykosurie liegt in der Zuckeravidität der Zellen. Und dies trifft meiner Ansicht nach den Kernpunkt des Problems. Bernstein und Falta weisen an Untersuchungen des respiratorischen Quotienten nach, daß der durch Adrenalin gebildete Zucker nicht

nur zur Glykogenbildung verwandt wird, sondern in erster Linie in der Peripherie verbrannt wird, unabhängig von der Füllung der Glykogenspeicher, „und dadurch einer Vergeudung von Zucker vorgebeugt wird“. „Unter normalen Verhältnissen ist die Zuckergierigkeit der Zellen so groß, daß auch bei starken Schwankungen des Blutzuckergehaltes im hepatopulmonalen Gefäßbezirk keine oder nur geringe Glykosurie auftritt.“ Wir können hinzufügen, daß auch der periphere Zuckergehalt noch ganz beträchtlich sein kann, ohne daß es zur Glykosurie zu kommen braucht.

Daß tatsächlich ein starkes Gefälle besteht zwischen dem unter dem Adrenalinreiz gebildeten Blutzucker in der Leber und der Peripherie, hat Herr Dr. E. Adler, wie ich einer persönlichen Mitteilung verdanke, in demnächst zu veröffentlichenden Versuchen an Kaninchen nachgewiesen. Auch seine Hungerkaninchen bekamen infolge der Verwertung des Zuckers in der Peripherie (das Glykogen der Muskeln wurde vermehrt gefunden) ebenso wie meine Nüchternfälle, keine Glykosurie. Anders wird es sich verhalten mit Fällen, deren Zellen mit Zucker gesättigt sind, wie im Diabetes oder nach unmittelbarer Dextrosezufuhr; hier wird die geringste Steigerung des Blutzuckers durch Adrenalin zur Glykosurie führen, wie wir das ja auch aus unseren Diabetesfällen sehen. Die Höhe des Blutzuckeranstiegs, der „Schwellenwert“, spielt dabei keine Rolle; sonst müßte es bei anderen Patienten mit viel bedeutenderer Hyperglykämie erst recht zur Glykosurie kommen, was aber nicht der Fall ist. Der neurogene (Nebennieren)-Diabetes (38) mit seinem ungestörten Stoffwechsel, seinem enormen Blutzuckeranstieg und seiner fehlenden Glykosurie nach Adrenalin liefert auch für diese Auffassung einen guten Beweis.

Wir sehen also in der Möglichkeit oder Unmöglichkeit der Zuckerverwertung durch die Zelle das Hauptmoment für das Zustandekommen der Glykosurie nach Adrenalin.

Vielleicht ließe sich in diesem Sinne ein Fall von Falta und Bernstein erklären, den allerdings die beiden Forscher nicht im Sinne eines Parallelismus zwischen R-Q. und Glykosurie verwertet wissen wollen. Der Anstieg des R-Q. zeigt uns an, daß Zucker verbrannt wird. Da er in einem Falle mit Glykosurie nicht ansteigt (Fall VIII, Akromegalie, S. 257), schließen die beiden Autoren auf eine geringe Zuckermobilisation. Aus meinen Untersuchungen ergibt sich, daß man auch in diesem Falle wie bei allen anderen wohl sicher eine Zuckerbildung, welchen Grades auch, annehmen kann; aber gerade das Ausbleiben des Anstiegs des R-Q. weist genügend auf eine mangelnde Verbrennung hin.

Daß nur jeweils in der hinreichenden Speicherung der Gewebe mit Glykogen, bzw. in der Zuckerabsättigung die Adrenalinglykosurie begründet ist, erscheint unwahrscheinlich. Denn wir beobachten immer wieder den einen oder anderen Fall mit Gly-

kosurie, obwohl die Gewebe nicht mit Zucker gesättigt sein können und demnach an sich die Bedingungen für die Zuckerausscheidung im Harn nicht gegeben wären.

So scheidet die Patientin (Fall 19) mit schwerer Unterernährung auf Adrenalin Zucker im Urin aus. Dies könnte mit einem Reiz erklärt werden, der die den Blutzucker eliminierenden Nierenzellen zur Sekretion veranlaßt. Es wäre möglich, daß das Adrenalin als Sympathicusreizmittel an der Niere dasselbe bewirkt wie an der Leber, vorausgesetzt, daß in den entsprechenden Nierenzellen alle Bedingungen der Zuckermobilisierung gegeben sind.

• Am nächsten liegt jedoch die Vorstellung, daß bei einem so unterernährten Menschen, ähnlich wie bei der Vagantenglykosurie, die Zellen in der Peripherie auf ein plötzliches großes Zuckerangebot nicht mehr eingestellt sind, daß das Gewebe von der hyperglykämischen Reaktion keinen Gebrauch machen kann.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß auch das Phänomen der sog. Zuckerdichtigkeit der Nieren sowohl unter physiologischen wie pathologischen Verhältnissen in manchen Fällen auf nervöse Einflüsse zurückzuführen ist. Möglicherweise handelt es sich hierbei um ein funktionelles Nachlassen der sekretionsfördernden Nerven und einer dementsprechenden überwiegenden Funktion hemmender Fasern. Dem Experiment bleibt es überlassen, uns in diese inneratorischen Leistungen weiteren Einblick zu verschaffen.

Um völlige Klarheit in die Beziehungen zwischen Glykämie und Glykosurie zu bekommen, müßte man in jedem Fall sowohl den Blutzucker der Lebervenen als den der peripheren Kapillaren, ferner den respiratorischen Quotienten und den Glykogengehalt besonders der Muskeln kennen.

D. Die Adrenalinwirkung auf Puls und Blutdruck.

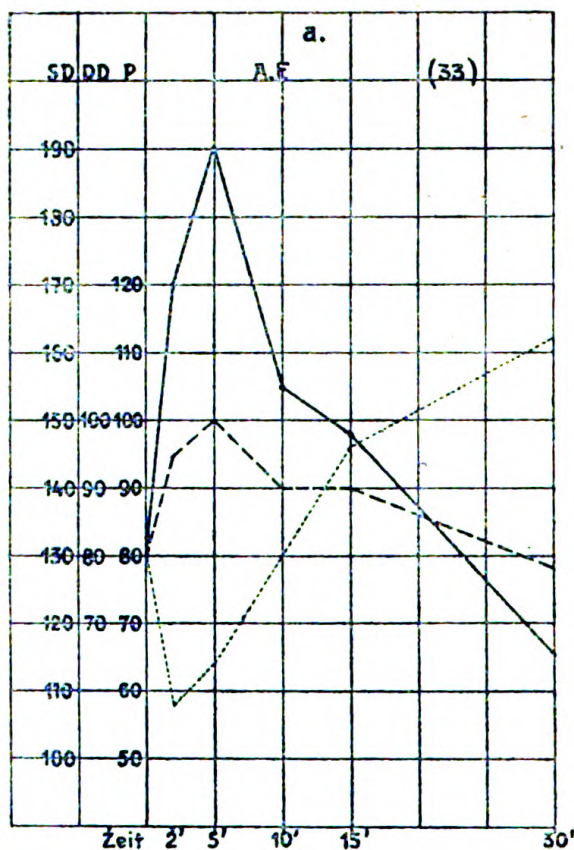
Puls- und Blutdruckerhebung sind als fast konstantes Symptom der Adrenalindarreichung zu beobachten. Von unserem gesamten Material weisen nur 3 Fälle unabhängig voneinander keine Steigerung auf. Die Pulsbeschleunigungen betragen meist 10—40 Schläge, nur ausnahmsweise mehr. Nicht selten ist initiale Pulsverlangsamung.

Die systolischen Blutdruckerhöhungen bewegen sich — die drei genannten Fälle abgerechnet —, nur fünfmal unter 30, meist zwischen 30 und 50 mm Hg oder darüber. Anfängliche systolische Drucksenkungen im Anschluß an die Adrenalininjektion wurde in etwa $\frac{1}{7}$ der Fälle verzeichnet.

Im allgemeinen, wenn auch nicht gesetzmäßig, scheint ein gewisser Parallelismus zwischen rasch einsetzender Wirkung und der größeren Differenz der Blutdruckzahlen vor und nach Adrenalinverabreichung zu bestehen. Die maximale Höhe des systolischen Blutdrucks tritt in den meisten Fällen spätestens nach 5 Min. ein. Nur in 3 Fällen wurde sie nach 30 Min. beobachtet. Von den 36 Fällen bildet ungefähr die Hälfte das Bild einer steil ansteigenden und spitzen Kurve. Zu den Fällen mit nur geringem Anstieg gehören fast ausschließlich die Fälle mit initialer Blutdrucksenkung.

Der diastolische Blutdruck fällt in über 50 % etwas ab.

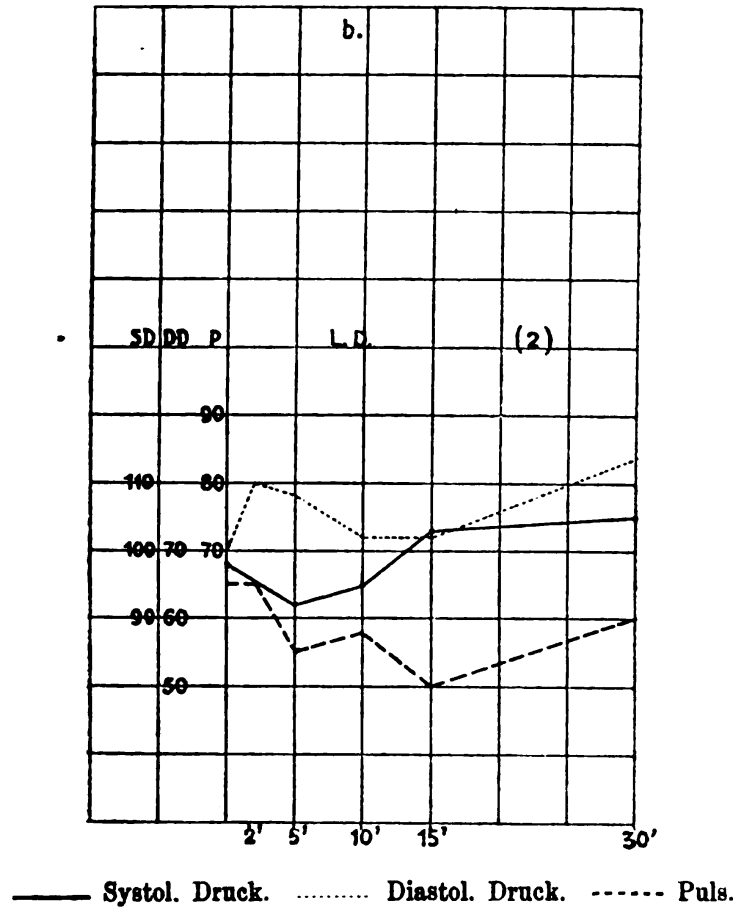
Bemerkenswert ist nun eine Anzahl von Fällen mit initialer, zuweilen erheblicher Pulsverlangsamung und gleichzeitigem ganz beträchtlichem Anstieg des Blutdrucks (Fall 5, 8, 15, 16, 17, 18, 20, 33, 34), und zwar in seinen beiden Phasen. Da wir die Pulsverlangsamung als Vagusreizeffekt anzusehen gewohnt sind, sei es zentralen (Biedl u. Reiner), sei es peripheren (Bauer) Ursprungs, die Erhöhung des diastolischen Blutdrucks aber als Reizeffekt auf die Vasokonstriktoren, die bekanntlich sympathisch innerviert sind, so können wir auch hier wiederum den Effekt einer Doppelwirkung dieses endokrinen Produktes erkennen. Seine sympathikotonische Wirkung steht fest und muß als die eigentliche spezifische Adrenalinwirkung angesehen werden. Ihr wirkt nun ein vielleicht als reaktiv aufzufassender spontan einsetzender Vagusreiz entgegen, der die Wirkung des Mittels auf die Accelerantes überwiegt. Der erhöhten Irritabilität des sympathischen Nervensystems kann also wiederum eine gesteigerte Reizbarkeit des vagischen parallel gehen (eigentliche sympathische Form, Kurve a). Will man also diesen Tatsachen gerecht werden, so darf man nicht, wie das z. B. von Dresel geschehen ist, Kurven für Normale, Vagotoniker und Sympathikotoniker aufstellen wollen. Man kann hier wohl nur von einer mehr oder weniger großen, bzw. verschiedenen Ansprechbarkeit der Gefäße im ganzen reden. Im einzelnen aber kommen seltsame Kombinationen vor. Sie finden unschwer ihre Erklärung. Setzen wir z. B. den Fall, das Hauptgebiet der Gefäßerweiterer wäre vagisch innerviert, die Vasokonstriktoren aber seien aus irgendwelchen Gründen auf Adrenalin minimal ansprechbar, so müßte in diesem Falle die Reizung, die sich dann anscheinend dem correlaten Vagusanteil mitteilt, in einer Gefäßerweiterung und in den extremsten Fällen



— Systol. Druck. Diastol. Druck. - - - - - Puls.

in einer Drucksenkung zum Ausdruck kommen (parasympathische Form, Kurve b). In der Tat haben wir solche Fälle zu verzeichnen (Fall 2, 13, 22, 34).

Die einwandfreie Senkung des diastolischen Druckes schließt Bedenken dagegen aus, daß die ausbleibende systolische Steigerung der Ausdruck des Fehlens jeglicher Adrenalinwirkung auf die Gefäße sein könnte. Aus Fall 2 läßt sich außerdem erkennen, daß der Pulsdruck zunimmt. Da nun gleichzeitig Pulsbeschleunigung besteht, muß das Schlagvolumen des Herzens zugenommen haben, dieses also unter einem erregenden Reiz stehen. Diese Tatsache macht den möglichen Einwand hinfällig, daß die Ursache der Drucksenkung im Herzen zu suchen ist. Wir haben es in diesen Fällen von Blutdrucksenkung wohl sicher mit einer aktiven Dilatatorenerregung durch Adrenalin zu tun. Diese Wirkung ist nach kleinsten intravenösen Dosen auch bei Tieren beobachtet worden (Elliot, Pari und Mc Clure u. a.), außerdem nach vorheriger



intravenöser Injektion von Ergotoxin bei Katzen (Dale) und nach längere Zeit fortgesetzter Durchleitung von adrenalinhaltiger Ringerlösung am Laewen-Trendelenburg'schen Froschpräparat (Bauer und Fröhlich).

Bei der Annahme der Reizung vagisch innervierter Dilatatoren muß man sich natürlich bewußt sein, daß die herrschende Anschauung die ist, daß die drucksenkende Wirkung durch Reizung hemmender sympathisch innervierter Gefäßerweiterer hervorgerufen wird. Nur überwiegt für gewöhnlich der konstriktorische Reizeffekt den dilatatorischen. Aus Versuchen von Pearce geht aber hervor, daß wenigstens beim Frosch die für die Blutdrucksenkung verantwortlich zu machenden Dilatatoren nicht sympathischer Natur sind. Doch wiesen auch für das Säugetier Stricker, Biedl und Bayliss nach, daß die Gefäßerweiterer der Extremitäten nicht sympathischer Natur sind.

Erwägenswert bliebe nur das eine, ob nicht in den diskutierten Fällen die betreffende Adrenalinmenge für die Nervenendigungen

der Konstriktoren statt einer Reiz- eine momentane lähmende Gift-dosis bedeutet, wodurch auch wiederum die Dilatatoren naturgemäß zur Wirkung gelangen müssen. Dagegen spricht aber die rasche Erholung, die in dem Wiederanstieg des Blutdrucks zum Ausdruck kommt.

Unter besonderen Umständen scheinen allerdings derartige Lähmungen vorzukommen. Sie hängen schließlich mit der Minderwertigkeit der Erfolgsorgane selbst (Herz und Gefäße) zusammen. In diesem Sinne mag Fall 10 aufzufassen sein, bei dem nach anfänglicher kurzer Übererregung der Vasokonstriktoren und der Nervi accelerantes eine geradezu beängstigende Erschlaffung eintritt, die über 24 Stunden anhielt.

Zu derartigen Fällen gibt es ausgesprochene Gegensätze; hervorgehoben sei Fall 25. Hier tritt eine nennenswerte Beeinflussung des Blutdruckes nicht hervor; eher eine Tendenz zum Absinken; dagegen aber eine successive sich steigernde, 10 Stunden lang anhaltende Pulsbeschleunigung, die erst allmählich wieder abflaut.

Während der Fall der „Lähmung“ durch eine beträchtliche allgemeine Schwäche und eine am Knochensystem sich spezifisch ausdrückende Hungerkachexie charakterisiert war, so daß ein rasches Versagen durchaus physiologisch erscheinen kann, nimmt der Fall der langen Dauerwirkung des Adrenalins aufs Herz eine Sonderstellung ein; er war durch eine im Zusammenhang mit einem Ovarialtumor aufgetretene und nach dessen operativer Beseitigung noch deutlich in Resten vorhandene männliche (fast tierische) Behaarung und männliche Stimme ausgezeichnet, also nach der Richtung einer männlichen Keimdrüsen-Hyperplasie verändert. Bei ihm war die Irritabilität des Gefäßsystems dem Adrenalin gegenüber an sich eher geringer als normal; dafür haftete aber die Wirkung beharrlicher, was sich besonders auch durch subjektive Adrenalinempfindung im ganzen Körper (ein inneres „Zittern“) kundtat. Der hyperglykämische Effekt in diesem Falle war der der intensiven und längeren Dauerwirkung (Gruppe III).

Berücksichtigen wir im übrigen die klinischen Daten der Fälle, so zeigt sich, daß die Osteomalacien durchweg die vorher besonders erwähnte initiale Pulsverlangsamung und Erhebung des Blutdrucks, vor allem auch seiner diastolischen Phase, aufweisen, daß diese Fälle also vegetativ nervös am reizbarsten zu sein scheinen. Daneben ist die Reizbarkeit der Astheniker erheblich; hier finden wir zunächst unter Umständen auch rein sympathikotonische Erregbarkeit.

Die Addisonkranken, Sklerodermien, Diabetiker der Tabelle sind weitgehend untererregbar. Empfindlich sind hinwiederum die Hypertoniker und die Hyperthyreosen.

Im wesentlichen decken sich die Wirkungen des Adrenalins auf das Gefäßsystem doch mit der der sympathischen Leberinnervation, wenngleich auch hier Ausnahmen bemerkbar werden. (Fall 34): Hyperglykämische Reizkurve bei vasoneurotischer Unterempfindlichkeit; derartiges findet sich bei der Analyse von Neurotikern bekanntlich gar nicht selten; es sei hier an die Befunde von Knauer und Billigheimer erinnert, die bei ihren Schreckneurosen auch Fälle aufzuweisen haben, bei denen neben gesteigerten sympathischen Reizerscheinungen eines Gebietes herabgesetzte Reizbarkeit („Atonie“) für ein anderes Gebiet besteht. Hier kommt ohne Zweifel dazu, daß für die Reaktion auf das Gefäßsystem die ganze individuelle Anlage desselben als solche eine gewichtige Rolle spielt. Auch unter „Normalen“ werden sich deshalb hier recht verschiedene Kurventypen ergeben.

E. Wirkung des Adrenalins auf die Leukocyten.

Die Beeinflussung der roten Blutkörperchen durch Adrenalin wurde bereits besprochen. Meine Untersuchungen der Beeinflussung der Leukocytenkurve durch Adrenalin decken sich im wesentlichen mit denen anderer Autoren, vor allem Frey's. Ich kann deshalb auf eine tabellarische Übersicht der Befunde verzichten.

In allen Fällen beobachten auch wir in Übereinstimmung mit Frey und im Gegensatz zu Hatiegan auch in der ersten Phase eine Steigerung der absoluten Zahl für die polymorphkernigen Leukocyten; auch ist die Gesamtzahl in der zweiten Phase häufig noch recht hoch. Das Ausbleiben lediglich der relativen Lymphocytose ließ sich in 3 Fällen (Fall 2, 16 und 38) beobachten; bei der Pat. mit Pleuritis exsudativa (2) fanden sich im Exsudat polymorphkernige Leukocyten. Den starken Anstieg dieser Zellen, während der ersten Phase fast um das Doppelte, finden wir nur noch im Fall 28; die relative Lymphocytose ist bei dieser Pat. angedeutet. Der 2. Fall betrifft eine klassische Osteomalacie (17) und der 3. einen Neuropathen (31) mit besonders hohem Anfangswert.

In den eosinophilen Zellen macht sich wie bei allen früheren

Beobachtern (Schwenker u. Schlecht u. a.) mit Ausnahme von Schenk meist eine Tendenz zur Abnahme bemerkbar.

Die fast gleichmäßige Beeinflußbarkeit der weißen Blutzellen ist unabhängig von Alter und Geschlecht, unabhängig von der individuellen Artung des Nervensystems, eine der regelmäßigsten Adrenalinwirkungen, und wohl im Sinne einer Reizwirkung auf die Bildungsstätten zu deuten; dafür spricht vor allem die Vermehrung der polymorphkernigen Zellen vom Anbeginn an. Die Vorstellung Frey's einer mechanischen Ausschwemmung aus der Milz, bzw. aus dem gesamten lymphatischen System (Kreuter, Oehme und Schenk) durch Kontraktion der glatten Muskelfasern dürfte deshalb kaum zur Erklärung genügen. Auch nach Naegeli spielen die inneren Sekrete eine bedeutende Rolle für das Knochenmark. Ob Reiz oder Hemmung für diese Sekrete durch das vegetative Nervensystem vermittelt werden können oder ob die Beeinflussung der das Blutbild überwachenden Sekrete durch den Zustand der vegetativen sekretorischen Nerven bedingt ist, muß weiter erforscht werden. Daß das Blutbild auch unter physiologischen Verhältnissen sich unter dem Einfluß des vegetativen Systems auf dem Weg über die innere Sekretion ändern kann, hat uns der Krieg gelehrt (Naegeli, Billigheimer).

F. Über Allgemeinwirkungen des Adrenalins.

Was die allgemeinen und lokalen Hautreaktionen auf Adrenalin hin anbetrifft, so sei darüber nur auf die Übersichtstabelle verwiesen. Ihr Studium und die Analyse dieser Beobachtung erforderte einen breiteren Raum, als zur Verfügung steht. Es handelt sich hier aber auch wohl um Fragen, die im loseren Zusammenhang mit unserem Thema stehen, und an anderer Stelle erörtert werden sollen.

4. Ergebnisse und Zusammenstellung.

1. Der Serumeiweißgehalt des Blutes, den wir als Ausdruck der Blutkonzentration an sich gewählt haben, steigt typischerweise wenige Minuten nach der Injektion an, um innerhalb der ersten Stunde langsam zur Norm oder unter dieselbe abzufallen. In wenigen Fällen sinkt der Eiweißgehalt sofort nach der Injektion ab. Diese Beobachtung findet ihre Erklärung entweder in einer Rückfiltration von Flüssigkeit aus den Geweben in die

Kapillaren bei vermindertem Druck infolge von Gefäßerweiterung oder in der Doppelwirkung des Adrenalins, wobei sein Einfluß auf die Permeabilität der Gefäßendothelien den auf den Blutdruck übersteigt; dadurch würde der Übertritt von Blutflüssigkeit in die Gewebe erschwert; eine Blutverdünnung ist die Folge.

Eine neue, sehr einleuchtende Erklärung für die Konzentrationsabnahme im Blut ist durch die grundlegenden Versuche von Ellinger (s. auch Münchener med. Wochenschr. 1921, Nr. 3) gegeben. Denn, wie ich auch einer freundlichen persönlichen Mitteilung verdanke, es wird auch durch das Adrenalin der Quellungsdruck der gelösten Eiweißkörper im Blut erhöht. Z. B. es kommt zu einer Wasseranziehung aus dem Gewebe und somit zu einem Abfall des Serumeiweißprozentgehaltes im Blut. Dieser eigentliche Adrenalineffekt wird in den meisten Fällen durch die anfängliche Blutdrucksteigerung und der damit einhergehenden Auspressung von Flüssigkeit aus den Kapillaren verdeckt.

Die so gut wie regelmäßige Blutkonzentrationszunahme nach Adrenalin steht in Parallele zu der bekannten Konzentrationszunahme des Blutes bei den „essentiellen“ Hypertonien, und mag wie diese mit Vasokonstriktionen zusammenhängen.

2. Der Ablauf der Glykämiekurve nach Adrenalin hat mit der Konzentrationszunahme des Blutes nichts zu tun. Sie ist vielmehr der Ausdruck der Reizbarkeit der die Leber versorgenden sympathischen Nerven, wahrscheinlich auch der Ansprechbarkeit der Leberzellen, dem endokrinen Produkt gegenüber.

Es lassen sich nach der glykämischen Reaktion vier Kurventypen unterscheiden:

Die unternormale Reizbarkeit entspricht einem flachen Kurvenverlauf mit sanftem Anstieg und Abfall und geringer absoluter Höhe, die meist nach einer Stunde erreicht ist.

Die normale Reizbarkeit bedingt eine Kurve mit allmählichem, mittlerem Anstieg und Abfall, wobei der Höchstwert ebenfalls nach einer Stunde erreicht ist; er beträgt im allgemeinen mehr als 160 mg%.

Die übernormale Reizbarkeit ist gekennzeichnet durch eine Kurve, die nicht nur einen Gipfel, sondern ein länger gestrecktes Plateau aufweist. Hierbei ist der Maximalwert nach einer halben Stunde erreicht und ungefähr eine Stunde lang zu beobachten. Oder aber die Kurve zeigt einen steilen raschen An-

stieg, der schon nach 10 oder 30 Min. erfolgt ist und einen raschen Abfall hat.

Die absolute Größe der Blutzuckersteigerung ist weniger charakteristisch als die Art des Kurvenablaufs.

Den Typus der Reizkurve zeigen in erster Linie Hypertonien und vegetativ neurotische Individuen. Störungen im innersekretorischen Gleichgewicht führen zu einer gesteigerten (Osteomalacie) oder verringerten (Addison, Sklerodermie) Irritabilität der sympathischen Lebernerven. Pilocarpin erhöht indirekt die Reizbarkeit des Zuckerbildungsmechanismus in der Leber, während Atropin sie herabdrückt.

Die hyperglykämische Kurve bei Osteopathien richtet sich gelegentlich nach anderen zugrunde liegenden Ursachen (Hypertonie usw.); sonst dürfen wir für sie den normalen Kurventypus voraussetzen.

Die Reizkurve bei Osteomalacie machte in einem Falle nach Röntgenbestrahlung der Ovarien einer normalen mittleren Kurve Platz.

Das Verhalten der Diabetiker dem Adrenalin gegenüber muß speziellen Untersuchungen vorbehalten bleiben. Hier beobachteten wir in einem Falle von gelegentlicher Glykosurie neurogener Ätiologie den Typus der Reizkurve mit hohem absolutem Blutzuckerwert, aber ohne glykosurische Wirkung. Im Gegensatz dazu zeigten zwei leichte Diabetiker mit niedriger Blutzuckerkurve und niederm glykämischen Ausgangswert vermehrte Zuckerausschüttung im Urin. Der Schwellenwertbegriff der Hyperglykämie für die Glykosurie erscheint dadurch in Frage gestellt.

3. Die glykosurische Wirkung des Adrenalins spielt im nüchternen Zustand der Versuchsindividuen gar keine Rolle. Sie kommt deshalb bei der Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems nicht in Frage. Sie ist im weiten Maße abhängig von der gleichzeitigen Ernährung (Füllungszustand der Glykogenspeicher) und somit von der Zuckeravidität der Peripherie, möglicherweise auch noch von der Reizbarkeit der Nierenzellen.

4. Die Veränderung des Blutbildes ist das konstanteste Symptom; typisch ist eine absolute und relative Leukocytose mit Überwiegen der Lymphocytose in der ersten Phase und Steigen der polymorphkernigen Zellen auf Kosten der Lymphocyten in der zweiten

Phase; ferner eine Neigung der eosinophilen Zellen zur Verminderung.

Vermutlich kommt auch noch eine Wirkung des Adrenalins auf die Blutbildungsstätten in Betracht. Dafür spricht vor allem die häufige Verminderung der Erythrocyten im Gegensatz zu der sonstigen Steigerung der Blutkonzentration.

5. Die angioneurotische Wirkung des Adrenalins läßt auch drei Typen erkennen:

Eine eigentliche konstriktorische (sympathische) Form mit steilem und raschem Anstieg, dann etwas langsamerem Abfall des systolischen Druckes und Anstieg des diastolischen Druckes. Die häufige Pulsverlangsamung hierbei ist der Ausdruck der gleichzeitigen Vagusreizung.

Eine dilatatorische (parasympathische) Form. Der systolische und diastolische Blutdruck sinken gleichzeitig; jedoch wird keine Pulsverlangsamung beobachtet.

Eine Mischform mit mittlerem, allmählichem Anstieg und Abfallen des systolischen Druckes und einem Gleichbleiben oder geringem Absinken des diastolischen Druckes.

Die Blutdruckkurve ist in erster Linie abhängig von der Ansprechbarkeit der Konstriktoren, außerdem von der gleichzeitigen Reizung der Dilatatoren, die vor allem bei Adrenalinunempfindlichkeit der Konstriktoren in die Erscheinung tritt. Auch der augenblickliche Zustand von Herz und Gefäßen, der physiologischerweise den anderen nervösen Faktoren gegenüber in den Hintergrund zu treten scheint, spielt hierbei eine Rolle.

Starke konstriktorische Wirkung geht vielfach mit hyperglykämischer Reizkurve parallel. Die nicht seltene Dissoziation aber erklärt sich aus den ganz anderen verwickelteren Ansprechbarkeitsbedingungen der Gefäße gegenüber der eindeutiger bestimmten, sympathisch innervierten Leber. Jedoch kommt auch eine Dissoziation im umgekehrten Sinne in Frage; hohe konstriktorische bei geringer hyperglykämischer Wirkung. Der Zustand der Leberzelle selbst ist hierfür sicherlich bedeutungsvoll.

Bei der Beurteilung all dieser Dinge ist es wichtig zu berücksichtigen, daß Agonisten und Antagonisten sowohl der vegetativen Nerven wie der Drüsen mit innerer Sekretion gegenseitig reizsteigernd wirken können; darin ist eines der wichtigsten ausgleichenden Prinzipien zu erkennen. Nachlassen der Tätigkeit des

einen Korrelates während eines funktionell gesteigerten Zustandes erklärt am besten besonders hervortretende Reizsymptome durch Überwiegen des anderen Korrelates und die oft leichte Rückbildung solcher Symptome.

Literatur.

1. v. Anrep, On the part played the suprarenals in the normal vascular reactions of the body. *Journal of Physiol.* 45, 1912. — 2. Alwens, Über die Beziehungen der Unterernährung zur Osteoporose und Osteomalacie. *Münchener med. Wochenschr.* 1919, Nr. 38. — 3. Aschner, Die Blutdrüsenkrankungen des Weibes und ihre Beziehungen zur Gynäkologie und Geburtshilfe. Wiesbaden 1918. — 4. Austoni u. Tedeschi, Sugli effetti degli estratti di ghiandolle surrenali e di ipofisi sul sangue. *R. Accad. v. Padova. Sed.*, 29. Jan. 1909; *Il Policlin. Sez. chir.* Nr. 4. April 1910. Cit. nach Bertelli, Falta u. Schweeger. — 5. Bang, Der Blutzucker, Wiesbaden 1913. — 6. Bauer, Zur Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems. *Arch. f. klin. Med.* Bd. 107, 1912. — 7. Ders., Die Blutdruckwirkung des Adrenalins. *Bemerk. zu der Arbeit von K. Dresel in Nr. 35 der Deutschen med. Wochenschr.*, *Deutsche med. Wochenschr.* 1919, Nr. 44. — 8. Ders. u. Fröhlich, Die Wirkung von Gefäßmitteln nach Adrenalinvergiftung (Versuch am Laewen-Trendelenburg'schen Froschpräparat; *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.* Bd. 84, 1919. — 9. Bayliss, Die Innervation der Gefäße. *Sitzungsberichte der physikal. med. Societät in Erlangen*, Bd. 5, 1906. — 10. Bernstein u. Falta, Respiratorischer Stoffwechsel und Blutzuckerregulation. *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 125, 1918. — 11. Bertelli, Falta u. Schweeger, Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. 3. Mitteilung. *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 71, 1910. — 12. Biedl, *Innere Sekretion*; 3. Aufl. 1916. — 13. Ders. u. Reiner, Studien über Hirnzirkulation und Hirnödem. 1. Mitteilung über das Vagusphänomen bei hohem Blutdruck. *Pflüger's Arch.* Bd. 73, 1898. — 14. Billigheimer, Das Blutbild im Greisenalter unter besonderer Berücksichtigung der Kriegsverhältnisse. *Berliner klin. Wochenschr.* 1920, Nr. 9. — 15. Ders., Über einen Antagonismus zwischen Pilocarpin und Adrenalin. *Beitrag zur Innervation der Schweißdrüsen.* *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.* Bd. 88, 1920. — 16. Ders., u. Knauer, Über organische und funktionelle Störungen des vegetativen Nervensystems unter besonderer Berücksichtigung der Schreckneurosen. *Zeitschr. f. die ges. Neurologie u. Psychiatrie* Bd. 50, 1919. — 17. Bossi, Die Nebennieren- und die Osteomalacie. *Arch. f. Gynäk.* Bd. 83, H. 3. — 18. Boveri, Sui rapporti fra pressione arteriosa e numero dei globuli rossi del sangue. *Ref. Biophysikal. Zentralbl.* 1918, H. 15/16. — 19. de Corral, Beiträge zur Physiologie der Drüsen. *Von L. Asher, Nr. XXXV.* Die Abhängigkeit der inneren Sekretion des Pankreas vom Nervensystem. *Zeitschr. f. Biologie* Bd. 68, 1918. — 20. Cristofolletti, *Gynäkologische Rundschau* Bd. 5, 1911, cit. nach Aschner. — 21. Dale, Physiological action of chrysotoxin. *Proc. Pharm. Soc.* 20. Mai *Journ. of Physiol.* Bd. 32, 1905, cit. nach Biedl. — 22. Dresel, Die Blutdruckveränderungen nach Adrenalininjektion als Gradmesser für den Tonus im autonomen und sympathischen Nervensystem (Vagotonie und Sympathicotonie). *Deutsche med. Wochenschr.* 1919, Nr. 35. — 23. Donath, Über den Einfluß der Nebennierenexstirpation und des D-Suprarenins auf die Konzentration des Blutes. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.* Bd. 77, 1914. — 24. Elliott, The Action of Adrenalin. *Journ. of Physiol.* Bd. 32, 1905. — 25. Ders., The control of the suprarenal glands by the splanchnic nerves. *Journal of Physiol.* 1912. — 26. Eppinger u. Heß, Zur Pathologie des vegetativen Nervensystems. *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 67 u. 68, 1909. — 27. Dies., Vagotonie. *Samml. klin. Abhandl. über Pathol. u. Therap. d. Stoffwechsels u. Ernährungsstörungen* H. 9 u. 10. — 28. Eppinger,

Falta u. Rudinger, Über Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion, zweite Mitteil. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 68, 1909. — 29. Erb, W., jun., Über den Einfluß von Blutdruckschwankungen auf die Konzentration des arteriellen und venösen Blutes. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 88, 1907. — 30. Falta, Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Stoffwechsel und Konstitutionskrankheiten. Mohr u. Staehelin, Handb. der inn. Med. Bd. 4, 1912. — 31. Ders., Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913. — 32. Falta, Newburgh, Nobel, Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. 4. Mitteil. über Beziehungen der Überfunktion zur Konstitution. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72, 1911. — 32. Falta u. Richter-Quittner, Über die Verteilung des Zuckers, der Chloride und der Reststickstoffkörper auf Plasma und Körperchen im strömenden Bunte. Biochem. Zeitschr. Bd. 100, 1919. — 34. Frank u. Isaak, Die Bedeutung des Adrenalins und des Cholins für die Erforschung des Zuckerstoffwechsels. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 7, 1909. — 35. Dies., Beiträge zur Theorie experimenteller Diabetesformen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 64, 1911. — 36. Frey, Der Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das Blutbild. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 2, 1914. — 37. Ders., Zur Frage der funktionellen Milzdiagnostik mittels Adrenalin. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 3, 1914. — 38. Gramenitzki, Blut- und Harnzucker bei kontinuierlicher Adrenalininfusion. Biochem. Zeitschr. Bd. 46, 1912. — 39. Hatiegan, Untersuchungen über die Adrenalinwirkung auf die weißen Blutzellen. Wiener klin. Wochenschr. 1917, Nr. 49. — 40. Heß, Über die Beeinflussung des Flüssigkeitsaustauschs zwischen Blut und Geweben durch Schwankungen des Blutdrucks. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79, p. 128. — 41. Hollinger, Über die Verteilung des Zuckers im Blut. Bioch. Zeitschr. Bd. 17, 1909. — 42. Hoskins u. McClure, Arch. of intern. Medic. Bd. 10, 1912, S. 343, cit. n. Biedl. — 43. Kahn u. Starkenstein, Über das Verhalten des Glykogens nach Nebennierenexstirpation. Pflüger's Arch. Bd. 139, p. 181, 1911. — 44. Knauer, Über den Einfluß normaler Seelenvorgänge auf den arteriellen Blutdruck. Zeitschr. f. d. ges. Neurologie u. Psychiatrie Bd. 30, 1916 — 45. Ders. u. Billigheimer, s. Billigheimer. — 46. v. Korschegg, Über die Zuckerdichtigkeit der Nieren nach wiederholten Adrenalininjektionen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 70, 1912. — 47. Kupffer, Cit. n. Landou. Lehrb. d. Physiol. d. Menschen. — 48. Kuriyama, Journ. of biol. Chem. Bd. 34, 1918, cit. n. Abderhalden. — 49. Landau, Studien über Adrenalinglykosurie beim Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 79, 1914. — 50. Lehmann, Was leistet die pharmakologische Prüfung in der Diagnostik der Störungen des vegetativen Nervensystems? Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 81, 1915. — 51. Lesser, E. J., Über das Wesen des Pankreasdiabetes. Bd. 103, 1920. — 52. Lichtwitz, Über einen Fall von Sklerodermie und Morbus Addison nebst Bemerkungen über die Physiologie und Pathologie des Sympathicus und der Nebennieren. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 94, 1908. — 53. Liefmann u. Stern, Über Glykämie und Glykosurie. Bioch. Zeitschr. Bd. 1, 1906. — 54. Loeb, Beziehungen zwischen Zuckergehalt der Erythrocyten und Glykolyse. Biochem. Zeitschr. Bd. 49, 1913. — 55. Loeper et Crouzon, L'action de L'adrénalin et des extraits sur rénaux sur le sang. Compt. rend. de la Soc. de Biol. Bd. 55, 1903. — 56. v. Noorden, Die Zuckerkrankheit, 7. Aufl. 1917. — 57. Oehme, Die diagnostische Verwendung von Adrenalin, besonders bei Milztumoren. Arch. f. klin. Med. Bd. 122, 1917. — 58. Pari, Azione locale dell' adrenalina sulle pareti dei vasi ed azione delle minime dosi di adrenalina sulla pressione del sangue. Arch. ital. de Biolog. Bd. 46, S. 209, 1905, cit. n. Biedl. — 59. Parisot, Action hémolytique de l'adrénalin. Compt. rend. de la Soc. et Biol. Bd. 72, 1912, cit. n. Biedl. — 60. Pawlow, Die äußere Arbeit der Verdauungsdrüsen und ihr Mechanismus. Nagel, Handb. d. Physiol. d. Menschen Bd. 2, S. 737. — 61. Pearce, Studien über antagonistische Nerven. VIII. Untersuchungen zur Dynamik der Gefäßverengung und -Erweiterung und über die Umkehr peripherer Erregung in Hemmung. Zeitschr. f. Biol. Bd. 62, 1913. — 62. Petróu u. Thorling, Untersuchungen über das Vorkommen von Vagotonus und Sympathicotonus. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 73, 1911. — 63. Poljak, Experimentelle Studien über Adrenalinglykosurie. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 61, 1909. — 64. Reichenstein, Cit. n. Landau, l. c. — 65. Ritzmann, Über den Mechanismus der Adrenalinglykosurie. Arch. f. exp. Pathol.

u. Pharm. Bd. 61, 1909. — 66. Rona u. Michaelis, Untersuchungen
den Blutzucker. V. Der Zuckergehalt der Blutkörperchen. Biochem. Zei
Bd. 16. — 67. Schenk, Die Adrenalinwirkung auf das Blut des Menschen
ihre Beziehung zur Milzfunktion. Med. Klinik 1920, Nr. 11 u. 12. — 68. Schw
u. Schlecht, Über den Einfluß sympathico- und autonomotroper Substanze
die eosinophilen Zellen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 76, 1912. — 69. W. H.
Über die klinische Bedeutung der Blutkonzentrationsbestimmung. Deutsches
f. klin. Med. Bd. 112 u. 113, 1913 u. 1914.

Aus der medizinischen Universitätsklinik des Rigshospitales
(Prof. Dr. Knud Faber) und
dem Bispebjerg pathol. Institut in Kopenhagen
(Vorstand: Prof. Dr. Ellermann).

**Über die Erbliehkeitsverhältnisse beim chronischen
hereditären hämolytischen Ikterus.**

Von

E. Meulengracht,
Kopenhagen.

(Mit 9 Abbildungen.)

Im Verlaufe der Studien, deren Resultate in meinem Buch „Den kroniske hereditære haemolytiske Ikterus“ (Kopenhagen 1918) niedergelegt sind, gelang es mir in einem Zeitraume von drei bis vier Jahren hier in Dänemark ungefähr 50 Fälle chronischen hämolytischen Ikterus zu entdecken und untersuchen. Die weitaus größte Zahl der Fälle war hereditärer Natur, sie gehören 12 verschiedenen Familien an.

Durch Nachforschung bei 7 dieser Familien hoffte ich Stammtafeln zu erlangen, die, verglichen mit solchen von anderen Forschern allerdings sehr unvollständig veröffentlichten Stammbäumen, ein brauchbares Material zur Ergründung der Frage bilden würden, ob das Auftreten dieser Krankheit in einer Familie bestimmten Erbliehkeitsgesetzen folgt, wie dies auch bei zahlreichen anderen Krankheiten der Fall ist. Wenn man auf empirischem Wege dies als wahrscheinlich oder sicher erweisen könnte, wären zwei wichtige Erfolge erzielt: es wäre hierdurch vorerst die Ätiologie der Krankheit gewissermaßen klargestellt und die Zugehörigkeit zu der Gruppe anderer erblich-konstitutioneller Krankheiten anerkannt, andererseits jedoch könnte man die geschlechts-biologische Bedeutung der Krankheit überblicken und im Einzelfalle die Regeln aufstellen, nach welchen sie bei den Nachkommen des betreffenden Individuum sich weitervererben oder aber ausbleiben wird.

Deutsches Archiv für klin. Medizin. 136. Bd.

3

Für Erblichkeitsstudien eignet sich die Krankheit nicht. Hierfür ist ihre wissenschaftliche Erkenntnis noch zu jungem Datum, ihre Symptome zu vage und für das ungeübte Auge leicht mit gleichen Symptomen anderer Krankheiten zu verwechseln. Die Familienüberlieferungen bilden so eine viel zu unsichere Grundlage, um auf ihnen bauen zu können. Dazu kommt, daß die Entscheidung, ob ein Individuum Krankheitsträger ist oder nicht, oft selbst vom Arzte nur schwierig getroffen werden kann. Ganz leichte, klinisch fast symptomlos verlaufende Fälle sind häufig und das betreffende Individuum hält sich für ganz gesund, wird auch von der Umgebung, ja selbst vom Arzt für gesund gehalten, bis eine genauere Untersuchung die Symptome der Krankheit aufdeckt.

Über das familiäre Auftreten der Krankheit finden wir bei einer großen Reihe von Autoren Angaben: Wilson, Minkowski, Gilbert und Castaigne und Lereboullet, Arkwright, v. Krannhals, Benjamin und Sluka, Claus und Kalberlah, Chauffard, Caussade und Cade, Hawkins und Dudgeon, Hutchison und Panton, Plehn, Chalier, Aschenheim, Poynton, Parkes-Weber und Dorner, Sutherland und Burghard, Griffin, Roth, Box, Guizetti, Götzky und Isaac, Elliot und Kanavel, Harmens, Goldschmidt und Pepper und Pearce, Olav Hanssen, Pel, Faber, Graf, Lindbom, Hopkins, Gerdes, Hellström, Schybergson u. m. haben solche Fälle mitgeteilt, aber das Material kann nur in beschränktem Maße verwendet werden, da die Aufklärungen aus den oben genannten Gründen in der Regel nur unsicher sind und sich auch bloß auf Familienangaben stützen. Nur in ganz wenigen Fällen sind auch andere Mitglieder der Familien ärztlich untersucht worden und ganz vereinzelt (Faber, Gerdes) wurde eine hämatologische Untersuchung der anscheinend gesunden Familienmitglieder durchgeführt. Man kann sicher von dem Standpunkt ausgehen, daß ein großer Teil der Angaben falsch ist, meist deshalb, weil leichte Fälle übersehen wurden, aber auch aus dem Grunde, weil verschiedene Krankheiten in dieselbe Gruppe eingereiht worden sind.

Trotzdem liegt eine Reihe ganz brauchbarer Beobachtungen über das familiäre und hereditäre Auftreten der Krankheit vor. In der Regel handelt es sich um mehrere Geschwister aus einer Ehe, und nur selten erstreckt sich die Beobachtung weiter als über eine Generation. Doch haben Parkes-Weber und Dorner sowie

Guizetti Beobachtungen mitgeteilt, nach denen die Krankheit sich durch vier Generationen direkt vererbt haben dürfte.

Um eine möglichst sichere Grundlage für die Untersuchung der Erblichkeit der Krankheit zu schaffen, habe ich in meinen Untersuchungen ein möglichst verlässliches Material zu sammeln versucht. Die Schwierigkeiten waren allerdings sehr groß. Ich habe mich, soweit dies tunlich war, mit den Ärzten in Verbindung gesetzt, welche die verschiedenen Familienmitglieder behandelt haben, habe versucht, mir alte Krankenhausjournale, Todesatteste und andere Dokumente zu beschaffen, konnte jedoch auf diesem Wege nicht allzuweit gelangen und habe es daher unterlassen, die Stammbäume der Familien weiter hinaus oder mehr seitwärts zu führen, als ich noch festen Boden unter den Füßen zu haben glaubte. Ich habe mich weiterhin bemüht, persönlich so viele Mitglieder des Geschlechtes als möglich zu untersuchen, eine allerdings schwierige Aufgabe, teils aus geographischen Gründen, teils weil es nicht immer gelingt, die Untersuchung machen zu können, speziell bei anscheinend gesunden Mitgliedern der Familie, da diese begreiflicherweise oft erklärten, sie seien gesund und bedürfen keiner Untersuchung. Es bezieht sich dies insbesondere auf die hämatologischen Untersuchungen (Venenpunktur usw.), die oft notwendig zur Entscheidung wären, ob das Individuum in die Rubrik „krank“ oder „gesund“ eingereiht werden soll. Allerdings wird in Fällen mit deutlichem Ikterus, Anämie u. dgl. einerseits oder bei einem rotwangigen, blühenden Aussehen andererseits eine hämatologische Untersuchung in der Regel überflüssig, und in zweifelhaften Fällen werden einige Tropfen Blut, dem Ohrläppchen entnommen, genügen, um mit Sicherheit Gesunde von Kranken zu unterscheiden. Hat man einige Tropfen Blut zur Verfügung, kann man schon die Vitalfärbung vornehmen, ebenso die Mikrometrie und eine orientierende Resistenzprobe, indem man bei letzterer Untersuchung doch den Nachweis erlangt, ob das Symptom der herabgesetzten Resistenz vorhanden sei oder nicht, was man dadurch zu erweisen in der Lage ist, daß man einen Tropfen Blut in ein Reagenzglas fließen läßt, in dem sich 2 ccm einer 0,48 % NaCl-Lösung befinden. Sind keine oder nur ganz vereinzelt vitalfärbbare rote Blutkörperchen, normaler Mitteldiameter und keine Hämolyse im Reagenzglas vorhanden, dann kann man wohl die Diagnose der Krankheit ausschließen, namentlich wenn auch normaler Hämoglobinwert vorhanden ist und eine Urobilinurie fehlt.

Auf den Tafeln sind die Resultate meiner Untersuchungen

3*

aufgezeichnet, sie sind allerdings recht mager, da es nicht möglich war, aus den erhaltenen Aufklärungen über die entfernten Mitglieder des Geschlechtes irgendwelche Schlüsse zu ziehen, inwiefern sie Krankheitsträger waren oder nicht. Die Tabellen betreffen 7 Familien, bei denen eine gegenseitige familiäre Verbindung nicht nachgewiesen werden konnte.

Bevor ich inzwischen zur näheren Analyse dieser oder anderer Geschlechtstafeln übergehe, will ich kurz und ganz schematisch die Prinzipien der Erblchkeitslehre besprechen, auf die es hier ankommt. Demjenigen, der sich über die Verhältnisse näher orientieren will, verweise ich auf die Quellen, aus denen ich geschöpft habe, vorzugsweise Johannsen: *Elemente der exakten Erblchkeitslehre* (Jena 1909), Johannsen: *Arvelighed i historisk og experimental Belysning* (Kopenhagen 1918) und teilweise auch Plate: *Vererbungslehre* (Leipzig 1913). Die folgende Übersicht nimmt besondere Rücksicht auf den Menschen und seine Erblchkeitssymptome.

Vererbung in der strengsten Bedeutung des biologischen Sinnes ist an die Geschlechtszelle gebunden. Erbliche Eigenschaften — kranke oder gesunde — erscheinen in den Geschlechtszellen als besondere Anlage repräsentiert, welche die Entwicklung dieser Eigenschaften bedingt. Diese Anlage ist an die Geschlechtszellenkernchromosome geknüpft. Die fertigen Geschlechtszellen, Samen- und Eizelle, oder wie sie auch benannt werden die Gameten, entstehen durch eine Reihe von Zellteilungen der Mutterzellen der Geschlechtszellen. Bei der letzten Teilung, der sogenannten Reduktionsteilung, geht ein Prozeß vor sich, bei welchem jede der fertigen Geschlechtszellen nur die halbe Zahl der für die Art normalen Chromosome enthält.

Das Individuum stellt sich dar als Resultat der Vereinigung der männlichen und weiblichen Geschlechtszelle zu einer Zygote, welche die Anlagen beider Eltern besitzt. Ist diese Anlage hinsichtlich einer bestimmten Eigenschaft, sei sie krankhafter oder gesunder Natur, gleichartig, dann ist das Individuum mit Rücksicht auf diese Eigenschaft homozygot angelegt (aa). Sind diese Anlagen nicht gleichartig, ist das Individuum hinsichtlich der bestimmten Eigenschaft heterozygot (ab). Das Individuum trägt daher immer hinsichtlich einer bestimmten Eigenschaft eine doppelte, gleich- oder ungleichartige Anlage. Diese doppelte Anlage ist in allen Zellen des Körpers vorhanden, demnach auch in den Mutterzellen der Geschlechtszellen vor der Reduktionsteilung. Bei ihr wird die doppelte Anlage derartig gespalten, daß jede fertige Geschlechtszelle entweder die eine oder die andere Anlage erhält. Das befruchtete Ei wird dann wiederum die doppelte Anlage erhalten, da zwei einfache Anlagen von je einer Gamete vereinigt werden. Das ist das Hauptprinzip des Spaltungsgesetzes (Mendel), das auch auf folgende Weise zum Ausdruck gebracht wird: „Die in einem Individuum vereinigte einartige oder antagonistische Anlage wird getrennt, so daß

bei der Bildung der Geschlechtszellen der Ei- oder der Samenzelle entweder die eine oder die andere Anlage zugeteilt wird.“ (Johannsen.)

Bei der Paarung zweier Individuen, von denen beide rücksichtlich einer bestimmten Eigenschaft einartig homozygot sind (aa und aa) entstehen bei der Vereinigung der einzelnen, aber einartig veranlagten Geschlechtszellen a und a nur Homozygoten aa, bei Paarung zweier ungleichartiger Homozygoten aa und bb entstehen ausschließlich Heterozygoten ab. Paarung zweier Heterozygoten ab und ab bewirkt Homozygoten aa und bb, wenn die gleichartigen Anlagen einander treffen, Heterozygoten ab dagegen, wenn die ungleichartigen Anlagen sich vereinigen.

Bei den Homozygoten aa kommt die Eigenschaft sicher zur Entwicklung (vorausgesetzt, daß sie nicht von anderen Faktoren gehemmt wird) da die Anlage hierzu in doppelter Menge vorhanden ist. Bei Homozygoten bb bleibt die Eigenschaft aus. Bei Heterozygoten ab ist jedoch das Verhalten ganz verschieden. Sie haben eine doppelte, aber ungleichartige Anlage: die Anlage a sucht die Eigenschaft zur Entwicklung zu bringen, die Anlage b dagegen nicht, steht der ersteren sogar hindernd im Wege. Nur selten kommt es zu einer Mittelform. Die Regel ist, daß entweder die eine oder die andere Eigenschaft zur Entwicklung gelangt, deren Anlage dann die dominierende (herrschende) genannt wird, im Verhältnis zur zweiten Anlage, die als rezessiv (weichend) bezeichnet wird. Deshalb kann man bei erblichen Krankheiten wie bei allen erblichen Eigenschaften zwei Haupttypen der Ererbung der Krankheiten unterscheiden, wie dies in beitolgenden Schemen (Fig. 1 u. 2) dargestellt ist, welche die Vererbungstypen für eine dominierende und rezessive Anlage wiedergeben. Aus diesen Schemen geht hervor, daß eine Krankheit, die als dominierende Eigenschaft auftritt, folgende Charaktere aufweist: sie wird direkt vom Kranken auf den Kranken vererbt, kann jedoch von Gesunden nicht vererbt werden, weil diese nicht die betreffende Anlage verborgen in sich tragen. In denjenigen Zweigen, in denen die Krankheit einmal geschwunden ist, tritt sie nicht mehr auf. Werden Krankheiten als rezessive Eigenschaften vererbt, dann ist das Verhältnis viel unangenehmer. Man kann hier nicht wie bei der dominierenden Eigenschaft entscheiden, ob das Individuum von der Krankheit „befreit“ wurde. Die Heterozygoten erscheinen gesund, tragen aber in sich in einfacher Dosis die Anlage zur Krankheit. Bei der Paarung mit einem anderen Individuum, das ebenfalls die Anlage versteckt in sich trägt, kann die Krankheit plötzlich bei einigen Kindern, die bei dieser Paarung entstehen, auftreten. In einer Familie, in welcher sich eine rezessive Krankheit vorfindet, ist man nie sicher, denn man kann bei dem einzelnen Individuum nie entscheiden, ob dasselbe ganz frei ist oder ob es nicht möglicherweise die Anlage in sich trägt.

Dies ist das einfachste Verhältnis; auf die komplizierteren Verhältnisse, geschlechtsgebundene Ererbung, wechselnde Dominans, verschiedene Dominans bei beiden Geschlechtern usw. soll hier nicht eingegangen werden. Ebenso wenig auf das Verhältnis, daß die Entwick-

lung einer bestimmten Eigenschaft von dem gleichzeitigen Vorhandensein mehrerer verschiedener Anlagen bedingt werden oder durch den Einfluß anderer Faktoren gehemmt werden kann (korrespondierende Eigenschaften). Das oben gezeichnete einfache Verhältnis ist genügend, die Erbliehkeitsverhältnisse bei der Krankheit, die wir untersuchen, zu beleuchten.

Nur noch zweier Umstände sei Erwähnung getan. Ererbte Eigenschaften brauchen nicht angeboren zu sein. Die Anlage ist vorhanden, sie kommt aber vielleicht erst später zur Entwicklung. Andererseits müssen angeborene Eigenschaften nicht auf Erbschaft beruhen, da sie auf verschiedene äußere Einwirkungen im Mutterleibe zurückgeführt werden können. Ferner muß hervorgehoben werden, daß erworbene Eigenschaften nicht vererbt werden, denn die erworbene Eigenschaft kann auf die in der Geschlechtszelle vorhandene Anlage nicht einwirken.

Neue erbliche Eigenschaften entstehen nach den heute allgemein herrschenden Anschauungen nicht gradweise, sondern plötzlich, stoßweise, mittels dessen was man Mutation nennt. Die Eigenschaft ist eines Tages da und wird vom ersten Fall ab erblich. Die Erbliehkeitslehre erklärt dieses Verhalten auf die Weise, daß die Eigenschaft durch Änderung des Gepräges der Geschlechtszelle entsteht (unter Gepräge versteht man die Grundlagen der Geschlechtszellen, welche die Entwicklungsmöglichkeiten derselben bedingen). Von den meisten wird die Mutation als durch den Verlust gewisser Anlagenelemente bedingt angesehen (Verlustmutation).

Nach dieser Abschweifung kehren wir zurück zum chronischen hereditären hämolytischen Ikterus. Man hat sich in der Regel damit begnügt festzustellen, daß die Krankheit familiär und erblich ist. Der Einzige, der versucht hat zu untersuchen, ob in dem Auftreten der Krankheit in gewissen Familien eine Gesetzmäßigkeit besteht, ist der Erbliehkeitsforscher Plate, der, gestützt auf einen von Hutchison und Panton mitgeteilten Stammbaum einer Familie, in der in drei Generationen fünf Fälle der Krankheit vorgekommen sind, die Vermutung ausspricht, daß die Krankheit als dominierende Eigenschaft vererbt wird.

Werden nun meine Fälle nach dieser Richtung näher untersucht, dann stützen sie diese Annahme. Die Krankheit wird immer vom Kranken auf Kranke vererbt, freigebliebene Individuen haben immer gesunde Kinder gezeugt, es sind daher die Hauptkriterien vorhanden, welche für die Annahme der Erbliehkeit als dominierende Eigenschaft notwendig sind. Eine zahlenmäßige Darstellung der Anzahl der Gesunden und Kranken innerhalb der verschiedenen Ehen stützt diese Vermutung noch mehr. Da die Krankheit doch selten ist und, praktisch genommen,

ein krankes Individuum kaum einer Ehe zwischen Kranken, sondern nur einer Ehe zwischen einem kranken und gesunden Teil entstammen dürfte, sind die kranken Individuen als heterozygot anzusehen. Die Verbreitung der Krankheit von diesen aus wird deshalb, vorausgesetzt daß sie gesunde Individuen heiraten, nach den Formeln $a b \times b b : a b, a b, b b, b b$ geschehen, welche Formel eine gleiche Anzahl Möglichkeiten für $a b$ wie für $b b$ ergibt, so wie es im Schema 1 dargestellt erscheint. Ist die Krankheit dominierend, werden demnach durchschnittlich 50% gesunde und 50% kranke Kinder geboren werden. Wenn wir nun zahlenmäßig bestätigen wollen, daß der chronische hereditäre hämolytische Ikterus als dominierende Eigenschaft vererbt wird, muß untersucht werden, ob die Kinder aus den kranken Ehen sich derart verteilen, daß die eine Hälfte krank und die andere Hälfte gesund ist. Da jedoch Zufälligkeiten in den einzelnen Ehen eine große Rolle spielen, bekommt man ein klareres Bild, wenn man die Kranken und Gesunden der verschiedenen Ehen zusammenzählt. Wir bekommen dann, wenn man meine kranken Ehen zusammennimmt, 19 kranke Kinder, 13 gesunde und 4 zweifelhafte, ein Verhältnis, daß — soweit man mit Rücksicht auf die Kleinheit des Materials verlangen kann — wohl die Regel bestätigt: Die Hälfte krank, die Hälfte gesund.

Auch die Beobachtungen der genannten Verfasser stimmen in dieser Beziehung, soviel man den oft spärlichen Angaben entnehmen kann, mit den meinigen überein. In einzelnen Fällen ist dies allerdings nicht der Fall, aber sie können in ihren Angaben auch der mildesten Kritik nicht Stand halten. Dies betrifft z. B. die Angabe von Poynton, daß in einer Ehe mit kranken Kindern sowohl die Mutter als auch die Großmutter väterlicherseits von der Krankheit befallen waren. Ob diese letztere Angabe richtig ist, ist zu bezweifeln, da sie nur auf unbestimmten Familienvermutungen beruht. Dasselbe gilt von einem Teile französischer Mitteilungen, wo außerhalb der direkt aufsteigenden Geschlechtslinie Fälle von „Diathèse biliaire“ vorkommen. Eine Beobachtung von Bénech und Sabrazès, deren Angabe ständig wiederkehrt, gehört sicherlich zu derselben Kategorie. Es wird die Krankengeschichte eines Patienten mitgeteilt, von dem man behauptet, daß seine Amme und deren zwei Söhne ebenfalls einen teint cholémique gehabt haben sollen. Irgendeine nähere Untersuchung liegt nicht vor und doch wird der Fall immer zitiert, um die Vermutung auszusprechen, daß die Krankheit auch durch die Milch übertragen

werden kann. Eine zahlenmäßige Anführung der Kranken und Gesunden in den Mitteilungen der anderen habe ich nicht versucht, da sich das Material hierzu nicht eignet.

So wird nach Wahrscheinlichkeit die Krankheit in gleicher Weise wie zahlreiche andere Erkrankungen nach den Gesetzen der Vererbung einer dominierenden Eigenschaft vererbt. Sie muß daher als eine echte erbliche Krankheit angesehen werden. In der von Plate benützten Stammtafel findet man wohl weniger Krankheitsfälle als dies dem Gesetze entsprechen würde, was Plate zu der Annahme veranlaßt, daß es gewisse „Konditionalfaktoren“ geben müsse, welche die Krankheit zur Entwicklung bringen. Dies sind jedoch sicherlich nur Zufälligkeiten in dem kleinen Material, das hier in Frage kommt. Meine Fälle ergeben dieses Resultat nicht, eher das entgegengesetzte, da wir etwas mehr Kranke finden als der Hälfte entsprechen würde. In der Regel dürfte man jedoch bei Untersuchungen dieser Art immer weniger Fälle finden, als man gesetzmäßig erwarten könnte, zum Teil deshalb, weil leichte Fälle übersehen wurden, zum Teil aber, weil bei vielen erblichen Krankheiten die Verhältnisse so sind, daß die Krankheit erst später zur Entwicklung kommt, (eine erbliche Krankheit braucht, wie bereits bemerkt worden ist, bei der Geburt nicht manifest zu sein) so daß bei einigen Individuen, die als gesund rubriziert werden, weil sie zu bald zur Untersuchung kamen, die Krankheit eben noch nicht zur Entwicklung gelangt ist. Beim chronischen familiären hämolytischen Ikterus spielt allerdings dieser letzterer Umstand keine besondere Rolle, weil eben die Krankheit angeboren zu sein scheint, sich jedenfalls sehr frühzeitig manifestiert.

Die charakteristischen Zeichen einer rezessiven Eigenschaft findet man bei der Krankheit nicht. Ebenso wenig scheint eine an das Geschlecht gebundene Erbschaft eine Rolle zu spielen. Tileston u. Griffin haben, wie sich bei der Sichtung der Literatur ergibt, von 100 Kranken 55 Männer und 45 Frauen angeführt.

Nach dem Studium der Krankheit von diesem Punkte ist man praktisch, falls die gegebenen Voraussetzungen richtig sind, in der Lage, den weiteren Verlauf der Krankheit in einer Familie mit größerer Sicherheit voraus zu bestimmen. Sie wird von einem kranken Individuum durchschnittlich auf die Hälfte der nachkommenden Kinderzahl vererbt — mit den zufälligen Abweichungen, die auf eine geringe Kinderzahl zurückzuführen sind, — und vererbt sich von diesen Kindern dann nach demselben Ge-

setze weiter. Die andere Hälfte der Kinder bleibt dagegen von der Krankheit ganz frei und trägt auch keine verborgenen Anlagen dazu in sich, so daß auch die Kinder dieser Kinder vollkommen gesund bleiben („einmal frei, immer frei“).

Wie entsteht nun die Krankheit innerhalb einer Familie? Man kann sie nicht in einer unendlichen Reihe von Generationen zurück verfolgen. Eines Tages tritt die Krankheit bei einem Individuum in der Familie auf und wird von diesem aus weiter vererbt. Ein klares überzeugendes Beispiel ergibt hierfür meine Familie 6 (Familie Hy.): beide Eltern sind gesund und hatten nie Symptome der Krankheit; der Vater ist Arzt, die anamnestische Aufklärung ist daher verläßlich. Die hämatologische Untersuchung zeigt bei den Eltern volle Gesundheit, ein Sohn hat jedoch kurz nach der Geburt die Symptome der Erkrankung und vererbt sie weiter. Hier ist die Krankheit plötzlich entstanden, „von selbst“ als eine erbliche Eigenschaft in gleicher Weise, wie dies auch von dem Auftreten anderer Eigenschaften und Krankheiten bekannt ist. Zweifelsohne besteht hier eine Mutation.

Die Mutation geht gewöhnlich in einer der beiden Geschlechtszellen vor sich, aus denen das Individuum abstammt. Daraus ergibt sich, daß das neu entstandene kranke Individuum heterozygot ist. Es kann jedoch auch homozygot werden, wenn die Mutation in dem befruchteten Ei vor sich geht. Beim chronischen familiären hämolytischen Ikterus scheint der Mutant, wenn man aus den vorläufigen Erfahrungen Schlüsse ziehen kann, heterozygot zu sein, da im entgegengesetzten Falle die Kinder aus der ersten Ehe alle krank sein müßten, was jedoch nicht der Fall zu sein scheint (s. Familie Hy.). Unter allen Umständen jedoch werden die kranken Nachkommen immer heterozygot sein, da sie in der Praxis aus einer Ehe zwischen gesund und krank hervorgehen werden. Der Bestand oder das Verschwinden der Krankheit in einer Familie hängt davon ab, wieweit die kranken Individuen sich fortpflanzen. Da die Krankheit eine gewisse Invalidität zur Folge hat, darf man eine verminderte Ehemöglichkeit für die betroffenen Individuen und dadurch auch die Möglichkeit des Aussterbens in der Familie annehmen. Die Heilung der Krankheit für das Individuum durch die Splenektomie bewahrt den Operierten nicht davor, daß er die Krankheit auf weitere Nachkommen verpflanzt. Die Erblichkeit wird von der Behandlung nicht beeinflußt, da sie ja die in der Geschlechtszelle festgelegte Anlage nicht ändern kann.

Das Verhältniß zwischen den familiären und den isolierten Fällen wird durch die gegebenen Ausführungen beleuchtet. Wie ich in meinem Buche beschrieben habe, sind die isolierten Fälle den familiären klinisch vollkommen gleich. Es ist auch kein Grund vorhanden, sie anders aufzufassen als durch Mutation neu entstandene Fälle, von denen die Krankheit in gleicher Weise wie in dem angeführten Fall (Familie Hy.) weiter in der üblichen Weise vererbt wird.

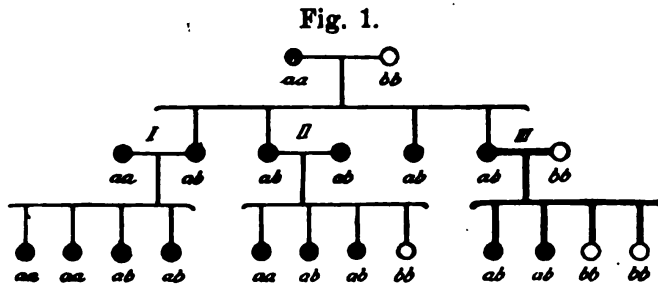
Es wurde auch erwähnt, daß die als erworbener hämolytischer Ikterus beschriebenen Fälle ätiologisch ungleichartige krankhafte Zustände darzustellen scheinen, die nur den gleichen Symptomkomplex besitzen. Diese Fälle scheinen alle exogen bedingt zu sein und beruhen nicht auf einer germinativen Anlage. Ist diese Annahme richtig, so können sie nicht erblich sein, da erworbene Eigenschaften sich nicht vererben. Beobachtungen dieser Art liegen auch nicht vor. Drei meiner Fälle glaubte ich als wirklich erworben ansehen zu dürfen, von keinem derselben ist die Krankheit weiter vererbt worden, trotzdem in zwei Fällen eine große Kinderzahl vorhanden war.

Alles in allem stellt sich die Frage so dar, daß man zur Bestimmung der Erbliehkeitsverhältnisse beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus nur über einige kurze Bruchstücke von Stammbäumen verfügt, die erst in Zukunft vervollständigt werden können. Es ist klar, daß man mit einem relativ so kleinen Material nur mit einem gewissen Vorbehalt sich über den Erbliehkeitstypus der Krankheit aussprechen kann. In dem bisher vorliegenden Materiale sprechen aber alle Umstände dafür, daß die Krankheit sich als dominierende Eigenschaft weitervererbt, während gegen diese Annahme keine Einwände vorhanden sind.

Zusammenfassung.

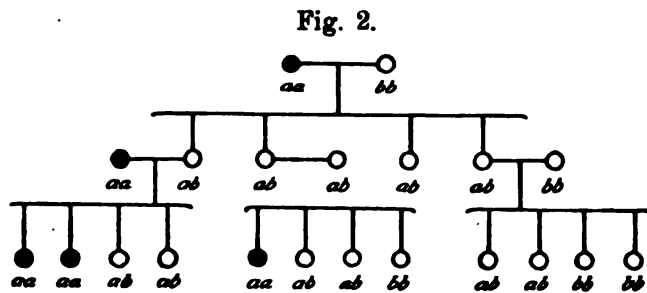
1. Die Krankheit scheint sich als dominierende Eigenschaft in gleicher Weise weiterzuvererben wie viele andere echte erbliche Krankheiten.

2. Ist diese Annahme richtig, wird die Krankheit sich durchschnittlich — mit den zufälligen Variationen, die auf einer geringen Kinderzahl beruhen, — bei der Hälfte der Kinder der Patienten wiederfinden, die zweite Hälfte bleibt frei, und kein Nachkomme dieser Hälfte wird krank.



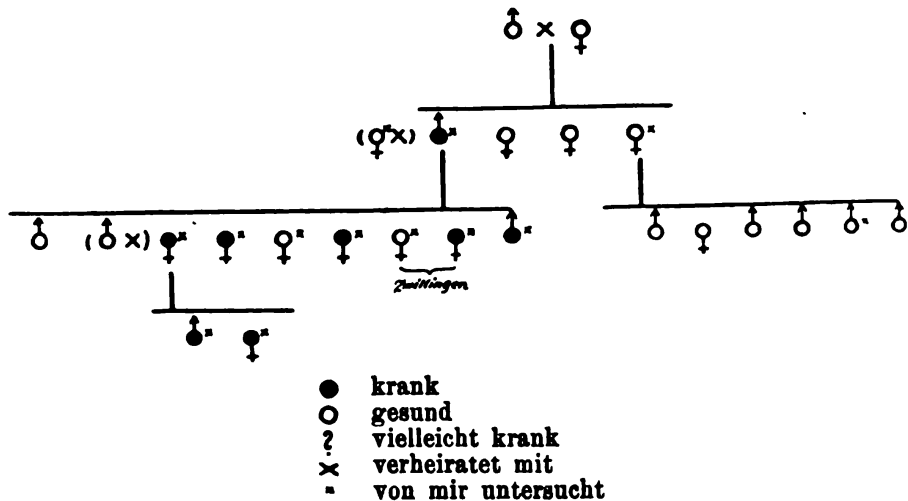
● bezeichnet, daß die Eigenschaft zur Entwicklung gelangt,
○ daß dies nicht der Fall ist.

Schema der Erbllichkeit einer dominierenden Eigenschaft. Zu oberst die Eltern von denen wir ausgehen. Der eine hat den dominierenden Faktor in doppelter Dosis (aa), der andere ist vollkommen frei (bb). In der zweiten Reihe sind 4 Kinder markiert. Alle haben den dominierenden Faktor in einfacher Dosis (ab), sie sind heterozygote, aber da die Eigenschaft dominierend ist (a stärker als b), sind sie als Kranke anzusehen. In I, II und III sind die Nachkommen dieser verzeichnet, je nachdem wie sie sich verheiraten mit homozygot krank (aa) oder heterozygot krank (ab), oder wie dies wohl am häufigsten der Fall ist, mit homozygot gesund (bb). (Nach Johannsen leicht modifiziert.)



Schema der Erbllichkeit einer rezessiven Eigenschaft. Die Heterozygoten (ab) treten hier als gesund hervor, tragen aber die Anlagen (a) in sich verborgen und sind imstande sie weiter zu führen. (Nach Johannsen leicht modifiziert.)

Fig. 3. Familie S., Frederikssund.



● krank
○ gesund
? vielleicht krank
x verheiratet mit
- von mir untersucht

Fig. 4. Familie R., Fredericia.

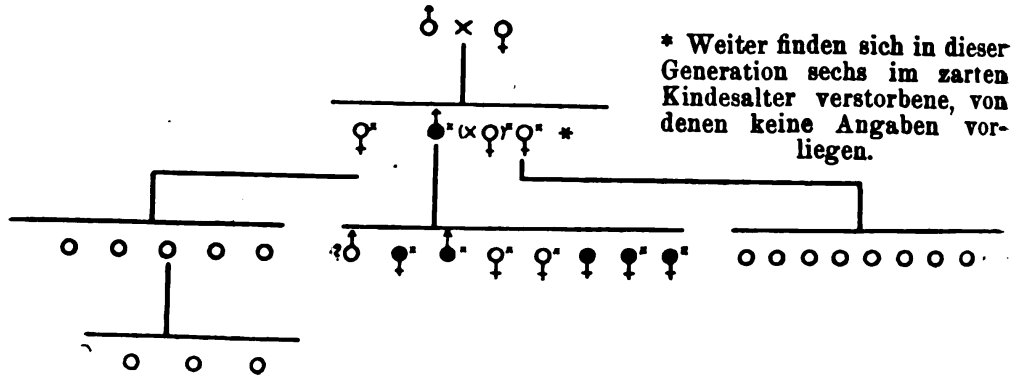


Fig. 5. Familie G., Kolding.

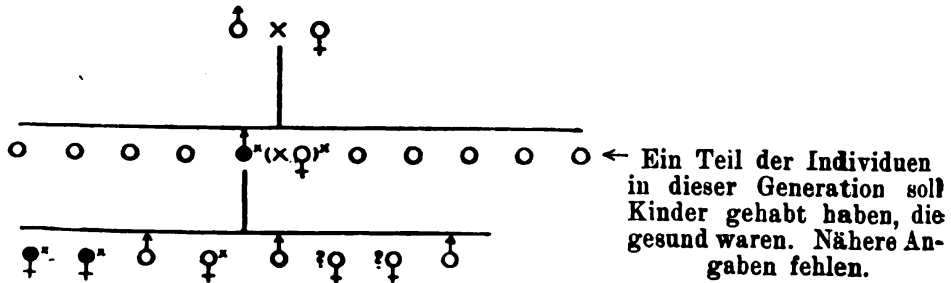


Fig. 6. Familie A., Nørre Snede.

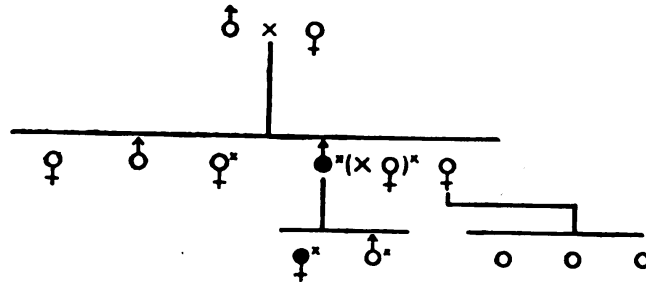


Fig. 7. Familie Ha., Skodsborg.

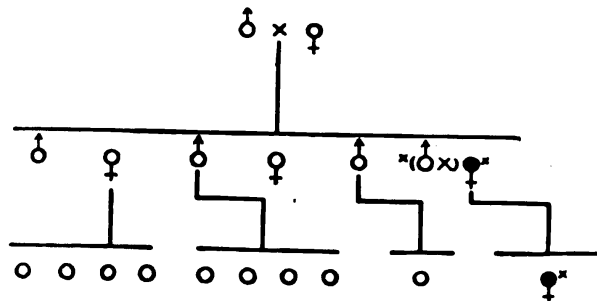


Fig. 8. Familie Hy., Kopenhagen.

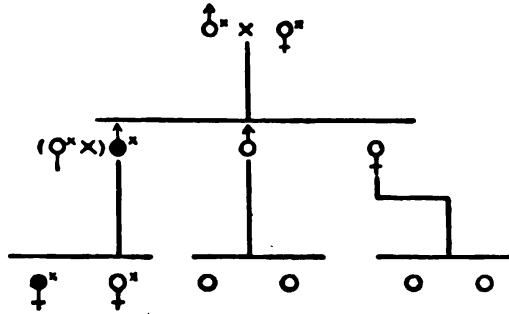
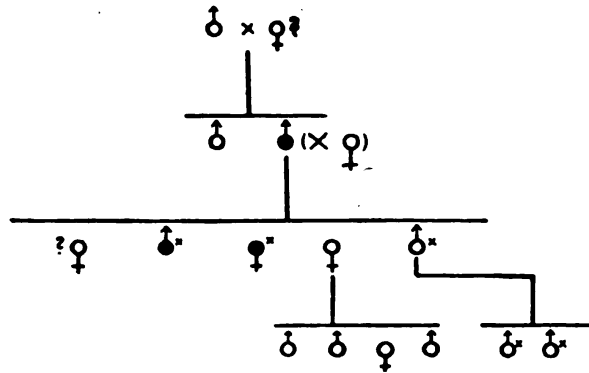


Fig. 9. Familie T., Aarhus.



Aus der I. medicin. Klinik München (Direktor: Prof. v. Romberg).
Kardiogrammstudien am freiliegenden linken Ventrikel.

Von

Dr. Wilhelm v. Kapff,

Assistent der Klinik.

(Mit 2 Textabbildungen und 1 Tafel.)

Herr Geheimrat Sauerbruch hatte die Freundlichkeit, zur Untersuchung einen Kranken zuzuweisen, bei dem ein Defekt in der linken Thoraxwand die direkte Untersuchung des Herzens gestattet.

Dem 42 Jahre alten Mann war eine kindskopfgroße Dermoidcyste aus dem linken Brustraum entfernt worden. Die linke 3. bis 7. Rippe ist im Abstand von 3—4 cm vom Brustbeinrand bis zur hinteren Axillarlinie, die 8. und 9. Rippe von der vorderen bis zur hinteren Axillarlinie reseziert. Die Narbe des 25 cm langen Operationsschnittes führt entsprechend der Körperlängsachse von der 10. Rippe ab in der vorderen Axillarlinie nach oben. In Höhe der 6. Rippe leitet sie in einen höhlenartigen Defekt. Der Wulst des *M. pectoralis* begrenzt in scharfer Bogenlinie nach oben den Defekt und überdacht ihn teilweise. Ein Hautmuskellappen ist über die dorsalen Rippenstümpfe in die Höhle eingeschlagen. Die Narbe eines Querschnittes grenzt sichelförmig die Höhlung nach unten ab, die mit Granulationsgewebe ausgekleidet ist (s. Abb. 1).

Die von vorn den Defekt überkleidende Hautbedeckung zeigt lebhaft pulsation. Zwei Querfinger unterhalb der Brustwarze wölbt sie sich mit einem kurzen Ruck vor, der tastende Finger fühlt gleichzeitig das Andrängen der Herzmasse. Oberhalb der Brustwarze und weiter unten wird die Pulsation schwächer und verliert sich allmählich unter den Rippen.

In der Wundhöhle liegt das Herz unmittelbar unter dem Granulationsgewebe. Beim Blick von seitlich rückwärts sieht man auf die seitliche und hintere Fläche des Herzens, deren Pulsation gleichzeitig mit der der vorderen Wand beginnt.

Die perkussorische Untersuchung ergibt die Grenzen der absoluten Herzdämpfung am rechten Brustbeinrand, in Höhe der 4. Rippe, die der relativen 2 cm rechts vom rechten Brustbeinrand und in Höhe der

3. Rippe. Nach links ist über die Mammillarlinie eine weitere Abgrenzung unmöglich. Die Herz-Lungengrenzen sind verschieblich. Die Herztöne sind rein, regelmäßig, etwa 80 Schläge.

Im Orthodiagramm ist eine entsprechend geringe Verschiebung des Herzens nach rechts erkennbar. Die Röntgendurchleuchtung zeigt unscharfe Herzumrisse, am linken Hilus Schatten durch Strangbildung. Die Zwerchfellrippenwinkel sind frei.

Das Herz liegt also etwas nach rechts verlagert. Die von der linken Lungenwurzel aus sich entwickelnde Cyste hat das Herz nach rechts verdrängt und wahrscheinlich dabei eine Drehung um die Längsachse mit leichter Vorwärtsverlagerung der linken Kammer verursacht. Im wesentlichen hat das Herz diese Lage auch nach Entfernung der Cyste beibehalten.

Von den in der Literatur beschriebenen Fällen, bei denen die Bewegungsvorgänge am freiliegenden menschlichen Herzen untersucht worden sind, sind die bekanntesten der Fall Wunder (Jahn (9), Penzoldt (13), Jaquet-Metzner (10)), der Fall Serafin (v. Ziemssen-Ter Gregorianz (24)), der Fall Wittmann (v. Ziemssen-Maximowitsch (23), Heigl (4)), außerdem die Fälle von François Frank, Wilken, Bamberger. Diese Untersuchungen betrafen das linke Herz und sind mit den alten graphischen Untersuchungsmethoden ausgeführt worden. H. Straub (17) hat mit neuen Untersuchungsmethoden (Frank'scher Spiegelsphygmograph) Beobachtungen am freiliegenden rechten Vorhof angestellt.

In unserem Fall konnten die Bewegungsvorgänge der vorderen, seitlichen und hinteren Fläche der linken Kammer aufgezeichnet werden. Der linke Vorhof entzog sich der Beobachtungsmöglichkeit.

Auch ich nahm die Untersuchung mit dem Frank'schen Spiegelsphygmographen vor. Zur Erhöhung der Empfindlichkeit wurde als spiegeltragende Membran statt Gummi Meerschweinchenmesenterium verwendet. Bei der Darstellung des Venenpulses ist die Methode von H. Straub (17) mit Stent'scher Masse gebraucht worden. Bei der Pulsaufnahme lag der Patient mit erhöhtem Oberkörper. Die Aufnahmen wurden während kurzdauerndem, expiratorischem Atemstillstand gemacht. Bei der Zeichnung des Herzstoßes wurde ein mit mitteldicker Gummimembran straff überspannter Metalltrichter verwendet, über dessen Mitte ein 1 cm hoher Glasstab von 5 mm Durchmesser mit abgerundeter Spitze aufgeklebt war. Der Glasstab wurde senkrecht auf die zu untersuchende Stelle gesetzt, der Brustwand angedrückt und die Kapsel durch ein Gestell fixiert. Das E. K. G. wurde in Abteilung II aufgenommen.



Abb. 1.

Der Apparat gestattet die gleichzeitige Aufnahme des Elektrokardiogramms, des linken Carotispulses, und der Ventrikel- bzw. der Venenpulsation (s. Abb. 2).

Die einzelnen Kurven, deren Pulslänge entsprechend der wechselnden Pulsfrequenz geringe Unterschiede zeigte, wurden auf ein einheitliches Zeitmaß gebracht. Die Originale wurden dazu vergrößert auf eine verschiebbliche Fläche in der Weise projiziert, daß bestimmte Punkte des E. K. G. und Carotispuls sich deckten und dementsprechend wurde mit Hilfe von Ordinaten der Ventrikel- bzw. Venenpuls eingezeichnet. Die 10 gewonnenen, untereinander gezeichneten Kurven sind auf der Tafel wiedergegeben. Die angegebenen Zeiten sind nach den Originalen berechnet.

Die Ordinate a bezeichnet den Beginn der systolischen Bewegung (Weitz (20, 21)). Beginn der Anspannungszeit. ab = Anspannungswelle (A. Weber (19)),

b die Aortenklappenöffnung, Beginn der Austreibungszeit, Aortenwelle des Kardiogramms (A. Weber),

c den Aortenklappenschluß,

d die Mitralklappenöffnung, cd-Verschlußzeit (Entspannungs-, Verharrungszeit),

d' die aktive Vorhofskontraktion, d'a - Vorhofswelle des Kardiogramms.

Von den Kurven ist

Kurve I das Elektrokardiogramm,

„ II der linksseitige Carotispuls,

„ III der Venenpuls über dem Bulbus jugul. dext.

Die Kurve IV (vgl. Abb. 1) ist an der Stelle der sicht- und fühlbaren Herzspitze abgenommen,

V (vgl. Abb. 2) 2—3 cm darüber, an der Stelle des deutlichsten Herzstoßes,

VI 2—3 cm oberhalb Kurve 5,

VII stammt von der Höhe der Brustwarze,

VIII oberhalb der Brustwarze, entspricht der Ventrikelbasis, IX ist von der Innenseite des Defekts, von einer möglichst hochgelegenen Stelle entsprechend der Höhe der Kurve VIII abgenommen.

Bei Kurve X wurde die Höhle durch eine Masse abgeschlossen, die sich dicht anmodellieren ließ; durch ausreichende Kommunikation wurde ein Tachogramm zu gewinnen versucht. Ein reines Tachogramm konnte dabei nicht erhalten werden, da der Defektraum auch durch Lageveränderung des Herzens eine Verkleinerung bzw. Vergrößerung erfahren muß.

Die Bewegungsvorgänge an der Brustwand infolge der Herzbewegung sind ja außerordentlich verwickelt. Wieviel für die Wahrnehmung auf die Art der Untersuchung ankommt, lehrt schon die bloße Betastung. Wir beurteilen Höhe und hebenden Charakter des Herzstosses am sichersten mit den senkrecht auf die Brustwand aufgesetzten Fingerspitzen. Eine entsprechende Pelotte zeichnet nur die dem Tasteindruck entsprechenden Bewegungen, bei aus-

reichendem Registrierapparat mit einer Anzahl von Wellen, die dem Gefühl nicht wahrnehmbar sind. Auf der anderen Seite schaltet das Phonendoskop die groben Bewegungsvorgänge aus und zeichnet z. B. mit der Frank'schen Herztonkapsel nur die ihnen aufgesetzten, anderen Registriermethoden nicht wahrnehmbaren Schwingungen der Herztöne oder die sonst nur bei besonderer Langsamkeit und Stärke erkennbaren von Herzgeräuschen. Daß

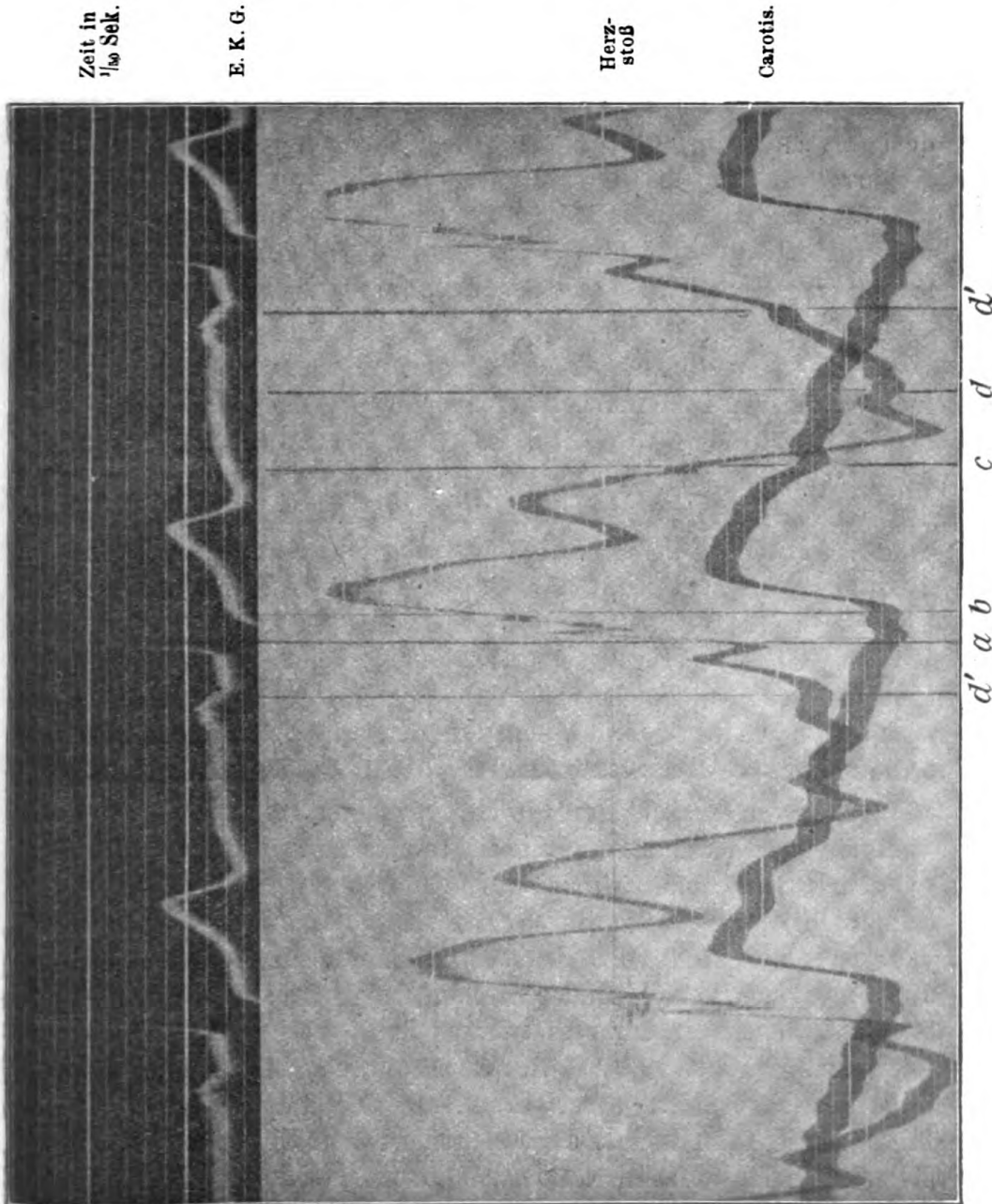


Abb. 2 (vgl. Kurve 5). (Originalgröße.)

sich auch andere z. B. durch Druckschwankungen im Herzinnern erzeugte Wellenbewegungen bei geeigneter Aufnahmetechnik ermitteln lassen, ist durch die Untersuchungen von Heß (5 u. 6) und Weitz (20 u. 21) nachgewiesen. Die Bedingungen, von denen das Hervortreten der verschiedenen Bewegungsvorgänge abhängt, sind noch nicht ausreichend bekannt. Sicher hängt es bei einwandfreiem Registrierapparat, wie der Frank'schen Spiegelkapsel, nicht ausschließlich von Art und Aufsetzen des Rezeptors ab. Nur die erwähnten Grenzfälle erscheinen klar. Dazwischen liegen zahlreiche Möglichkeiten. So erklärt sich die große und nach unserer Erfahrung noch nicht sicher beherrschbare Verschiedenheit der mit dem Frank'schen Spiegelapparat oder anderen einwandfreien Apparaten gezeichneten Kardiogramme, z. B. von Heß und Weitz auf der einen Seite mit ihren von dem Tasteindruck völlig abweichenden Kurven und von Wenckebach (22) und A. Hoffmann (7) andererseits mit ihren dem unmittelbaren Sinnesindruck entsprechenden Figuren.

Meine Herzstoßaufnahmen (s. Tafel) ergaben an der Herzspitze Kurven, die dem Tasteindruck befriedigend gleichen. Ihr Vergleich mit den von den verschiedenen Stellen des freiliegenden linken Ventrikels gewonnenen Zeichnungen schien für die Gewinnung eines Urteils darüber geeignet, wie weit an dem klinisch wahrnehmbaren Herzstoß und seinen diagnostisch so wichtigen Verschiedenheiten die Änderungen der Lage, der Form und des Volumens des Herzens im Sinne der Ludwig'schen Umformungstheorie (11) beteiligt sind, wie weit daneben intrakardiale Vorgänge, Druckschwankungen, tonliefernde Schwingungen, eine Rolle spielen.

Schon die Verschiedenheit der gewonnenen Kurven zeigt ihre weitgehende Unabhängigkeit von gemeinsamen intrakardialen Vorgängen. Sehr anschaulich wurde durch die unmittelbare Beobachtung die wichtige durch v. Frey (3) betonte Tatsache, daß das von einer Stelle der Brustwand aufgenommene Kardiogramm die Bewegung verschiedener Stellen des Herzens wiedergibt, die nacheinander unter der registrierten Stelle vorbeigleiten. Die von A. Weber (18 u. 19) mit Recht hervorgehobene Bedeutung der Lage des Herzens zur Brustwand, seiner Wandständigkeit für die Form des Kardiogramms, der weitgehende Einfluß der Bauchfüllung spielte bei der Verschiedenheit meiner Kurven keine Rolle. Dieser

Faktor muß aber bei Aufnahmen zu verschiedenen Zeiten stets sorgfältig berücksichtigt werden.

Durch das bei der Vorhofssystole ausgetriebene Blut wird das Volumen der Kammern vermehrt. Im Kardiogramm (s. Tafel, Kurve 5) sich diese Volumenzunahme als positive Welle ausdrückte. Das Sinken der Vorhofswelle nach der Vorhofskontraktion braucht man nicht auf eine relative Insuffizienz der Klappen zurückführen wie Heß meint. Die Volumenkurven von H. Straub (15) sprechen gegen die Annahme eines Rückflusses in die Vorhöfe. Vielmehr wird durch die Kraft des eingeworfenen Blutstroms die nahezu erschlaffte Ventrikelwand eine Vorwölbung erleiden, die mit dem Nachlassen des Blutstroms sich ausgleicht. Zu diesem mechanischen Moment tritt eine Lageveränderung des Herzens. Die Herzbasis wird bei der Vorhofskontraktion nach oben gezogen. Auf diese örtliche Verschiebung führt Wenckebach die gelegentlich zu beobachtende Negativität der ganzen Vorhofswelle zurück.

Die Vorhofswelle des Herzstoßes erhebt sich gleichzeitig mit der A-Welle des Venenpulses und der Vorhofsschwingung des zentralen arteriellen Pulses an der Herzspitze wie an der Herzbasis. Sie erreicht ihren Gipfelpunkt etwas später als A (0,01—0,02 Sek.) und sinkt dann ein wenig.

Die Venenkurve (s. Tafel, Kurve 3) zeigt schon vor A einen Anstieg. Es ist dies die durch Rückstauung des Venenblutes vor dem gefüllten Vorhof bedingte 2. diastolische Welle (Wenckebach d"). Auf sie setzt A sich auf. Ist der Beginn von A nicht deutlich zu erkennen, so zeigt der Vergleich mit der P-Zacke des E. K. G. den ungefähren Beginn der A-Welle. A steigt durchschnittlich etwa 0,08 Sek. nach dem Beginn von P an. Die Vorhofssystole ist mit dem Gipfel der A-Welle beendet. Aus dem Sinken des Venenpulses geht hervor, daß der Vorhof sich wieder diastolisch zu erweitern beginnt (Edens, Straub, Veiel-Kapff). Die Vorhofssystole dauert hier rund 0,07 Sek.

Mit dem Beginn der Anspannungszeit steigt das Kardiogramm rasch, fällt dann aber bald jäh ab. Heß bezieht den Anstieg auf die Formveränderung des sich plötzlich kontrahierenden Ventrikels, und die negative Schwankung auf eine Volumenverminderung der Ventrikel durch ein Ausweichen A.V.-Klappen. Weitz zieht an der Hand der Kammer- und Vorhofsdruckkurven von Piper eine örtliche Formveränderung der Kammerwand durch Druckverschiebung der wenig widerstandsfähigen Klappen zur Erklärung heran.

Eine so merkliche Vorwölbung der A.V.-Klappen, die die sich systolisch härtende Ventrikelwand beeinflusst, ist nach den Volumenkurven von H. Straub nicht anzunehmen. Ebenso wenig ist eine relative Insuffizienz der Klappen wahrscheinlich (vgl. Vorhofdruck-

kurve von H. Straub (15)). Auch A. Weber (19) lehnt eine „physiologische Insufficienz der Atrioventrikularklappe“ ab. Überhaupt muß man bei einem so subtilen Bau, wie gerade der Atrioventrikularklappenapparat ihn aufweist und für seine Tätigkeit auch braucht, eine noch exaktere Regulierung annehmen, als bisher erkannt werden konnte (Rothberger (8)). Ein grobes Ausweichen der Klappen steht damit nicht im Einklang. Das Klappenspiel ist eben kein einfacher Ventilmechanismus (Rombert (14)).

Dagegen weist die Tatsache, daß diese negative Welle sich um so früher und deutlicher ausprägt, je näher an der Herzbasis das Kardiogramm abgenommen wurde (s. Tafel, Kurve 4—8) auf eine örtliche Lageveränderung hin. Mit der Systole beginnt die Umformung des Herzens im Sinne der Ludwig'schen Theorie (11). Aus dem diastolisch schlaffen Herzen formt sich straff und fest der Ventrikel, die elliptische Herzbasis rundet sich, die Herzspitze hebt sich. Da der Ruhepunkt des Herzens bei der Herzbewegung etwas unterhalb der Vorhofsgrenze an Stelle der Aortenknorpel gelegen ist (Keith), wird bei Hebung der Herzspitze die Kammerbasis hebelartig nach hinten zurückweichen. Zugleich muß sie durch die Rotation des Herzens mit der Drehung von links hinten nach rechts vorn gegen den Defekt zu vermehrt andrängen. So entspricht der Senkung auf Kurve 8 eine Erhebung auf Kurve 9. Die Welle der Anspannungszeit ist also weniger der Ausdruck der Druckverhältnisse im Innern des Herzens als der systolischen Form- und Lageveränderung des Herzens.

Mit der Austreibung des Blutes aus den Kammern machen sich diese Momente noch vermehrt geltend. Die Herzspitze hebt sich und nähert sich der Senkrechten auf der Mitte der Kammerbasis. Die Brustwand wird dadurch vorgewölbt. Das Kardiogramm muß ansteigen.

Die Austreibung der arteriellen Blutmenge prägt sich im Kardiogramm früher aus als im Carotispuls. Diese pulsatorische Verspätung an der Carotis beträgt hier 0,02 Sek. (Weitz 0,03 Sek.). Heß hat aus dieser Zeitdifferenz die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Pulswelle berechnet (4—7 m in der Sek.).

Daß es nicht eigentlich die Spitze des Herzens, sondern der Ventrikelteil oberhalb der Herzspitze ist, der den Herzstoß liefert (Braun (1)), zeigt bei gleicher Technik die beträchtlich größere Erhebung der von der Stelle des Herzstoßes aufgenommenen Kurven gegenüber dem an der anatomischen Herzspitze gezeichneten Kardiogramm (s. Tafel, Kurve 4—6).

Die systolische Umformung des Herzquerschnitts aus der elliptischen in die mehr runde Form wölbt auch die Vorderfläche

der Herzbasis vermehrt vor: so zeigt die hier gewonnene Kurve 8 die Formveränderung in einer niederen systolischen Welle. Dazu kommt die Andrängung des Herzens gegen die vordere Brustwand durch die vorbeiflutende Pulswelle der Aorta descendens (Heß (6)).

Dagegen zeigt das vom Defekt, also mehr seitlich aufgenommene Basiskardiogramm einen Absturz, der zunächst langsam, dann nach 0,05 Sek. jäh vor sich geht. Der anfängliche langsame Abfall ist auf die Interferenz einer kleinen positiven und einer überwiegend negativen Welle zurückzuführen. Die positive Erhebung entsteht zum Teil, besonders im hinteren Abschnitt der Seitenfläche durch die erwähnte Rundung, zum Teil durch die schon in der Anspannungszeit sich geltend machende Rotation um die Längsachse. Später überwiegt dann an diesem Herzabschnitt die Volumenverminderung durch Austreibung des Blutes. Das Kardiogramm fällt steil ab.

Nach den Kurven von Frank und Heß (2) über die Herzbewegung geht nunmehr, etwa gleichzeitig mit dem Gipfelpunkt des zentralen Pulses, die Herzbasis wieder nach oben zurück; damit wird auch die Herzspitze aufwärts gezogen. Diese Bewegung der Herzspitze, sowie die Volumenverminderung führen zum Sinken der systolischen Welle an der Herzspitze.

In der zweiten Hälfte der Austreibungszeit zeigen die Herzstoßkurven eine Erhebung, die der zweiten systolischen Welle des Arterienpulses entspricht. A. Weber (19) nennt sie die Entleerungswelle des Kardiogramms entsprechend der Auffassung von O. Frank-Heß, die sie auf eine Interferenz zwischen Form- und Volumenveränderung zurückführen. An der Herzspitze (Kurve 4 u. 5) überwiegt die Formveränderung, die Welle ist deutlich ausgeprägt. An den der Herzbasis näheren Ventrikelteilen (Kurve 5 u. 6) herrscht die Volumensveränderung vor, die Welle ist niedriger. An der Herzbasis, besonders auf Kurve 9, zeigt sich die Volumenverminderung in dem tiefen Sinken der Kurve.

In der Systole prägt also neben dem Volumen des Herzens die Form- und Ortsveränderung das Kardiogramm. Die Größe des Herzinnendrucks spielt dabei keine wesentliche Rolle. Alle Umstände, die zur Rückstoßtheorie (Skoda), zur Dehnungstheorie (Aufrecht), zur Streckungstheorie (Kornitzer) geführt haben, machen sich wohl auch geltend. Wesentlich ist jedoch die systolische Formveränderung des Herzens.

Der Semilunarklappenschluß zeigt das Ende der Austreibungszeit an. Die frühere Unklarheit, an welcher Stelle

der Klappenschluß anzunehmen sei, ist durch die Feinheit der Apparatur entschieden worden, die die Zacken des Klappenschlusses gut erkennen läßt. Besonders im Venenpuls sind die Schwingungen des 2. Tones etwas nach dem tiefsten Punkt des systolischen Kollapses deutlich ausgeprägt. Heß (6) fand die Inzisur am Kardiogramm und am Carotispuls gleichzeitig und glaubt deshalb, daß die zentrale Blutsäule zu Beginn der Diastole sich als Ganzes in der Richtung des Herzens verschiebt. Ich fand jedoch die Klappenschlußzacke früher als die Carotisinzisur ausgeprägt und zwar um eine Zeitdifferenz (0,025 Sek.), die der pulsatorischen Verspätung der Carotis entspricht. Weitz (22) machte die gleiche Angabe. Die Heß'sche Anschauung gilt wohl nur dann, wenn der Carotispuls möglichst zentral abgenommen ist.

Nach dem Semilunarklappenschluß sind die A. V.-Klappen noch geschlossen. Das Venenblut staut sich vor dem gefüllten Vorhof an (V-Welle). Erst mit der Öffnung der Vorhofskammerklappen kann das Blut in die Ventrikel einströmen, die V.-Welle sinkt. Die Verschußzeit (Entspannungs- und Verharrungszeit) dauert also vom 2. Ton bis zum Gipfel der V.-Welle (hier 0,11 Sek., nach Weitz 0,12 Sek.). Heß nimmt die Öffnung der Vorhofsklappen vor dem Gipfel der V.-Welle an, da die venöse Blutsäule nicht als genaues Manometer betrachtet werden könne und die Venenwellen deshalb nicht der genaue Ausdruck der Vorhofwellen seien.

In der Verschußzeit geht das erschlaffende Herz in seine Ruhelage zurück. Das Kardiogramm der Herzspitze und des Ventrikels sinkt (s. Tafel, Kurve 4—7). An der Herzbasis (s. Kurve 8) steigt jedoch die Kurve.

Während an den Basiskardiogrammen von Heß ein Anstieg sich erst mit der allmählichen Füllung der Kammern zeigt, beginnt auf Kurve 8 die Erhebung noch in der Systole. Die Ursache hierfür ist in einer Ortsveränderung gegeben. Zwar sinkt gegen das Ende der Systole der Herzinnendruck, noch ehe der Klappenschluß erfolgt. Daraus darf jedoch nicht gefolgert werden, daß die Muskulatur erschlaffe und das Herzvolumen bereits zunehme, sondern der letzte Rest des Blutes wird nur mit geringerem Druck ausgetrieben als der erste (H. Straub). Die geringe Zunahme des Kammerolumens (s. H. Straub (15) S. 222) kurz vor dem Klappenschluß zeigt einen Rücktritt von so minimalen Blutmengen an, daß dadurch kein so hoher Anstieg wie hier zustande kommen kann. Das Volumen bleibt sich annähernd gleich. Die Herzbewegung jedoch geht weiter, die Herzbasis senkt sich bis zum Klappenschluß (s. Kurve Frank-Heß (2) S. 288). Das Herz lagert sich brust-

beinwärts und nach dem Defekt zu vermehrt an. Die hier abgenommenen Kurven steigen.

Die bisher besprochene Form des Basiskardiogramms ist also wesentlich durch die Änderung des Herzvolumens bestimmt. Außerdem ist die Form- und Lageveränderung des Herzens von Einfluß.

Kurz vor der Mitralklappenöffnung zeigt sich an den Ventrikelkurven (s. Tafel, 4—7) eine rasch ansteigende Welle, die der Entspannungswelle (A. Weber) entspricht.

Im Verlauf der Diastole steigen alle Kurven (4—9) entsprechend der Füllung der Herzkammern durch das einströmende Vorhofblut.

Eine Ergänzung der Herzstoßkurven ist Kurve 10, die vorwiegend durch das Tachogramm des im Defekt liegenden Herzteils bestimmt wird. Sie wurde nach annäherndem Abschluß des Defekts gezeichnet und mußte so einmal Volumsveränderungen des Herzens infolge Ein- oder Ausfluß von Blut wiedergeben, außerdem aber auch durch Ortsveränderungen des Herzens beeinflußt werden. Schob sich das Herz in den Defekt vor, mußte die Kurve steigen, und umgekehrt.

A. Weber zeichnete die Herzstoßkurve in ähnlicher Weise. In meinem Fall konnte durch den Brustwanddefekt ein größerer Teil des linken Herzens umfaßt werden. Die Kurve ist deshalb vorwiegend durch die Schnelligkeit der Volumänderung der linken Kammer bestimmt.

Mit der *Austreibungszeit* sinkt Kurve 10 rasch. Sie erreicht ihren tiefsten Punkt gleichzeitig mit dem Höhepunkt der systolischen Welle des Herzstroms. Die Geschwindigkeit des Blutaussflusses, die Volumverminderung, ist also zunächst sehr groß; wie beim Kammertachogramm von H. Straub ist das Maximum nach 0,05 Sek. erreicht. Dann verlangsamt sich die Ausflußgeschwindigkeit und die Kurve steigt. Sie erhebt sich über die Nulllinie, die nach der Straub'schen Auffassung durch den Punkt des Klappenschlusses gezogen gedacht wird. In diesem Moment besteht ja keinerlei Strömung, weder Ein- noch Ausfluß.

Bei der die Stromverlangsamung anzeigenden Erhebung wirkt auch eine Lageveränderung des Herzens mit, die den Inhalt der abgeschlossenen Höhlung vergrößert. Durch die Aufrichtung der Herzspitze wird die Herzbasis nach hinten bewegt, die Drehung des Herzens wölbt die mehr dorsal gelegenen Basisteile in den Defektraum vor: so steigt die Kurve. Im weiteren Verlauf der

Herzsystole verläuft die Kurve 10 annähernd horizon
Blutströmung prägt sich nicht mehr aus. Sie ist
H. Straub (15) jetzt sehr gering. Eine nennenswert
änderung des Herzens findet nicht mehr statt. Zwar
den Kurven von Frank-Heß (2) die Hebung der Herz
kurz vor den Klappenschluß an, dann beginnt sich die
zu senken, jedoch so wenig, daß die Kurve 10 nicht
wird. Eine Bewegung der Herzbasis ist nicht sichtbar.

Wie auf Kurve 8 findet sich auch auf Kurve 10 in
schlußzeit eine deutliche Erhebung, die mit der Öffnung
hofsklappen wieder sinkt. Ein Einströmen von Blut in
trikel gleich nach dem Aortenklappenschluß ist nicht anz
auch fehlte klinisch jeder Anhalt für die Annahme eines
fehlers. Da die Welle mit der Öffnung der Vorhofsklapp
nehme ich in unserem Fall eine Beeinflussung durch das
der Vorhöfe an. Die allmählich immer praller gefüllten
lasten auf der Herzbasis. Dem Herzen fehlt in unserem
Stütze, die der geschlossene Brustkorb gibt. Die Herzba
dem Drucke nach der Defektseite zu ausweichen. Strömt
mit der Klappenöffnung ein, so entfällt dieser Druck und di
veränderung gleicht sich aus.

Die diastolische Füllung des Herzens interferiert mit
Ortsveränderung, die Volumenzunahme erstreckt sich bis z
hofssystole; die Vorhofssystole läßt keine nennenswerte Ät
der Kurve 10 erkennen; wie ja auch die Vorhofssystole nur
mehr zur Füllung der Kammern beiträgt.

Zusammenfassung. Nach dem Vergleich der Kurv
verschiedenen Stellen des freiliegenden linken Ventrikels
die Veränderungen der Lage, der Form und des Volums des H
die verschiedenen Wellen des Kardiogramms, das dem klin
Tasteindruck entspricht. In den einzelnen Phasen der H
wegung überwiegt bald dieses, bald jenes Moment. Die im
der Herzkammern ablaufenden Druckschwankungen spielen da
keine erkennbare Rolle, wenn auch selbstverständlich der
an der systolischen Umformung des Herzens untrennbare
teil hat.

Literatur.

1. Braun, Über Herzbewegung und Herzstoß. Jena 1898. — 2. Fran
u. Heß, Über das Kardiogramm und den 1. Herzton. Kongr. f. inn. Med.
S. 286. — 3. v. Frey, Einige Bemerkungen über d. Herzstoß. Münch. med.

1. EKG.

2. CAROTIS

3. VENE.

4. HERZ-
SPITZE.

5. SPITZEN-
STOSS

6.

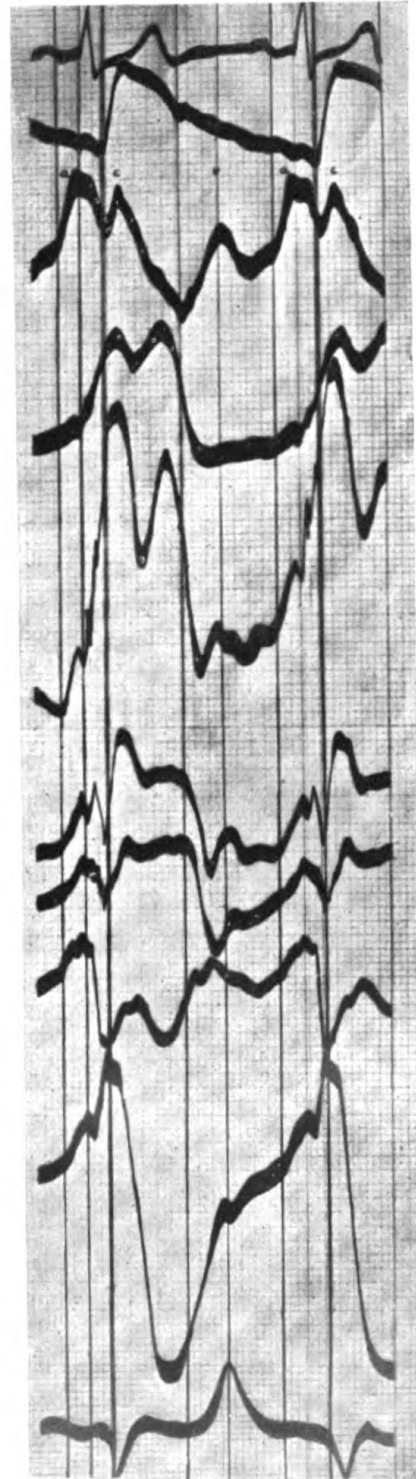
7.

8. HERZ-
BASIS.
außen

9.

innen

10. TACHO-
GR.



a b c d a b

- Ordinate: a) **Beginn der systolischen Herzbewegung** (Weitz)
 Beginn der Anspannungszeit.
 a-b = Anspannungswelle (A. Weber)
 b) **Aortenklappenöffnung** — Beginn der Austreibungszeit
 Aortenwelle des Kardiogramms (A. Weber)
 c) **Aortenklappenschluß.**
 d) **Mitralklappenöffnung.**
 c d Entspannungszeit (Verschluß-Verharrungszeit.)
 d) **aktive Vorhofkontraktion.**
 d a Vorhofswelle des Kardiogramms.

1893, Nr. 46. — 4. Heigl, August Wittmann's freigelegtes Herz. Deutsches Arch. f. klin. Med. 45, 1889. — 5. Heß, Über das Kardiogramm und den zentralen Puls des Menschen. Deutscher Kongreß f. innere Medizin 1911, p. 457. — 6. Heß u. Frank, Untersuchung der Bewegung des normalen und pathologischen Herzens mit dem Frank'schen Apparat. Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1915, 14. Bd., S. 359. — 7. Hoffmann, A., Lehrb. der funkt. Diagnostik u. Therapie der Erkrankungen des Herzens und der Gefäße. Wiesbaden 1920. — 8. Jagic u. Rothberger, Handbuch der allgem. Pathologie, Diagnostik u. Therapie d. Herz- u. Gefäßkrankheiten 1913, Bd. II, S. 35. — 9. Jahn, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 16, S. 200. — 10. Jaquet-Metzer, Kardiographische Untersuchungen an einem Fall mit Fissura sternii. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1906, Bd. 70, S. 54. — 11. Ludwig, Lehrbuch der Physiologie 1861. S. 85. — Maximowitsch, Klin. Untersuchungen über die graph. Darstellung des Herzstoßes. Deutsches Arch. f. klin. Med. 49, S. 394. — 13. Penzoldt, Untersuchungen usw. Deutsches Arch. f. klin. Med. 24, S. 512. — 14. Romberg, Über die Bewegung des Herzens. Berliner klin. Wochenschr. 1893, Nr. 12, S. 273. — 15. Straub, H. Das Tachogramm der Herzkammerbasis. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1916, Bd. 118, S. 214. — 16. Ders., Der Druckablauf in den Herzhöhlen. Arch. d. ges. Phys. 1911, Bd. 143, p. 68. — 17. Ders., Vorhofspuls u. Venenpuls beim Menschen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1919, Bd. 130. — 18. Weber, A., Herzspitzenstoß bei Gesunden und Kranken. Med. Klinik 1920, Nr. 19. Gießner med. Gesellsch. 11. II. 20. — 19. Ders., Über das Kardiogramm. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1920, Bd. 21, H. 2. — 20. Weitz, Das Elektrokardiogramm in seiner Beziehung z. Spitzenstoß und Carotispuls. Deutsches Arch. f. klin. Med. 125, p. 207. — 21. Ders., Über das Kardiogramm am gesunden Herzen mit dem Frank'schen Apparat. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1917, Bd. 124, S. 134. — 22. Wenckebach, Die Herzunregelmäßigkeiten 1914. — 23. v. Ziemssen-Maximowitsch, Studien über die Bewegungsvorgänge am menschl. Herzen. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 45. — 24. v. Ziemssen-Ter Gregorianz, Studien über die normalen Bewegungsvorgänge am menschl. Herzen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 30

Aus der II. medizinischen Universitätsklinik in Budapest.
(Direktor: o. ö. Prof. Dr. Ernst Jendrassik.)

Die Atropinreaktion des Pylorus.

Von

Dr. Erwin Ötvös,

Assistent der Klinik,
Leiter des Röntgenlaboratoriums.

Die Entleerungszeit des Magens wird durch den Magentonus (Peristole), durch den Zustand des Pylorus und durch die Peristaltik geregelt. Die Änderung der Entleerungszeit, insbesondere die Verlängerung derselben bildet in der Diagnostik der Magen- und Duodenalkrankheiten einen wertvollen Wegweiser. Zur Prüfung ist die Baryum-Rieder-Mahlzeit am zweckmäßigsten, welche der gesunde Magen in 4 Stunden vollkommen erledigt. Im Falle einer Pylorusstenose vollzieht sich die Entleerung langsamer, falls die Stenose nicht durch die erhöhte Peristaltik kompensiert wird.

Die Ursache der Pylorusstenose kann organisch (Tumor, Narbe usw.) oder funktionell (Pylorospasmus) sein. Wir können die organische Stenose auf direktem oder indirektem Wege nachweisen, und zwar sehen wir entweder die den Füllungsdefekt verursachende Geschwulst bzw. tasten wir die auf dem Pylorus sitzende Narbe, oder wir schließen das Vorhandensein des Spasmus aus. Das Ausschließen des Pylorospasmus ist gewöhnlich schwierig, wir sind eher imstande das Vorhandensein eines solchen zu erkennen.

Man wird dann von Pylorospasmus sprechen, wenn der bedeutende Vierstundenrest durch krampflösende Arzneimittel verschwindet. Unter diesen Mitteln sind Papaverin und Atropin am meisten in Gebrauch. Die Wirksamkeit und der diagnostische Wert dieser beiden Mittel wird verschieden beurteilt.

Das Papaverin löst den Krampf sämtlicher glatten Muskeln, so auch den des Sphincter pylori. Das Mittel wurde nach Pal's Untersuchung von Holzknecht und Sgalitzer in die Röntgen-

diagnostik eingeführt. Es wird von den meisten Autoren gelobt. Nach Gebrauch von 0,08 g verschwindet der Pylorospasmus und so auch der Vierstundenrest, ohne daß die Peristaltik und der Tonus auffallend nachlassen würden. Wir benutzen es an unserer Klinik mit Erfolg.

Nach Ansicht der Pharmakologen schwindet nicht nur unter Papaverinwirkung, sondern auch durch Anwendung von Atropin der Pyloruskrampf infolge Lähmung der Vagusendigungen. Über den diagnostischen Wert der den Pyloruskrampf lösenden Wirkung des Atropins sind die Meinungen verschieden. Stierlin faßt diese folgendermaßen zusammen: „in einigen Fällen wirkte das Atropin in den meisten nicht, oder nicht deutlich genug auf den Spasmus“.

Der heutige Standpunkt (der sich sozusagen in das allgemeine ärztliche Denken eingepreßt hat) ist, daß das Atropin und Papaverin zwar verschieden wirken, vom Standpunkte des Endresultates aber besteht zwischen den beiden Mitteln nur ein gradueller Unterschied: Papaverin ist brauchbarer und zuverlässiger als Atropin.

Meine Beobachtungen jedoch bestätigen dies nicht. Im Gegenteil: ich finde, daß das Atropinum sulf. in der üblichen ($\frac{1}{2}$ —1 mg), oder leicht toxischen Menge verabreicht, den Pylorospasmus nicht vermindert und — was am bemerkenswertesten ist — es verursacht unter gewissen pathologischen Zuständen selbst Pylorospasmus. Diese spasmodogene Wirkung des Atropins auf den menschlichen Pylorus steht grundsätzlich im Gegensatze zu unserem heutigen Wissen und, soweit ich es feststellen konnte, ist dies in der Literatur nirgends betont.

Laut v. Tabora's klinischen Beobachtungen wird die den Pyloruskrampf stillende Wirkung des Atropins auch von den neueren Autoren erwähnt, sogar gerühmt. Verhältnismäßig wird diese Frage nur von wenigen streng beurteilt (Lehmann, Zweig). Einige Kliniker (Strauß, Michaud) wollen die Wirkung durch Erhöhung der Gabe befördern. Aus den Untersuchungen von Magnus, Hagen usw. mit überlebenden tierischen Organen kann man aber folgern, daß einem lebenden Organismus gegebene Atropinmenge nicht einmal so hoch gewählt werden kann, daß davon der Krampf gelöst würde, weil die lähmende Dosis zugleich eine tödliche ist. Die entgegengesetzten Resultate will Le Heux dadurch klarstellen, daß er mit mittlerer Atropingabe Erregung des überlebenden cholinfreien Darmes des Meerschweinchens und Kaninchens hervorruft. Ebenso spricht für die erregende Wirkung des Atropins

die Beobachtung von Eisler und Lenk. Sie haben nämlich durch 0,001 g Atropinum sulf. an der großen Kurvatur des Magens der lebenden Katze eine $2\frac{1}{2}$ Stunden dauernde Einziehung gesehen. Möglich, daß auch die Beobachtung von Massini dahin gehört, der im Falle einer spastischen Obstipation, durch Atropin die Verlängerung der Austreibungszeit des Magens gesehen hat, ohne daß sich die Zahl und Tiefe der Peristaltik geändert hätte. Aus seinem Berichte ist es nicht ersichtlich, ob der Magen in diesem Falle gesund, oder krank war. Diese kurze Notiz von Massini ist vielleicht die einzige in der Literatur, aus welcher man auf die Reizwirkung des Atropins auf den menschlichen Sphincter pylori folgern könnte. Wenn wir also das Resultat der Tierversuche mit dem Gedankengange der Kliniker vergleichen, wird ersichtlich, daß während die letzteren das Atropin als Lähmungsmittel benutzen, sprechen die Tierversuche für die erregende Eigenschaft des Mittels. Man darf aus Tierversuchen keine auf den Menschen weitgehend gültige Regeln aufstellen. Wir müssen vielmehr die Atropinwirkung auf den Menschen davon abgesondert studieren, und zwar am exaktesten durch Röntgenstrahlen.

Versuchanordnung: in Kenntnis des Probefrühstückresultates wurde die übliche Baryum-Rieder-Mahlzeit verabreicht. Vor dem Schirm wurde der Tonus (Peristole), Lage und Peristaltik des Magens, die Füllung des Duodenums festgestellt, nach 4 Stunden beobachteten wir den Grad der Magenentleerung und nach 24 bzw. 48 Stunden die Darmmotilität. Nach 4—6 Tagen überzeugten wir uns ob der Kontrastbrei aus dem Verdauungstrakte vollkommen entleert wurde. Wenn das der Fall war, dann haben wir eine zweite Röntgenuntersuchung vorgenommen und zwar unter Atropinwirkung; dabei haben wir besonderen Wert darauf gelegt eine wirksame Dosis zu geben. Zu diesem Zwecke injizierten wir bei der Versuchsperson subkutan 0,001 g Atropinum sulfur., welche Menge wir eventuell soweit erhöhten (0,0015 g), bis wenigstens das eine oder andere von den bekannten Atropinsymptomen (Tachykardie, Mydriasis, Trockenheit des Rachens, Schwindel) festzustellen wären. Mehr als 0,002 g von dem Mittel war nur einmal nötig (Vagotoniker). Wenn die genannten Erscheinungen vorhanden waren, wurde neuerlich die Baryum-Rieder-Mahlzeit gegeben. Der Gang der Untersuchung war der vorigen vollkommen gleich. Vom gefüllten Magen und vom etwa vorhandenen Vierstundenrest wurde in vielen Fällen Schirmpause verfertigt. Die Fälle, in welchen nach 4 Stunden nur Sediment vorhanden war, reihte ich zu den negativen; jene Fälle, in welchen deutlicher ($\frac{1}{4}$ — $\frac{3}{4}$) Vierstundenrest zum Vorschein kam, zu den positiven.

Auf diese Weise wurden 56 Personen untersucht. In 29 Fällen fand ich im atropinbehandelten Magen bedeutenden Vierstundenrest.

In diesen war die Entleerungszeit ohne Medikament normal. Unter diesen 29 positiven Fällen befinden sich: kallöses Geschwür der kleinen Kurvatur, perforiertes Geschwür der hinteren Magenwand, kallöses Duodenalgeschwür, vorangegangene Gastroenteroanastomose, Gastropiose, Atonie, Colitis. Unter den 27 negativen Fällen sind: gesunde Personen, Neurasthenie, einfache Hyperacidität, Gastritis chron., Gastropiose, Atonie, Pericholecystitis adhaesiva, Cc. vesicae felleae, Tabes. Von den 56 Fällen kamen neun zur Operation mit Ulcus duodeni, Cholecystitis, Cc. vesicae felleae.¹⁾

Bei diesen Untersuchungen wiederholte es sich, von einigen Ausnahmen abgesehen, regelmäßig, daß die einmalige subkutane Einverleibung einer mittleren Gabe von Atropin die Austreibungszeit des normalen Magens nicht verlängert und in den pathologischen Fällen den ev. vorhandenen Pylorospasmus nicht löst. Im Gegenteil bei gewissen organischen Magen- und Duodenalkrankheiten, so in zahlreichen Fällen von kallösen Pylorus- und Duodenalgeschwüren, wurde eine ausgesprochene Retention durch das Mittel auch dann verursacht, wenn ohne Mittel die Entleerung normal oder gesteigert war. Es scheint, daß der Atropinmagenrest von mehreren Faktoren abhängig ist. In erster Linie hängt er von der Ausbreitung und Lokalisation der Erkrankung ab. Je näher zum Pylorus und je tiefgreifender die Läsion ist, um so sicherer finden wir mehr oder weniger Atropinrest vor. Übrigens steht das Vorhandensein und die Größe des Restes nicht im Verhältnis zu den übrigen Atropinsymptomen. Es kann jemand bedeutenden Atropinrest haben und z. B. außer Trockenheit des Rachens oder mäßiger Tachykardie keine anderen toxischen Symptome aufweisen. Besonders gilt aber das Gegenteil: trotz ausgesprochenen toxischen Symptomen kann sich die Entleerung ungestört vollziehen. Ob eine Atropinkur oder das einmal per os gegebene Mittel zu ähnlichem Resultate führt, darüber fehlt mir die Erfahrung.

Diesmal will ich also ohne weitgehende Folgerung nur die Tatsache behaupten, daß das Atropin im allgemeinen im Magen Retention verursachen kann. Warum verursacht es aber nur im Falle der organischen Erkrankung eine Retention, und warum ist es auf den gesunden Magen, mit normalem Tonus und Peristaltik, wirkungslos? Womit kann man dies erklären?

1) Die Zahl der untersuchten Fälle ist in den vergangenen 1 $\frac{1}{2}$ Jahren auf 156 gestiegen.

Behufs Klärung der Frage müssen wir entscheiden, ob der Atropinrest das Resultat einer Lähmung oder Reizung ist; also ob die Peristaltik aufhört, oder der Pylorus enger wird. Wenn ich meine Fälle übersehe, so finde ich die Ursache des Vierstundenrestes, kurz gesagt, im Pylorospasmus. In den meisten Fällen blieb die Peristaltik auf Atropin unverändert, seltener wurde sie seicht, ausgenommen die Fälle von organischer Pylorusstenose. In den wenigen Fällen, wo eine seichte Peristaltik beobachtet wurde, war oft wieder die Zahl der Wellen vermehrt. Ein mäßiges Nachlassen der Peristaltik kann aber den Vierstundenrest um so weniger verursachen, als z. B. im ptotischen und atonischen Magen, bei fast fehlender Peristaltik, normale Austreibungszeit vorkommen kann.

Wenn demnach die Peristaltik unter Atropinwirkung gut funktioniert, wie wir das in den meisten Fällen feststellen konnten, kann die Ursache des Vierstundenrestes — einen guten Tonus des Magens vorausgesetzt — nur im Pylorus und zwar in dessen Schließung zu suchen sein. Es ist kaum anzunehmen, daß die Pylorussperre von der Lähmung des mangelhaft entwickelten Dilator pylori zustande käme, weil dadurch kein so anhaltender (in einem Falle 24stündiger) Rest entstehen könnte. Außerdem haben wir beobachtet, daß in stark positiven Fällen der Bulbus duodeni nicht einmal durch kräftigen Druck auf den Magen gefüllt werden konnte.

Ich erachte es für wichtig diese scheinbar regelwidrige Wirkung des Atropins bekannt zu geben. Wie sehr der veränderte Zustand der Organe die Arzneiwirkung ändern kann, das wird durch die moderne pharmakologische Forschung wiederholt bewiesen. Daß wir in gewissen pathologischen Zuständen des Magens eine unerwartete Wirkung sehen, das ist auch vom theoretischen Gesichtspunkte interessant und zwingt uns diese paradoxe Erscheinung näher zu prüfen.

Die Erklärung stößt auf große Schwierigkeiten, da die Physiologie des vegetativen Nervensystems nicht vollständig erforscht ist, unsere Kenntnisse über die Atropinwirkung in vielen Punkten lückenhaft sind, und auch die Resultate der Tierversuche nicht übereinstimmen. Es ist demnach einleuchtend, daß die durch Atropin verursachte Pylorussperre verschiedentlich erklärt werden kann. Es wäre am einfachsten, eine Vagusreizung anzunehmen, aber gegen diese Auffassung spricht der Umstand, daß wir im Falle einer positiven Reaktion niemals Symptome der Vagusreizung (Miose, Bradykardie, Speichelfluß) vorfanden und daß nach Klee's Untersuchung der Vagus auf den Pylorusschluß keinen bedeutenden Einfluß hat.

Wir gehen von dem Standpunkte aus, daß das Atropin bei Tierversuchen die Vagusendigungen lähmt und den Auerbach'schen Plexus, welcher das automatische Spiel der Magenbewegungen regelt, erregt (H. H. Meyer). In den von mir untersuchten Fällen bestand diese Vaguslähmung in einer nur manchmal beobachteten Tonusverminderung und seichter gewordenen Peristaltik. Eine Eröffnung des geschlossenen Pylorus durch Atropin haben wir niemals, das Aufhören der Peristaltik sehr selten beobachtet. Diese letztere Erscheinung kam bei atropinüberempfindlichen Magen, meistens bei hochgradiger Gastropiose und Atonie vor. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle blieb die Peristaltik auf Atropin rege und wurde sogar gesteigert. Aus der peristaltikerregenden Wirkung des Atropins können wir annehmen, daß zwischen dem Atropinismus des Pylorus und der Erregung der Auerbach'schen Ganglienzellen ein inniger Zusammenhang besteht. Mit anderen Worten: die Erklärung der Atropinreaktion ist in der Erregung der Auerbach'schen Ganglienzellen zu suchen.

Aus den Untersuchungen von Klee u. a. wissen wir, daß die Peristaltik des Magens auch ohne die regelnde Tätigkeit des Vagus und Sympathicus, bloß durch die Erregung des Auerbach'schen Plexus automatisch weiterspielt, welcher letzterer den kurzen und langen Reflexen unterstellt ist. Nach Forbel beginnt die Magenperistaltik durch gewisse differenzierte muskulöse Segmentschlingen so, daß an der großen Krümmung eine der Segmentschlinge entsprechende, dauernde Einziehung zustande kommt. Das ist die stehende Welle, aus welcher eine sich fortsetzende Welle entspringt. Solche ruhende Welle entsteht nicht nur durch den physiologischen Reiz. Auch jene Einziehung der großen Krümmung kann vielleicht als eine derartige stehende Welle aufgefaßt werden, welche reflektorisch durch das an der kleinen Krümmung sitzende Geschwür, durch die Erkrankung des Duodenums, der Gallenblase oder anderer Bauchorgane entsteht. — Es ist anzunehmen, daß diese spastische Einziehung von der unmittelbaren, oder reflektorischen Erregung der dahingehörenden Auerbach'schen Ganglienzellen herührt. Wenn nun z. B. ein Geschwür nicht auf der kleinen Krümmung, sondern in der Nähe des muskulösen Pylorusringes vorhanden ist, oder mit anderen Worten: wenn die zum Reflexbogen des Sphincter pylori gehörende Ganglienzellengruppe erregt wird, ist das Resultat eine Schließung des Pylorus. Diese pylorischen Ganglienzellen kommen ebenfalls unmittelbar, oder reflektorisch (z. B. durch Geschwür an der kleinen Krümmung) in Erregung. —

Die Ursache der unmittelbaren Erregung kann im Mageninhalt (Salzsäure) oder im Blute, bzw. im Gewebssaft (Morphin, Pilocarpin, Cholin usw.) sein.

Wenn diese, in der Nähe des Pylorus sitzenden, Ganglienzellen — entweder durch den Reiz des Magensaftes oder auf reflektorischem Wege, d. h. ohne künstliche Einwirkung in Erregung kommen, dann haben wir es mit dem spontanen Pylorospasmus zu tun. Wenn nun der Reiz des Mageninhaltes nicht stark genug ist, so sind wir imstande die Erregung der Ganglienzellen durch Atropin mit Erfolg zu erhöhen.

Die Frage, warum das Atropin den durch Morphin verursachten Pyloruskrampf löst, steht noch zu beantworten. Es ist wahrscheinlich, daß die Ursache dessen auch nicht in der Lähmung der parasymphathischen Nervenendigungen zu suchen ist. Es liegt die Vermutung nahe, daß das Atropin auf das Morphin und Pilocarpin selbst, durch (chemischen?) Antagonismus derart wirkt, wie sich dies Le Heux bezüglich des Cholins vorstellt. Es ist also ein großer Unterschied zwischen der Atropinwirkung beim künstlichen und zwischen der beim spontanen Pylorospasmus. So haben wir auch die Klärung des scheinbaren Widerspruches, daß nach einer Untersuchung von Holz-knecht (mit Olbert ausgeführten) das Atropin den durch Morphin verursachten Pyloruskrampf löste, nach einer anderen Untersuchung von Holz-knecht (mit Sgalitzer ausgeführten) war das Mittel auf den spontanen Pylorospasmus wirkungslos. Bergmann sah die krampf lösende Wirkung des Atropins bei dem durch Pilocarpin ausgelösten Pylorospasmus.

Die Erklärung der Atropinreaktion ist also meiner Ansicht nach folgende: die um den Pylorus sitzenden Ganglienzellen des Magens oder Duodenums kommen aus irgendeiner Ursache (z. B. kallöses Geschwür) in Erregung. Dieselben Ganglienzellen werden gleichzeitig durch Atropin noch mehr erregt. Das Resultat dieser beiden Komponenten ist, daß sich die Muskulatur des zu den Ganglienzellen gehörenden Seg-mentes — also der Sphincter pylori — zusammenzieht. Die durch Atropin gesteigerte Erregung der pylorusfernen Ganglienzellen kann durch Irradiation auf die pylorusnahen Ganglienzellen übergehen. Die Wirkung ist dann ebenfalls ein Pylorospasmus.

Nach all dem wird es begreiflich warum das Atropin auf den gesunden Magen wirkungslos bleibt. Hier ist nämlich jeder Teil

des Anerbach'schen Plexus gleichmäßig geschützt und wird vom Atropin auch gleichmäßig erregt, das Atropin findet also sozusagen keinen „Angriffspunkt“. Auch in solchem Falle kann mit stärkeren toxischen Gaben eine Retention ausgelöst werden, die nicht mehr allein durch den Pylorusschluß, sondern durch Erlahmung der Peristaltik verursacht wird. Das beweisen auch die jüngst mitgeteilten Tierversuche von Klee.

Trotzdem die positiv oder negativ ausgefallene Reaktion gewisse Folgerungen zuläßt, erachte ich es noch nicht für zeitgemäß diagnostische Richtlinien aufzustellen, dazu ist die Zahl der operierten Kranken zu gering. Das Resultat der bisherigen Untersuchungen ist in dieser Richtung aussichtsvoll.

Literatur.

v. Bergmann, Münchener med. Wochenschr. Nr. 44, 1913. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 51, 1913. Kraus-Brugsch Spez. Path. u. Ther. inn. Krankheiten, Lief. 35—36, 1914. — v. Bergmann u. Katsch, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 27, 1913. — Eisler u. Lenk, Münchener med. Wochenschr. Nr. 37, 1913. — Hagen, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 86, 1906. — Le Heux, Pflüger's Arch. Bd. 179, 1920. — Holzknécht u. Sgalitzer, Münchener med. Wochenschr. Nr. 36, 1913. — Klee, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 128, 129, 1919, Bd. 133, 1920. — Magnus, Verhandl. d. deutschen Kongr. f. inn. Med. 29, 1912. — Massini, Verhandlungen des deutschen Kongr. f. inn. Med. 29, 1912. — Meyer, Die exp. Pharm. III. Aufl., 1918. — Olbert-Holzknécht, Verhandl. d. deutschen Kongr. f. inn. Med. 28, 1911. — Pal, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 6, 1920. — Stierlin, Klin. Röntgendiagnose des Verdauungskanal 1916. Szerb-Révész, Fortschr. auf dem Geb. der Röntgenstrahlen Bd. 27, Nr. 2. — v. Tabora, Münchener med. Wochenschr. Nr. 38, 1908. — Zweig, Erg. der inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 13, 1914.

Aus der medicin. Klinik zu Gießen (Prof. Voit).

Beiträge zur Kenntnis des intermediären Kohlehydratstoffwechsels beim Menschen.

III. Mitteilung.

Untersuchungen über das Vorkommen von Glukuronsäuren im menschlichen Blute.

Von

Prof. Dr. Wilh. Stepp und Dr. Ernst Diebschlag.

Zum Nachweis der Glukuronsäuren dient neben der Phloroglucin- und Orcinprobe die vor einiger Zeit von B. Tollens angegebene Naphthoresorcinreaktion. Während die beiden erstgenannten Proben neben Glukuronsäuren auch Pentosen anzeigen, reagiert das Naphthoresorcin mit diesen nicht. So ist man berechtigt, in Fällen, wo alle drei Proben positiv ausfallen, das Vorhandensein von Glukuronsäuren anzunehmen.

Vor kurzem hat Stepp¹⁾ über Untersuchungen am menschlichen Blute mit Hilfe der drei Reaktionen berichtet. Es hatte sich dabei der merkwürdige Befund ergeben, daß die Stärke der Reaktionen bei den untersuchten Diabetikern beträchtlich wechselte, und man mußte sich die Frage vorlegen, ob man berechtigt sei, hieraus auf einen verschiedenen Gehalt des Diabetikerblutes an Glukuronsäuren zu schließen. Mit den Feststellungen Stepp's²⁾ über den Restkohlenstoff des Blutes bei gewissen Diabetikern hätte sich eine solche Anschauung gut vertragen.

Zur Beantwortung dieser Frage haben wir unsere Untersuchungen an einem größeren Material (33 Fälle) von Diabetikern, Nierenkranken und Gesunden fortgesetzt. Vor allem galt es, stets gleiche Blutmengen zum Vergleich zu bringen. Wir rechneten uns aus, welche Mengen das auf wenige ccm

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie 107 (1919) S. 264.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie 97 (1916) S. 213; ferner dieses Archiv 124 (1917) S. 177; s. auch Münchener med. Wochenschr. Jahrg. 1919, Nr. 28.

eingengten Blutfiltrats¹⁾ 1 ccm Blut entsprach, maßen sie ab und brachten das Ganze auf ein bestimmtes Volumen, in dem nun stets die Reaktionen mit genau gleich großen Mengen der Reagenzien durchgeführt wurden. In den Fällen, wo sich die jeweilige Filtratmenge mit den gewöhnlichen Pipetten nicht ohne weiteres abmessen ließen (z. B. die tausendstel ccm), wurden Verdünnungen hergestellt und damit diese Schwierigkeiten überwunden.

Die Orcinprobe wurde in der Modifikation von Bial angestellt,²⁾ die Naphthoresorcinprobe zuerst mit einer 1%igen alkoholischen Naphthoresorcinlösung in der von B. Tollens angegebenen Weise; später, als wir sahen, daß man auch im blinden Versuch schon eine Spur Rotfärbung bekommt (nach Neuberg durch Bildung von Glyoxylsäure aus dem Alkohol³⁾), nahmen wir das Naphthoresorcin in Substanz in abgewogenen Mengen von wenigen Milligrammen. Freilich erhielt man auch jetzt noch eine Spur Eigenreaktion, aber sie war doch wesentlich geringer als bei Verwendung der alkoholischen Lösung. Die Möglichkeit, bei fortschreitenden Verdünnungen zu einem Grenzwert zu gelangen, beidem die Reaktion eben verschwindet, ergab sich leider nicht.

Als Ergebnis unserer Untersuchungen konnten wir feststellen, daß auch unter genauester Berücksichtigung der Konzentrationsverhältnisse die Reaktionen in ihrer Stärke bei den einzelnen Fällen recht verschieden ausfielen. Die stärksten Reaktionen boten das Blut eines Diabetikers im Coma und das eines Nierenkranken im Stadium der Niereninsuffizienz. Sehr stark war auch die Reaktion im Blute von Gesunden, sehr viel schwächer dagegen bei den meisten übrigen Diabetikern und Nierenkranken.⁴⁾

Mit diesen Feststellungen fand die schon früher geäußerte Vermutung,⁵⁾ daß bei gewissen Fällen von Diabetes die Naphthoresorcinprobe schwächer ausfällt als bei Gesunden, ihre volle Bestätigung.

Es fragte sich nun, ob es angesichts der Ergebnisse, zu denen

1) Das Blut war nach der Fällung mit Phosphorwolframsäure auf $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{10}$ des ursprüngl. Volums eingengt; näheres s. Zeitschr. f. physiol. Chemie 107 (1919) S. 264.

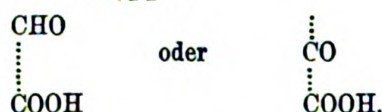
2) Hofmeister's Beiträge 2 (1902) S. 528.

3) C. Neuberg, „Der Harn . . .“, Berlin, Springer 1911, Bd. I, S. 434—436; s. ferner S. 449.

4) Die hier untersuchten Nierenkranken waren ausschließlich Fälle mit benigner Nierensklerose.

5) l. c., Zeitschr. f. physiol. Chemie 107 (1919) S. 264.

Neuberg¹⁾ beim weiteren Studium der Naphthoresorcinreaktion kam, erlaubt sei, bei den Fällen mit schwächerer Reaktion auch einen geringeren Gehalt an Glukuronsäuren anzunehmen. Nach Neuberg wird die Naphthoresorcinprobe durch eine ganze Reihe von Faktoren sowohl im fördernden wie im hemmenden Sinne beeinflusst. So kann bei unzweifelhafter Anwesenheit von Glukuronsäuren die Probe nur schwach oder gar negativ ausfallen infolge Gegenwart anderer Substanzen, die Naphthoresorcin binden, ohne mit ihm in typische Reaktion zu treten; derartige Substanzen kennt man in großer Zahl. Auf der anderen Seite reagiert eine ganze Reihe von anderen Verbindungen mit Naphthoresorcin unter Farbstoffbildung; nach Mandel und Neuberg²⁾ sind es Körper mit der Gruppe:



Diese Verhältnisse muß man sich bei Beurteilung der Naphthoresorcinprobe immer vor Augen halten. Von Wichtigkeit für unsere Diabetesfälle ist, daß der Traubenzucker mit Naphthoresorcin reagiert, ohne eine Farbenreaktion mit ihm zu geben. So könnte durch die diabetische Hyperglykämie ein geringerer Glukuronsäuregehalt vorgetäuscht werden. Wir haben zur Entscheidung dieser Frage den folgenden Versuch angestellt. Zu einem Blutextrakt von bekanntem Zuckergehalt, das eine deutliche Naphthoresorcinprobe gab, fügten wir eine bestimmte Menge Traubenzucker hinzu und sahen nach, ob die nun angestellte Reaktion schwächer ausfiel. Dabei zeigte sich nun, daß zwar die Färbung des Äthers anfangs schwächer war, daß aber die zunächst zwischen der wässrigen und Ätherschicht sichtbare pulverförmige Trübung nach kurzer Zeit im Äther mit prachtvoller Lilafärbung und Fluoreszenz in Lösung ging. Von einer Abschwächung der Reaktion konnte also nicht die Rede sein. Wir dürfen sagen, daß unter den Bedingungen unseres Arbeitens — genügend großer Überschuß des Naphthoresorcins — der höhere Zuckergehalt des Diabetikerblutes die Reaktion nicht stört.

Da wir überdies keinen strengen Parallelismus zwischen dem Gehalte des Blutes an Acetonkörpern und der Stärke der Naphtho-

1) l. c., Neuberg, Der Harn . . .

2) Biochem. Zeitschr. 13 (1908) S. 148.

resorcinprobe feststellen konnten,¹⁾ glauben wir annehmen zu dürfen, daß in der Tat der verschiedene Ausfall der qualitativen Proben auf Glukuronsäuren einen verchiedenen Gehalt des Blutes an diesen Körpern anzeigt.

Allerdings darf man nicht vergessen, daß dieses grobe Verfahren der Abschätzung uns nicht den Grad von Sicherheit gibt, wie ein gutes quantitatives Verfahren. Ein solches besitzen wir leider zurzeit noch nicht.

1) Die Acetessigsäure gehört zu den Körpern, die mit Naphthoresorcin, allerdings nicht in typischer Weise reagieren (vgl. C. Tollens u. J. Stern, Zeitschr. f. physiol. Chemie **64** (1910) S. 40).

Aus der med. Klinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. A. Schittenhelm).

Chinidin zur Bekämpfung der absoluten Herzunregelmäßigkeit (Vorhofflimmern).

Von

Prof. Walter Frey.

Ich berichte über 50 behandelte Fälle. Bei der Unsicherheit, welche über die Bedeutung des Vorhofflimmerns für die Zirkulation zurzeit noch herrscht, und dem immer noch fraglichen Wert der Chinidinpräparate zur Bekämpfung der Arrhythmie hielt ich es für richtig, das vorliegende Material einer zusammenfassenden Bearbeitung zu unterziehen.

1. Bedeutung des Vorhofflimmerns für die Zirkulation.

Eyster und Swarthout untersuchten am Hund den Einfluß von Rhythmusstörungen auf den mechanischen Effekt der Herzaktion. Vorhofflattern und Vorhofflimmern vermindern in der Mehrzahl der Versuche das Minutenvolumen, maximal um 35 %; Flimmern ist besonders ungünstig für die Zirkulation.

Beim Menschen gibt es nun zahlreiche Fälle von Vorhofflimmern in gut kompensiertem Zustand, mit normal großen Herzen, ohne nachweisbare Zeichen von venöser Stauung, auch ohne stärkere Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit.

Ich erwähne einen 56jährigen Arbeiter mit arteriosklerotischer Schrumpfnieren (185 mg Rest-N, 0,62 Gefrierpunkt des Blutserums); das Herz zeigte erhebliche Hypertrophie beider Ventrikel, die Vorhöfe waren aber nicht erweitert, es fehlten jegliche Stauungserscheinungen. Ein 72jähriger Mann mit allgemeiner Arteriosklerose zeigt 2 Tage nach Vornahme einer Hernienoperation (Lokalanästhesie) einen total unregelmäßigen Puls, im Elektrokardiogramm Vorhofflimmern; der Mann hatte keinerlei Beschwerden von seiner Arrhythmie, keine Stauungsorgane, nur eine geringe Vergrößerung des linken Ventrikels, intakte Vorhöfe. Ein 69jähriger Mann kommt wegen eines Muskelrheumatismus in die Klinik, wo als Nebenbefund das Vorhandensein von Vorhofflimmern

festgestellt wird; Patient fühlt sich in keiner Weise herzkrank, die Vorhöfe sind nicht erweitert, es besteht keine Dekompensation, keine venöse Stauung. Ein 43 jähriger Werftarbeiter sucht wegen totaler Pulsirregularität seit einigen Jahren immer wieder die Klinik auf; wenn er infolge von vermehrter Arbeit oder durch Aufregung in seinem Beruf die Arrhythmie bekommt, so empfindet er, wie das Herz unruhig schlägt, fühlt sich auch müder als sonst, bei der objektiven Untersuchung erscheinen die Ventrikel aber nicht, die Vorhöfe nur wenig vergrößert, es fehlen alle Stauungserscheinungen. Schließlich erwähne ich eine 50 jährige Frau mit Nierentumor; sie fühlte sich keineswegs herzkrank, Herz und Zirkulationssystem waren normal; zwei Flimmeranfalle änderten an dem Befund nichts, Patientin verspürte nur ein geringes Unbehagen beim Einsetzen der Störung.

In etwa 10% der Fälle von Vorhofflimmern kann man damit rechnen, daß die Beeinträchtigung der Zirkulation durch die Arrhythmie gering ist.

Dem entsprechend sieht man bei plötzlichem Einsetzen von Vorhofflimmern oft auffallend wenig oder gar keine Störungen.

So trat bei einer 49 jährigen Kranken mit Mitralinsuffizienz in der Klinik, vielleicht auf die Gabe von Secale hin, Vorhofflimmern auf, hielt während 3 Tagen an, um dann spontan zu verschwinden. Das Körpergewicht bleibt vollkommen unverändert, die Pulsfrequenz steigt vorübergehend auf 90, hält sich aber sonst während der Zeit des Flimmerns zwischen 70 und 80; vor dem Flimmern wurde eine Frequenz von 70 Pulsen gemessen. Die Urinmengen zeigten keinerlei deutliche Verminderung. Ein anderes Mal wird die Patientin wieder mit total unregelmäßigem Puls in die Klinik verlegt, spontan kehrt die normale Schlagfolge zurück. Während des Flimmerns betrug die Tagesmenge Urin 1300, spezifisches Gewicht 1009; unter normaler Schlagfolge wurden 1700—1012, 1300—1016, 1100—1018 gemessen. Das Körpergewicht zeigte keinerlei Veränderung. Bei allen diesen Schwankungen fühlte die Patientin wohl die Änderung des Rhythmus, wurde davon aber wenig belästigt.

Bei vielen Kranken ist die Arrhythmie aber doch zum mindesten mit sehr lästigen, die Arbeitsfähigkeit erheblich beeinträchtigenden Sensationen verknüpft. Die Herztätigkeit pflegt nicht nur unregelmäßig, sondern häufig auch erheblich beschleunigt zu sein, und beides wird unangenehm empfunden. Nicht selten läßt sich die ungünstige Wirkung des Vorhofflimmerns auf die Zirkulation auch zahlenmäßig nachweisen.

Eine 63 jährige Frau ist mit Mitralinsuffizienz und Stenose, erheblich dekompensiert, mit Cyanose, Dyspnoe, Ödemen in der Klinik. Aus unbekannter Ursache stellt sich Vorhofflimmern ein. Die Pulsfrequenz steigt von 110 auf 125, das Körpergewicht nimmt von 38,4 während 3 Tagen auf 40,0 zu, die Urinmengen sind nicht exakt meßbar, das spezifische Gewicht steigt aber von 1007—1011 auf 1017—1027. Bei

einer anderen 34jährigen Frau mit Mitralfehler ist die Zunahme der Pulsfrequenz nach Einsetzen des Vorhofflimmerns nicht so beträchtlich (110 gegenüber 80—100 vor der Arrhythmie), das Körpergewicht steigt aber von 48,6 auf 49,9, 50,2, die Urinmengen fallen von 1550—1007 auf 850—1014, 450—1027, 600—1012. Patientin fühlt sich sehr beengt, ist dyspnoisch, blaß, cyanotisch, unruhig und beklagt sich über die rasche, unregelmäßige Herztätigkeit. Von großem Interesse sind die Mitteilungen von v. Bergmann, die Krankengeschichte einer 71jährigen Frau, bei der erhebliche Zeichen von Herzinsuffizienz nach Beseitigung der totalen Arrhythmie (Chinidin) verschwanden, Dyspnoe, Stauungsbronchitis zurückgingen und starke Diurese einsetzte.

Diese Beispiele zeigen, wie entsprechend dem Ergebnis des Tierversuchs auch beim Menschen Vorhofflimmern zu erheblicher Störung der Blutzirkulation führen kann. Wenn in anderen Fällen, bei der Mehrzahl der Kranken, die Störungen beim Einsetzen des Flimmerns nicht so evident sind, so werden dafür die Reservekräfte des Herzens doch in verstärktem Maße in Anspruch genommen. Durch verstärkte Kontraktionsenergie begegnet der Herzmuskel der drohenden Verminderung des Schlagvolumens. Lange Zeit kann die Zirkulation von einem leistungsfähigen Herzen vollkommen genügend bewältigt werden, die Kranken erscheinen in ihrer Arbeitsfähigkeit zuweilen gar nicht sehr behindert und sind trotz ihrer arrhythmischen Herztätigkeit als Landmann, Kutscher, sogar als Bergführer jahrelang tätig. Diese Herzen müssen sich aber rascher aufbrauchen als solche mit normaler Schlagfolge.

Die moderne Behandlung Herzkranker darf sich infolgedessen nicht auf die Bekämpfung der Schwächezustände des Herzmuskels beschränken, sondern muß bei bestehendem Vorhofflimmern der Arrhythmie als solcher auch Herr zu werden suchen. Durch Digitalispräparate bringt man in Fällen von schwerster Dekompensation die Zirkulation oft wieder in ganz gute Verfassung, die Arrhythmie wird durch Digitalis aber kaum jemals beseitigt. Die günstige Wirkung der Chininpräparate auf den flimmernden Herzmuskel verdient wohl beachtet zu werden, besonders die Chinidinterapie des Vorhofflimmerns muß in ihren Einzelheiten ausgebaut werden.

2. Die Wirkung der Chininpräparate auf Herz- und Zirkulationsapparat.

Am isolierten Ventrikel des Affen-, Katzen- und Kaninchenherzens (Langendorff'sche Durchströmung, Durchtrennung des His'schen Bündels) besteht die Wirkung von Chinin nach F. B. Hofmann in einer sehr

ausgesprochenen Abnahme der Kontraktionsgröße, Reizbarkeit und Schlagfrequenz; künstlich erzeugte Extrasystolen bedingen eine Hemmung der Reizbildung von seiten des führenden Zentrums. Neuerdings wurde von F. B. Hofmann auch der Einfluß von Chinidin untersucht, am ausgeschnittenen, mit Locke'scher Lösung durchströmten Hundeherzen, und zwar speziell das Verhalten der Vorhöfe dem Chinidin gegenüber. Es ergab sich, daß die Schlagfrequenz nur sehr wenig abnahm; gelegentlich auftretende Unregelmäßigkeiten der Schlagfolge, auch die Beobachtung einer sprunghaften Abnahme der Schlagfrequenz werden von Hofmann auf zufällige Nebenumstände zurückgeführt. Die auffälligste Veränderung der Vorhofstätigkeit bezieht sich auf die Herabsetzung der Kontraktionsstärke. Die Höhe der Vorhofssystolen nahm während der Durchströmung mit chinidinhaltiger Locke'scher Lösung andauernd ab. Unter der Chinidinwirkung stieg die Reizschwelle beim Tetanisieren sowohl für die Auslösung von Extrasystolen, als auch die Schwelle für das Flimmern immer mehr und mehr an. Bei vorgeschrittener Chinidinwirkung gelang es schließlich auch mit den stärksten zur Verfügung stehenden Induktionsströmen — bei übereinandergeschobenen Rollen eines starken Induktionsapparates und einem Akkumulator im primären Kreis — nicht mehr, durch Reizung der Umgebung der Einmündungsstellen der Hohlvenen in den Vorhof Flimmern auszulösen. Es handelt sich um eine primäre Herabsetzung der Reizbarkeit des Herzens. Wenn man annimmt, daß auch das Flimmern *intra vitam* durch eine abnorme Reizung ausgelöst wird, so wird für diesen chemischen Reiz die Reizbarkeit des Herzens durch das Chinidin in ähnlicher Weise herabgesetzt, wie die elektrische Reizbarkeit; das Refraktärstadium der Vorhofsmuskulatur für den chemischen Reiz ist im Vergleich zu dem unvergifteten Herzen abnorm verlängert.

Prüfen wir am Menschen das Verhalten der Reizbildung, so finden wir in Übereinstimmung mit den Hofmann'schen Ergebnissen am Säugetierherzen keinen hemmenden Einfluß des Chinidins dem Sinusrhythmus gegenüber. Auch in die normale Schlagfolge eingeschobene aurikuläre Extrasystolen vermögen das Tempo des führenden Zentrums unter der Chinidinwirkung nicht anders zu beeinflussen, als man es auch normalerweise sieht; es steht diese Feststellung in Übereinstimmung mit Beobachtungen von Hofmann am isolierten Säugetierherzen. Die Extrasystolie als solche wird, wie ich schon früher anführte, zuweilen durch Chinidin wie durch Chinin (Hecht und Zweig) prompt beseitigt; diese Erscheinung dürfte nach den Ergebnissen von Hofmann nicht auf Hemmung heterotoper Reizbildung, sondern mit großer Wahrscheinlichkeit auf Herabsetzung der Reizbarkeit des Herzens beruhen.

Die Reizbarkeit des Herzens ließe sich beim Menschen mit Hilfe von Adrenalin prüfen. Eindeutigen Aufschluß gab aber auch die Durchsicht der elektrokardiographischen Kurven.

Bei einer 54jährigen Frau mit allgemeiner Arteriosklerose und Myodegeneratio wird das bestehende Flimmern erst in Flattern und daraufhin in normalen Sinusrhythmus übergeführt. Am 18. März Ventrikelfrequenz 45; ziemlich zahlreiche aurikuläre gekuppelte Extrasystolen. Patientin bekommt vom 18.—20. je 5 mal 0,2 Chinidin, vom 21.—23. je 3 mal 0,4 g Chinidin. Trotz der Verabreichung von Chinidin war am 20. März die normale Schlagfolge wieder verschwunden und hatte dem Flimmern der Vorhöfe Platz gemacht (Frequenz 60). Auch am 21. März fand sich Flattern und undeutliches Flimmern auf der Kurve, Frequenz 50. Am 22. erschien der Puls aber wieder völlig regelmäßig, es bestand zunächst eine Vorhofstachysystole (2 P auf 1 R) und später normale Schlagfolge mit Frequenz 50. Auf der Kurve vom 23. März sind nun deutliche Störungen der Reizbarkeit erkennbar. Man sieht Intermissionen bei sonst völlig regelmäßig im Sinusrhythmus schlagendem Herzen. Die Distanz zwischen den Normalschlägen beträgt exakt $4\frac{1}{2}$ ($1=0,2$ Sek.); die Intermission hat eine Länge von 9. Eine sinoaurikuläre Reizüberleitungsstörung ist auszuschließen, weil die Distanz der Vorhofzacken in diesem Falle schrittweise zunehmen müßte, bis der Reiz vom Sinusknoten nach dem Vorhof zu überhaupt nicht mehr durchdringt. Die Kurve vom 25. März zeigt eigenartigen Wechsel von Sinusrhythmus und atrioventrikulärer Automatie; auch diese Erscheinung weist auf Schädigungen im Bereich des Sinusknotens hin.

Die mitgeteilte Beobachtung gibt die Parallele zu der Feststellung von Hofmann am isolierten Säugetierherzen. Auch das Antiarin führt offenbar ähnlich wie Chininpräparate, zu Verlängerung der refraktären Phase des tätigen Muskels; diese Verlängerung führt sekundär zu einer Verlangsamung der Schlagfolge des Froschherzens derart, daß die neuen systolischen Intervalle immer ein Vielfaches der normalen Intervalle darstellen (Straub).

Eine sehr eigenartige und klinisch oft alarmierende Erscheinung beruht letzten Endes auch auf einer Abnahme der Reizbarkeit des Herzens unter dem Einfluß von Chinidin, die gar nicht selten auftretenden tachykardischen Anfälle¹⁾

Es erscheint zunächst sonderbar, daß Chininpräparate mit ihrem hemmenden Einfluß gegenüber der Reizbarkeit des Herzens abnorm rasche Herztätigkeit herbeiführen sollten. Die folgende Tabelle erklärt das Geschehen aber ohne weiteres.

Die Kurven stammen von einem 58jährigen Werftarbeiter mit Arteriosklerose und Myodegeneratio. Patient zeigt ohne medikamentöse Beeinflussung langsames, regelmäßiges Flattern, Ventrikelfrequenz 70. Vom 7.—10. Februar bekommt Patient Chinidin.

1) Winterberg sah schwere Anfälle von Tachykardie auch nach Verabreichung von 1,0 Chinin intravenös.

Die Ausmessung ergibt:

	Vorhofsfrequenz	Ventrikelfrequenz
6. Februar	210	75
7. "	202	67
8. "	180	180
10. "	190	90
11. "	165	165
12. "	195	97.

Durch das Chinidin wird die Frequenz der Vorhoferregungen immer stärker herabgedrückt. Liegt die Vorhofsfrequenz über 200, so resultiert im besten Fall eine halbierte Ventrikelfrequenz. Nähert sich die Vorhofsfrequenz aber 190 oder 180, dann vermag ganz ähnlich wie beim Tier (Hoffmann und Magnus-Alsleben) die Ventrikelmuskulatur resp. das atrioventrikuläre Reizleitungssystem auf jede der vom Vorhof zufließenden Erregungen zu reagieren, die Ventrikelfrequenz schnell plötzlich auf 190 oder 180 hinauf. Es handelt sich hier gewissermaßen um eine kritische Periode der Vorhofsfrequenz, welche bei der Einverleibung von Chinidin rasch durchschritten werden muß. In günstigen Fällen macht sich eine Frequenzänderung überhaupt nicht bemerkbar, die unruhige Herztätigkeit bei noch bestehendem Vorhofsflimmern geht auch nach den Angaben der Kranken oft ganz plötzlich, ruckartig, in ruhigen Sinusrhythmus über. Sehr häufig sieht man aber wenigstens vorübergehend einen Anstieg der Pulscurve; er beweist, daß das Herz auf Chinidin wenigstens anspricht und ist also keine Veranlassung, um die Behandlung abzubrechen. Nicht selten ist die Tachykardie aber hochgradig oder läßt nicht nach, das Herz ist nicht zu normaler Schlagfolge zu bringen, in solchen Fällen wird Chinidin zunächst besser nicht weiter gegeben.

Neben der Hemmung der Reizbarkeit des Herzens ist die Abnahme der Kontraktionsgröße eine für die Klinik sehr wichtige Beobachtung von Hofmann.

Ich habe schon früher darauf hingewiesen, daß es mit Hilfe des Sahl'schen Bolometers nicht gelingt, trotz kräftiger Dosierung mit Chinidin beim Normalen eine Abnahme des Pulsvolumens nachzuweisen. Wenn also das Präparat in therapeutischen Dosen zu keiner Behinderung der Zirkulation führt, so ergaben elektrokardiographische Versuche, daß der Herzmuskel in seiner Kontraktionsweise aber doch alteriert wird. Als ganz konstante Erscheinung sieht man (Berl. klin. Wochenschr. 1918, 36) beim Herzgesunden eine Abflachung der T-Zacke im Elektrokardiogramm. Entgegen von v. Bergmann muß ich an

dieser Feststellung ohne Einschränkung festhalten. Hecht und Matko berichten ebenso über ein Niedrigerwerden der T-Zacke nach Chininmedikation.

Mit einer Benachteiligung der Herzkraft hat man bei der Vornahme der Chiniditherapie zweifellos zu rechnen. Man erkennt diese Wirkung des Präparats schon daran, daß bestehende Stauungserscheinungen auch nach dem Einsetzen von normaler Schlagfolge in der Regel keineswegs zurückgehen pflegen. Es beruht das zweifellos auf der Einverleibung von Chinidin; denn bei spontanem Rückgang des Flimmerns ist die günstige Wirkung von normaler Schlagfolge auf die gesamte Zirkulation, wie oben angeführt, sehr wohl zu bemerken.

Als Beweis für die schädigende Wirkung des Chinins führe ich nur einen Fall an. Eine 34jährige Frau mit Mitralinsuffizienz und Stenose bekommt Chinidin, worauf die unregelmäßige Herzstätigkeit am 28. Februar normaler Schlagfolge Platz macht. Die Pulsfrequenz ging von 140 auf 80—90 zurück, die subjektive Erleichterung war sehr auffallend. Das Körpergewicht zeigte nach dem Einsetzen von normaler Schlagfolge aber keine wesentliche Änderung; die Urinmengen betragen während des Flimmerns 450—600, am 1. Tage der normalen Schlagfolge aber auch nur 500, spezifisches Gewicht 1025, eine eigentliche Diurese wird erst durch Theocin herbeigeführt. Bis zum 4. März blieb der Puls dann regelmäßig, am 5. März war aber wieder Vorhofflimmern da, gleichzeitig mit Ansteigen der Körpertemperatur. Patientin erhält vom 10. März ab Chinidin, am 11. März ist das Herz schon zu normaler Schlagfolge zurückgekehrt. Um einem Rückfall vorzubeugen, wird Chinidin in kleinen Dosen (zweimal 0,2 g täglich) weiter gegeben. Die Pulsfrequenz war von 130 auf 80 abgefallen. Das Körpergewicht hielt sich aber trotz normaler Schlagfolge bis zum 13. März, dem Ende der Chinidinverabreichung, auf 51,2, 51, 51,4, 51,5, 51,5, und ebenso blieb jegliche Diurese aus, die Urinmengen betragen 300—1024, 350—1025, 500—1028, 700—1026, 700—1025.

✓ Ähnliche Beobachtungen kann man immer wieder machen. Sie sind der Grund dafür, um bei dekompensierten Herzen immer erst Digitalis und erst bei Besserung der Herzkraft Chinidin anzuwenden.

✓ Schon früher machte ich auf die Möglichkeit aufmerksam, daß gewisse Kranke Chininpräparaten gegenüber überempfindlich sind. In zwei Fällen kam es nach Verabfolgung kleiner Dosen von Chinidin zu sehr schweren Zufällen mit Atemstillstand, schwerer Bewußtlosigkeit, Pulslosigkeit. Seit der Anwendung kleiner Anfangsdosen und der Vermeidung aller forcierter Chinidinkuren sind solche Erscheinungen nicht mehr beobachtet worden. Ich möchte aber wieder darauf aufmerksam machen, weil die beobachteten Erscheinungen doch wohl auch als Symptome

von Herzlähmung aufgefaßt werden müssen. Beide Patienten zeigten eine plötzlich einsetzende Atemlähmung als initiales Symptom, auskultatorisch war eine rhythmische Herztätigkeit noch gut nachweisbar. Die Patienten wurden aber fast momentan pulslos, was bei primärer Atemlähmung, z. B. bei Morphinumvergiftung, bekanntlich keineswegs der Fall ist. Herzkranksterben häufig so, daß die Atmung zuerst sistiert, das Herz kann noch minutenlang weiterschlagen. Der plötzliche Tod Herzkranker kann darauf beruhen, daß vom Herzen selbst bei plötzlicher Lähmung der Kontraktilität (Diphtherie!) eine Erregung ausgeht, die den cerebralen Zentren zufließt und reflektorisch wieder das Herz zum Stillstand bringt. So kann auch die Schädigung des Herzmuskels durch Chinidin zu scheinbar primärer Atemlähmung führen. Und in ähnlicher Weise, wie diese schweren Anfälle, sind auch wohl die leichteren Störungen zu bewerten, welche in Form von sog. Angina pectoris, Schwindel und den verschiedensten plötzlich auftretenden unangenehmen Sensationen bei Kranken unter der Einwirkung von Chinidin in Erscheinung treten. Man wird bei dieser Sachlage eine stärkere Dosierung des Chinidins (v. Bergmann) besser vermeiden. ✓

3. Wirksamkeit der Chiniditherapie.

Vor 2 Jahren hatte ich über 22 mit Chinidin behandelte Fälle berichtet. In 11 Fällen verschwand unter dem Einfluß des Präparates die Arrhythmie und machte normaler Schlagfolge Platz; in den übrigen 11 Fällen blieb die Unregelmäßigkeit weiterhin bestehen.

Das jetzt vorliegende Material (50 Fälle) zeigt folgendes Ergebnis:

- I. Zu normaler Schlagfolge gebracht 21 = 42 %,
- II. Von Flimmern zu regelmäßigem Flattern (Vorhofstachysystolie) 6 = 12 %,
- III. Unbeeinflusst 23 = 46 %.

Untersucht man die verschiedenen Faktoren, welche die Wirksamkeit des Chinidins begünstigen oder abschwächen konnten, so ist in erster Linie das Alter der Kranken zu berücksichtigen.

	Unter 30 Jahren	30—50	über 50 Jahre
Gruppe I	1	10 = 47 % ¹⁾	10 = 47 %
„ II	—	1	5
„ III	—	14 = 60 %	9 = 39 %.

1) Auf die Zahl der Fälle von Gruppe I bezogen.

Das Alter hat keinen Einfluß auf die Wirksamkeit der Therapie. Nahezu die Hälfte der Fälle mit guter Reaktion ist über 50 Jahre alt. Bei den unbeeinflussten Fällen befinden sich mehr zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, als darüber.

Gruppiert man die Fälle nach der Ätiologie der Herzaffektion, welche das Flimmern wahrscheinlich veranlaßt hat, so ergibt sich folgendes:

	Total	Gruppe I	II	III
Perikarditis (Tumor)	1	1	—	—
Pneumonie	2	2	—	—
Vitium nach Diphtherie	3	1	—	2
Vitium nach Gelenkrheumatismus	13	4	—	9
Vitium nach Chorea	1	—	—	1
Endokarditis (Ätiol.?)	3	—	—	3
Myokarditis (Ätiol.?)	5	3	1	1
Arteriosklerose	11	3	3	5
Lues, Myokarditis	5	1	2	2
Vitium nach Pocken	1	1	—	—
Fieber nach Nirvanol(?)	1	1	—	—
Basedow	1	1	—	—
Anämie (Gravidität)	1	1	—	—
Kokain bei Arteriosklerose	2	2	—	—

Faßt man die arteriosklerotischen und andererseits die entzündlichen Herzaffektionen zusammen, so ergibt sich:

	Gruppe I	II	III	Total
Arteriosklerotische Myokardinfektionen	6	5	7	18
Entzündliche Endokard- und Myokardaffektionen	9	1	16	26

Die Tabellen zeigen keine eindeutigen Unterschiede.¹⁾ Die Ätiologie ist für die Wirksamkeit des Chinidins nicht bestimmend. Keine Krankheit ist für Chinidin völlig unangreifbar.

Nach der Frequenz der bei Vorhofflimmern zu beobachtenden Ventrikelkontraktionen unterscheidet man vielfach zwischen einer bradykardischen und tachykardischen Form. Man ist geneigt, die letztere als die ungünstigere zu betrachten (Delirium cordis) und könnte annehmen, daß gerade solche Fälle der Chinidinterapie besonderen Widerstand entgegenzusetzen. Die folgende Tabelle gruppiert zwischen Fällen mit einer Ventrikel Frequenz unter 90 und solchen mit mehr als 90 Schlägen.

1) Bei arteriosklerotischen wie entzündlichen Myokarderkrankungen kommt es in etwa $\frac{1}{2}$ der Fälle zu normaler Schlagfolge.

	Gruppe I	II	III
Ventikelfrequenz unter 90	11	4	12
„ über 90	10	1	12

Man sieht, daß sich tachykardische und bradykardische Fälle in keiner Weise unterscheiden. Von beiden bleibt ungefähr die Hälfte dem Präparat gegenüber refraktär.

Die einzelnen Autoren heben immer wieder hervor, daß die Dauer des Flimmerns für die Wirksamkeit der Therapie weitgehend bestimmend sei, insofern als solche Fälle, die erst kurze Zeit unregelmäßigen Puls zeigen, in der Regel gut reagieren, Kranke, bei denen sich das Flimmern aber während Jahren schon vorgefunden hat, schlecht.

	Total	Gruppe I	II	III
Flimmern weniger als 1 Jahr	24	13	3	8
„ mehr als 1 Jahr	19	5	1	13
„ Dauer fraglich	7	3	2	2

Ein gewisser Unterschied ist hier wohl erkennbar. Zwei Drittel der Fälle mit kurzdauerndem Flimmern befinden sich in der ersten Gruppe, konnten durch Chinidin zu normaler Schlagfolge zurückgebracht werden; dauerte das Flimmern länger als 1 Jahr, so zeigten nur ein Viertel die gewünschte Reaktion.

Je länger das Flimmern dauert, um so mehr werden die Reservekräfte des Herzens in Anspruch genommen. Die Überdehnung der Vorhöfe, überhaupt die Stauungserscheinungen im Lungen- und großen venösen Kreislauf werden allmählich ausgesprochen. Der Sinusknoten verlernt es automatisch tätig zu sein. Der ursächliche Prozeß, die organische krankhafte Veränderung des Myokards, schreitet vor, macht sich unter Umständen besonders in der Gegend des Sinusknotens und im Bereich des Atrioventrikulärknotens bemerkbar, wobei gerade die letztere Partie des Reizbildungssystems für die Entstehung von Vorhofflimmern von besonderer Bedeutung ist.

Im Zusammenhang damit steht auch die Frage, wie sich kompensierte im Vergleich zu dekompenzierten Fällen verhalten.

	Total	Gruppe I	II	III
Kompensiert	15	10 (=66 %)	2	3
Dekompenziert	35	11 (=31 %)	4	20

Die Wirksamkeit des Chinidins ist bei dekompenzierten schlechter als bei solchen mit ungestörter Zirkulation. Als dekompenziert wurden Fälle mit erheblichen Herzbeschwerden, den

Zeichen kardialer Stauung (Leberschwellung, Ödeme, Ascites) bezeichnet. Von den kompensierten reagieren zwei Drittel, von den dekompenzierten nur ein Drittel auf Chinidin. Diese Erscheinung kann durch verschiedene Faktoren erklärt werden, durch den gesteigerten intrakardialen Druck, durch die Kohlensäureüberladung des Blutes und die psychische Alteration der dekompenzierten Kranken mit ihrem ungünstigen Einfluß auf den Zustand des Herzens; am wichtigsten dürfte aber der Zustand des Herzmuskels selbst sein, der bei dekompenzierten Fällen reizbar und für das Chinidin dementsprechend weniger zugänglich erscheint.

Von Wichtigkeit ist auch das Verhalten der Vorhöfe, je nachdem sie erweitert befunden werden oder nicht.

	Total	Gruppe I	II	III
Vorhöfe erweitert	37	11 = 29%	4	22 = 59%
„ nicht „	10	8 = 80%	1	1
?	3	2	—	1

Gerhardt macht immer wieder aufmerksam auf die ursächliche Bedeutung der Vorhofsdehnung für die Entstehung von Vorhofflimmern, und die Erfahrungen der Pathologie, das Überwiegen der Mitralfehler gegenüber denjenigen der Aorta unter den Fällen mit Vorhofflimmern stehen in eindrucksvoller Übereinstimmung mit der Gerhardt'schen Annahme. Die obigen Zahlen zeigen nun auch, wieviel ungünstiger die Aussichten der Chiniditherapie bei Fällen mit überdehntem Vorhof sind im Vergleich mit nicht erweiterten Vorhöfen. 80% der letzteren reagieren gut, wogegen nur 29% der Fälle mit erweitertem Vorhof zu normaler Schlagfolge zurückkehren.

Die Chiniditherapie muß bei Frühfällen von Vorhofflimmern angewandt werden.

Wir wenden uns nun zu der Frage nach der Dauer des Erfolges.

Maßgebend sind hier in erster Linie die dekompenzierten Fälle und diejenigen mit vergrößerten Vorhöfen; einmal handelt es sich hier um die schwereren Fälle, und dann kann man sie auch längere Zeit beobachten, währenddem die kompensierten sich der Behandlung oft frühzeitig entziehen.

	Total	weniger als 1 Woche	weniger als 1 Monat	mehr als 1 Monat
Dekompenzierte Fälle	11	4	—	7
Fälle mit vergrößerten Vorhöfen	12	3	—	9

Bei zwei Drittel der dekompensierten oder dilatierten Herzen wirkt das Chinidin nachhaltig, länger als 1 Monat.

Es ist das kein schlechtes Ergebnis. Rechnet man die Fälle mit Vorhofflimmern ganz allgemein doch zu den ernsteren Herzstörungen, so muß man zugeben, daß auch die Resultate mit dem mächtigsten Herzmittel, der Digitalis, bei solchen Fällen, was den Dauererfolg anbelangt, kaum viel besser sein werden.

Nach der Entstehungsweise des Flimmerns kann man zwischen neurogenen und myogenen Fällen unterscheiden.

Bei den neurogenen Formen ist irgendeine nervöse Erregung für das Einsetzen des Flimmerns verantwortlich; der Herzmuskel kann erkrankt sein, braucht es aber nicht unbedingt, wie vor allem Wenckebach betont.

Man kennt das neurogene Vorhofflimmern vom Experiment her, wo nicht nur durch Acceleranserregung (Rothberger und Winterberg), sondern auch durch eine Erregung des Vagus die Arrhythmie hervorzubringen ist. Aber auch in der Klinik begegnet man nicht selten Fällen, bei denen nervöse Faktoren mindestens als auslösendes Moment bei der Entstehung des Vorhofflimmerns in Betracht kommen. In einer früheren Arbeit hatte ich über einen Patienten berichtet, der seine Unregelmäßigkeit bekam, als ihm die Pferde durchgingen, und von einem anderen, der bei der bloßen Furcht, bei einer unerlaubten Handlung ertappt zu werden, das Einsetzen der Unregelmäßigkeit verspürt. Weiterhin verfüge ich über einen Fall, einen 69jährigen Mann mit arteriosklerotischem Herzen, welcher wegen Rheumatismus in der Klinik lag und hier unter dem Einfluß einer Apoplexie eine totale Irregularität bekam. Dieser Fall beweist zweifellos, daß nervöse Einflüsse ein Herz zum Flimmern zu bringen vermögen. Semerau berichtet über einen Neuropathen, bei dem Aufregungen und Diätfehler Anfälle von Vorhofflimmern auslösen und spricht bei einem anderen Fall von den Zeichen eines gesteigerten Vagustonus, starkem Vagusdefekt, Bradykardie, spastischer Obstipation und paroxysmaler Polyurie, so daß die Möglichkeit nahe liegt, es möchten Vagusimpulse bei der Auslösung der Anfälle eine Rolle spielen. Hierhin gehört möglicherweise auch der von v. Bergmann citierte Fall 5, ein 23jähriger Student, der nach schwersten psychischen Eindrücken im Felde unter Herzklopfen, Tachykardien erkrankte und später im Anschluß an eine körperliche Anstrengung Vorhofflimmern bekam.

Bei allen diesen Fällen ist ein abnormer nervöser Einfluß mindestens die unmittelbar auslösende Ursache für das Auftreten von Vorhofflimmern. ✓

Derartige Kranke sind der Chinidinthherapie besonders zugänglich. Hier ist der Herzmuskel meist noch in gutem Zustand, die Dilatation wenig vorgeschritten oder fehlend. Und vor allem ist

man häufig in der Lage, die für das Einsetzen des Flimmerns verantwortlichen ursächlichen Faktoren im Verlauf der Behandlung in ihrem Einfluß herabzumindern oder aufzuheben. Durch Chinidin gelingt es dann, die Herzmuskulatur aus ihrem Erregungszustand für längere Zeit herauszubringen.

Myogenes Flimmern ist demgegenüber viel ungünstiger. Die intrakardiale Drucksteigerung oder die Schädigung des Myokards (Arteriosklerose, Lues, akutentzündliche Prozesse) haben häufig ausgesprochen progredienten Charakter. Es handelt sich nicht um eine einmalige, abnorm starke Erregung, ungewöhnlich große Anstrengung, Schreck, Trauma, wie bei den neurogenen Fällen, sondern um fortwirkende Schädlichkeiten. Schwer dilatierte Herzen sind entweder gar nicht oder nur ganz kurzdauernd zu normaler Schlagfolge zurückzubringen. Fälle, welche auf Digitalis und sonstige therapeutische Maßnahmen schlecht reagieren, aus ihrer Dekompensation nicht herauskommen, pflegen auch Chinidin gegenüber refraktär zu bleiben.

Eine 50 jährige Frau mit Mitralinsuffizienz nach Gelenkrheumatismus kommt mit geringem Ödem der Knöchel und geringer Lebervergrößerung in die Klinik. Nach 5 mal 0,2 Chinidin ist das Vorhofflimmern beseitigt. Fünfviertel Jahre später kommt sie wieder zur Aufnahme mit deutlich erweiterten Vorhöfen, schwer dyspnoisch und cyanotisch, mit stärkeren Stauungserscheinungen, großer Milz und Stauungslungen; jetzt sind auch größere Dosen Chinidin erfolglos. Ein drittes und ein viertes Mal kommt sie zur Aufnahme, jedesmal wird Chinidin versucht — ohne Erfolg. Bei einer 34 jährigen Frau mit Mitralinsuffizienz und Stenose nach Gelenkrheumatismus gelingt die Beseitigung des Flimmerns zuerst nach 3 mal 0,4 g. Später sind immer größere Dosen notwendig, um das Herz von dem Vorhofflimmern zu befreien, welches $1\frac{1}{2}$ Monate, 7 Wochen, 3 Wochen, 14 Tage nach der Behandlung wieder einsetzt; ich bin darauf gefaßt, daß es eines Tages überhaupt nicht mehr gelingen wird, das Flimmern zu beseitigen, obschon gerade dieser Fall im Anfang ausgezeichnet reagierte.

Die Dehnung der Vorhöfe einerseits, der mehr oder weniger progrediente myokarditische Prozeß andererseits sind Grund für die schlechte Wirksamkeit der Therapie. Gelingt es, z. B. bei luetischen Herzaffektionen, durch spezifische Behandlung dem Übel auf den Grund zu gehen, so sind die Aussichten, auch das Flimmern zu beseitigen, wieder größer. So ist unter den 20 günstig verlaufenen Fällen auch ein 56 jähriger Mann, der zur Behandlung seiner Lues kräftige Neosalvarsandoson bekam, schon nach 3 mal 0,2 Chinidin von seinem Flimmern befreit worden und behielt seine normale Schlagfolge bis zu seiner 1 Monat später erfolgenden Entlassung. Schwere Thyreotoxikosen können trotz

hochgradiger Tachykardie ihren Sinusrhythmus dauernd intakt behalten. Trifft man aber Basedowkranke mit Vorhofflimmern, so erweist sich diese Arrhythmie meist als außerordentlich hartnäckig. Es ist mir bisher nicht gelungen, in solchen Fällen das Flimmern dauernd zu beseitigen. Gegenüber der fortbestehenden Intoxikation vermag das Chinidin nicht aufzukommen, oder die Besserung hält nur kurze Zeit an.

4. Einzelheiten der Chiniditherapie.

Die einzelnen Autoren weichen in der Beurteilung des Wertes der Therapie voneinander erheblich ab. In einer früheren Arbeit hatte ich berichtet, daß die Arrhythmie bei etwa der Hälfte der Fälle durch Chinidin zu beseitigen sei. v. Bergmann vermochte bei 6 von 9 Fällen das Herz zu normaler Schlagfolge zurückzubringen. Sehr schlechte Resultate erhielt Klewitz: nur bei einem von 15 mit Chinin bzw. Chinidin behandelten Fällen konnte das Flimmern zum Verschwinden gebracht werden. Weber äußert sich über die Therapie wieder günstiger. In der vorliegenden Arbeit hatte ich bei 42 $\%$, d. h. 21 von 50 Fällen, ein befriedigendes Resultat, Rückkehr zu normaler Schlagfolge.

Es fragt sich in erster Linie, ob die Wahl des Chininpräparats für den Erfolg von Bedeutung sei.

Winterberg hat neuerdings über seine Erfahrungen berichtet und hält Chinin wie Chinidin in der Behandlung des Vorhofflimmerns etwa für gleichwertig.

Ich kann dieser Auffassung nicht beitreten, weil ich die beiden Präparate in einigen Fällen nacheinander systematisch versucht habe und zu der Überzeugung kommen mußte, daß das Chinidin wirksamer ist.

Bei einer 34jährigen Frau mit Mitralinsuffizienz und Stenose, stark-dekompensiert, Strophanthin und Digitalis gegenüber merkwürdig unzugänglich, wurde mit 5 mal 0,2 Chinin. sulf. das bestehende Vorhofflimmern zu beseitigen versucht, ohne Erfolg. Es bestand hochgradige Tachykardie (120—184 Ventrikelschläge), mit zahlreichen Extrasystolen weiter. Es wurde daraufhin während 2 Tagen je 5 mal 0,2 Chinin mit 1 mg Atropin verabfolgt, ebenfalls ohne daß das Flimmern verschwunden wäre. 3 Tage darauf gibt man 3 mal 0,4 Chinidin, am Abend schlägt das Herz schon im Sinusrhythmus. Bei einer anderen, 49jährigen Patientin mit Mitralfehler wurden am 4. Januar 1918 5 mal 0,2 Chinin. sulf. und am 16. Januar 3 mal 0,5 g Chinin. sulf. verabreicht, ohne Erfolg. Am 26. Januar, ohne daß irgendeine andere medikamentöse Therapie vorausgegangen wäre, bekommt Pat. 3 mal 0,4 g Chinidin; um 8⁴⁵ morgens besteht Flimmern, um 1³⁰ nachmittags Flattern und Flimmern, um 4¹⁵ nachmittags langsames Flattern (Vorhoffrequenz 300), um 7³⁰ nachmittags dasselbe, am nächsten Morgen schlägt das Herz mit einer Frequenz von

6*

50 Ventrikelschlägen in normaler Schlagfolge. Ich erwähne noch einen dritten Fall, einen 43jähr. Tischler, der ohne Erfolg vom 18.—23. Dezember 1917 täglich je 1 g Chinin. sulf. zur Beseitigung seiner Arrhythmie einverleibt bekam, ohne Erfolg; nach seinem Wiedereintritt nimmt Pat. am 4. und 5. Mai 1918 je 3 mal 0,4 g Chinidin: am 6. Mai ist das Flimmern verschwunden.

Nach diesen Erfahrungen halte ich mich für berechtigt, zur Beseitigung des Vorhofflimmerns beim Menschen in erster Linie Chinidin und nicht Chinin zu empfehlen. Ich kann mich auch darauf berufen, daß Wenckebach selbst nur in ganz seltenen Fällen mit Chinin Erfolg hatte.

Für den endgültigen Effekt der Therapie ist die Dosierung von großer Wichtigkeit. Es fällt auf, daß v. Bergmann, welcher die besten Resultate erzielte, auch die höchsten Dosen anwandte, während Klewitz in dieser Dosierung am vorsichtigsten war.

v. Bergmann gibt eine probatorische Dosis von 0,2, tags darauf morgens 0,4 g Chinidin. Wird dies vertragen, so folgen am selben Tage noch 2 Dosen von 0,4. Das wird 3—4 Tage fortgesetzt. Fehlt der Erfolg, sind aber auch keine erheblichen Nebenerscheinungen vorhanden, so steigt v. Bergmann auf 3 mal 0,5, sogar auf 4 mal 0,5 pro die. v. Bergmann wagte noch größere Dosen bis zu 2 mal 1 g pro die. Klewitz gab dagegen in der Mehrzahl der Fälle täglich 0,8—1 g, in 4—5 Einzeldosen von 0,2, in einigen Fällen 3 mal 0,4 und setzte das Medikament meist ab, wenn nach 3—4 Tagen ein Erfolg nicht nachweisbar war.

Es ist mir gar nicht zweifelhaft, daß die Scheu vor größeren Dosen den Grund für die Mißerfolge von Klewitz darstellt. In der Kieler Klinik werden in der Regel auch nicht größere Dosen als 3 mal 0,4 gegeben, aber dann doch meist während 6, 8 Tagen. Immer haben wir mit 3 mal 0,2 angefangen, dann schrittweise die Dosierung verstärkt über 4 mal 0,2, 5 mal 0,2 bis zu 3 mal 0,4 und sie auf dieser Höhe belassen. Wichmann hat gezeigt, daß die ausgeschiedene Menge von Chinidin bei Menschen um so größer ist, je größer die Fraktionierung der verabreichten Mengen. Man kann deshalb vermuten, daß die Speicherung des Chinidins im Herzmuskel um so besser ist, je größer die verabreichten Einzeldosen. Dosen von weniger als 0,2 sind unwirksam. Mehr als 0,4 g pro dosi und 1,2 pro die halte ich aber für unzumutbar. Die probatorischen Dosen, wie sie v. Bergmann mit Recht für den Beginn der Therapie empfiehlt, schützen nicht unbedingt davor, überempfindliche Patienten zu schädigen. Die die Kontraktionskraft des Herzmuskels lähmende Wirkung des Chinidins

macht sich doch fast immer irgendwie bemerkbar, um so unangenehmer, je größer die Dosis. Reagieren die Patienten auf 3 mal 0,4 g, 6—8 Tage fortgesetzt, nicht in der erwünschten Weise, so bricht man die Kur besser ab und wiederholt sie später nochmals.

Es fragt sich weiterhin, ob der Erfolg durch Kombination von Chinidin mit anderen Präparaten erhöht werden könnte.

Beliebt ist in neuerer Zeit die gleichzeitige Einverleibung von Chinin mit Digitalis. Zur Beseitigung von Vorhofflimmern ist das jedenfalls nicht zu empfehlen. Es ist aus der Literatur bekannt und ich verfüge auch selbst über einen derartigen Fall, wonach durch Strophantininjektionen Flimmern geradezu hervorgerufen wurde. Ebenso führte nach Gerhardt Digitalis bei einem Falle von *Arhythmia perpetua* mit mäßig raschem Vorhofrhythmus erst zu Beschleunigung des Vorhofrhythmus, dann zu Vorhofflimmern. Digalen ist nach eigenen Versuchen ebenso wie Digitalispulver ohne Einfluß, es konnte durch diese Präparate ein zu normaler Schlagfolge zurückgebrachtes Herz nicht wieder in den Zustand des Flimmerns versetzt werden. Digitalis und Chinin sind aber pharmakologisch vollkommen gegensätzlich wirkende Mittel, so daß bei gleichzeitiger Einverleibung eines die Wirkung des anderen schwächen oder aufheben muß. Bei der Beseitigung des Vorhofflimmerns handelt es sich um die Herabsetzung der krankhaft gesteigerten Erregbarkeit der Muskulatur. Durch Digitalispräparate nimmt im Tierversuch die Erregbarkeit zu, und auch die menschliche Pathologie zeigt in dem Auftreten der Extrasystolen dasselbe. Besser gibt man beide Präparate zeitlich getrennt.

Wünscht man der den Herzmuskel lähmenden Wirkung des Chinidins zu begegnen, so kann man ungestört Koffein-, überhaupt Theobrominpräparate verabfolgen. Auf diese Art kräftigt man die Kontraktionsenergie des Muskels und bekommt gleichzeitig unter Umständen einen günstigen diuretischen Effekt. Durch Koffein gelang es mir niemals, Flimmern wieder hervorzurufen. Auch Kampfer kann zugleich mit Chinidin unbedenklich gegeben werden.

Neben Koffein muß man auch die Verabreichung von Strychnin in Erwägung ziehen. Während Koffein vorwiegend kardial wirkt, besitzen wir in dem Strychnin ein cerebrales Reizmittel. Bei Kranken mit starker Dekompensation, auch bei arteriosklerotischen Individuen, befinden sich die zentralen Apparate, vor allem auch das Atemzentrum, in einem Zustand ungewöhnlich starker Erregbarkeit. Schon geringfügige, vom Herzen ausgehende Erregungen, ein Nachlassen der Herz-

kraft, können unwillkommene Störungen der Atemregulation hervorbringen. Die zwei Fälle von Chinidinüberempfindlichkeit, welche an der Klinik beobachtet wurden, zeichnen sich auch durch starke Störungen des Atemmechanismus aus. Durch Strychnin kann man diesen Gefahren möglicherweise wirksam begegnen.

Als allgemeine Richtlinien für die Chiniditherapie bei Vorhofflimmern sind zwei Punkte von besonderer Wichtigkeit:

Ausgesprochen dekompensierte Fälle, besonders, wenn sie frisch zur Behandlung kommen, müssen erst durch Digitalispräparate, wenn irgend möglich, in den Zustand der Kompensation zurückgeführt werden. Die Schlagfolge des Herzens geht in ihrer Frequenz, trotzdem das Flimmern weiter besteht, zurück, unter Steigerung der Herzkraft nimmt die Stauung, der intrakardiale Druck und die Dehnung der Herzabschnitte, vor allem der Vorhöfe, ab. Läßt man den Patienten während etwa 1 Woche ohne Digitalis, so ist dann Chinidin oft von sehr guter Wirksamkeit.

Frühfälle von Vorhofflimmern sind für die Therapie besonders geeignet. Bei Kranken, welche infolge einer Operation, im Verlauf einer Pneumonie, durch irgendein Trauma, eine irreguläre Herztätigkeit und Vorhofflimmern bekommen haben, gelingt es so gut wie immer, durch Chinidin normale Schlagfolge herbeizuführen. Die Kranken empfinden beim Einsetzen des Sinusrhythmus in der Regel erhebliche Erleichterung, das Herz wird in seinen Reservekräften weiterhin geschont. Gerade die hausärztliche Praxis sollte von dem Mittel Gebrauch machen. Wenn man bei der Behandlung der Diphtherie, bei vielen chirurgischen Affektionen den Erfolg der Behandlung oft davon abhängig machen muß, ob die Kranken frühzeitig behandelt werden, so gilt dasselbe bis zu einem gewissen Grade auch für die Chiniditherapie des Vorhofflimmerns.

Literatur.

1. v. Bergmann, Zur Chiniditherapie des Herzens. Münchener med. Wochenschr. 1919, Nr. 26 — 2. Eyster and Swarthout, Experimental determination of the influence of abnormal cardiac rhythms on the mechanical efficiency of the heart. Arch. internat. Med. 1920, Bd 25, Nr. 3, S. 317, ref. K. Zb. 12, 500. — 3. Frey, Über Vorhofflimmern beim Menschen und seine Beseitigung durch Chinidin. Berliner klin. Wochenschr. 1918, Nr. 18, 19. — Ders., Weitere Erfahrungen mit Chinidin usw. Berliner klin. Wochenschr. 1918, Nr. 36.
- Ders., Der innere Mechanismus der verschiedenen Formen von extrasystolischer Arrhythmie. Zentralb. f. Herzkrankh. 1918, Nr. 13. — 4. D. Gerhardt, Beobachtungen über Arrhythmia perpetua bei mäßig raschem Vorhofrhythmus. Deutsches Arch. f. klin. Med. 31/35, 1919. — 5. Graßman, Zur prognostischen

Wertigkeit und Behandlung der praktisch wichtigsten Herzarhythmien. Münchener med. Wochenschr. Jahrg. 67, Nr. 1, S. 5. — 6. Hecht u. Matko, cit. nach Hecht u. Rothberger, Experim. Beitr. zur Kenntniss der Chinidinwirkung bei Herzflimmern. Zeitschr. d. ges. experim. Med. 1919, S. 152. — 7. Hecht u. Zweig, Über ventrikuläre Extrasystolen und deren therapeutische Beeinflussung. Wiener klin. Wochenschr. 1917, 6. — 8. F. B. Hofmann, Die Wirkung einiger Salze und des Chinins auf die Tätigkeit des Säugetierherzens. Zeitschr. f. Biol. 1915, Bd. 66, S. 293. — Ders., Über Vorhofflimmern und seine Unterdrückung durch Chinidin. Zeitschr. f. Biol. Bd. 71, H. 1, 1920. — 10. Klewitz, Über Chinidin bei Vorhofflimmern. Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 1. — 11. Semerau, Über die klinische Bedeutung des Vorhofflimmerns. Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 33. — 12. Schrumpf, Die klinische Bedeutung der mit einer Störung des Herzmechanismus einhergehenden „wahren“ Arrhythmien. Zentralbl. f. inn. Med. 1918, Nr. 27. — 13. Weber, Über andauernde Unregelmäßigkeit des Pulsschlages. Med. Klinik 1920, S. 475. — 14. Wenckebach, Monographie. — 15. Wichmann, Über die Ausscheidung des Chinidins im Harn. Dissert. Kiel. 1918. — 16. Winterberg, Die Herzwirkung des Chinins bei Störung der Reizleitung und Reizbildung. Wiener klin. Wochenschr. 1920, Nr. 21, ref. Herz-zentralbl. 1920, Nr. 14. — Ders., Zur Kenntnis u. Analyse der periodischen Herz-tätigkeit beim Menschen. Zeitschr. f. exp. Med. 1920, 10, 15f.

Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Königsberg i. Pr.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Matthes.)

Experimentelle Untersuchungen zum mechanischen und dynamischen Ikterus.

Von

Priv.-Doz. Dr. Georg Lepehne.

(Mit 2 Abbildungen und 3 Kurven.)

Die modernen Methoden der quantitativen und qualitativen Bilirubinbestimmung im Blut, die uns Hijmans van den Bergh's Untersuchungen in die Hand gegeben haben, sind im Tierexperiment meines Wissens bisher nur in beschränktem Maße angewandt worden, während sie zur Erforschung und Einteilung der Ikterusformen beim Menschen schon weitgehend herangezogen worden sind (vgl. die zusammenfassende Arbeit d. Verf. i. d. Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 20, 1921). Ich machte es mir daher zur Aufgabe, in verschiedenen Tierexperimenten alte Ikterusfragen von der Seite der modernen Forschungsergebnisse neu zu beleuchten. In dieser Arbeit soll uns der mechanische Ikterus nach Gallengangsunterbindung beim Kaninchen, sodann der dynamische Ikterus der Toluyldiaminvergiftung, das Verhalten des Blutbilirubins nach subkutanen Blutinjektionen, sowie die Hungerbilirubinurie beschäftigen.

Wenn wir uns zuerst zu der Frage des mechanischen Ikterus nach Gallengangsunterbindung wenden, so ist über die technische Seite der Operation, die unter leichter Äthernarkose ausgeführt wurde, nichts zu sagen. Folgende Fragen legten wir uns zur Beantwortung vor: I. Wie lange Zeit nach der Unterbindung des Ductus choledochus beginnt der Blutbilirubinspiegel anzusteigen? II. Wie verhält sich dabei der Ablauf der direkten Reaktion? III. Wie verläuft die Blutbilirubinkurve während der Gallenstauung, steigt der Blutbilirubinspiegel konstant oder zeigen

sich Schwankungen? IV. Bei welcher Bilirubinkonzentration tritt Gallenfarbstoff im Urin auf und wie verhält sich die Bilirubinausscheidung während der Dauer der Gallengangsunterbindung? V. Wann kommt es zum Scleralikterus?

Bei fünf Kaninchen wurde der Gallengang unterbunden. Ein Tier wurde gleich nach Auftreten des Gallenfarbstoffanstieges im Blut getötet; das zweite Tier wurde am 3. Tage nach der Unterbindung erneut laparotomiert (s. unten) und starb wenige Stunden später. Das dritte Tier starb spontan am 2. Tage nach der Unterbindung; das vierte Tier überlebte die Operation $8\frac{1}{2}$ Tage, das fünfte Kaninchen starb ebenfalls schon am 2. Tage. Somit stehen uns zur Beantwortung einiger dieser Fragen nur ein Teil der Experimente zur Verfügung. Bei dem Mangel an Versuchstieren mußten wir uns aber auf diese kleine Versuchsreihe mit ihren positiven Resultaten beschränken.

Wenden wir uns der ersten Frage zu, wie lange Zeit nach der erfolgten Unterbindung des Gallenganges der Blutbilirubinspiegel anzusteigen beginnt, so galt es zuerst folgende Vorfrage zu beantworten: Findet sich schon beim normalen Kaninchen ebenso wie beim Menschen eine physiologische Bilirubinämie? Zur Beantwortung dieser Frage kam außer dem Blut der fünf Versuchstiere vor der Operation noch das Blut von acht weiteren Kaninchen zur Untersuchung, die später anderen Zwecken dienten. Die Resultate waren nicht ganz einheitlich, insofern als bei vier Kaninchen kein Bilirubin, bei sieben Tieren Spuren und bei zwei Tieren ein wenig größere, aber doch noch sehr geringe Bilirubinmengen gefunden wurden. Jedenfalls waren die Werte so gering, daß sich das erste Übertreten der gestauten Galle in das Blut deutlich bemerkbar machen mußte.

Es erwies sich nun, daß die Verhältnisse nach der Unterbindung des Ductus choledochus verschieden liegen konnten: entweder stellte sich wie bei Kaninchen 1, 3 und 5, rasch reichlicher Übertritt der Galle ins Blut und somit starker Anstieg des Blutbilirubinspiegels innerhalb von noch nicht 24 Stunden ein, oder es zeigte sich vom 1. Tage nach der Operation ab ein langsames Ansteigen der Gallenfarbstoffwerte wie wir es bei Kaninchen 2 und 4 beobachten konnten. Wie wir gleich sehen werden, entspricht diesem differenten Verhalten auch ein prinzipieller Unterschied im Ablauf der direkten Diazoreaktion. Es soll daher erst bei der Besprechung der zweiten Frage näher auf den Zeitpunkt des Übertritts der Galle in das Blut bei den Tieren der zweiten Gruppe eingegangen werden. Über den Weg, den der gestaute

Gallenfarbstoff einschlägt, ob er direkt oder über den Umweg der Lymphbahnen ins Blut übertritt, ist bisher noch keine Einigung erzielt worden. War es doch Fleischl, Harley und Frey gelungen, beim Hunde das Eintreten des Ikterus nach Gallengangsunterbindung durch gleichzeitige Unterbindung des Ductus thoracicus zu verzögern. Gerhardt konnte beim Hunde den Stauungsikterus dadurch hinhalten, daß er in den Ductus thoracicus eine Kanüle einlegte und so eine Lymphfistel herstellte. Auch schienen die histologischen Untersuchungen Eppinger's, Abramow's, Jagic's, und Tischner's an gallengestauten Lebern zu zeigen, daß die gestaute Galle zuerst ihren Weg in die Lymphräume nimmt. Diesen histologischen und experimentellen Beobachtungen stehen nun aber neuere Versuchsergebnisse gegenüber, die den Weg über die Lymphbahnen ablehnen. Neben anderen Autoren waren es besonders Whipple und Hooper, die betonten, daß das gestaute Bilirubin direkt in die Blutkapillaren der Leber übergehe und daß die Lymphbahnen nur eine untergeordnete Bedeutung für die Gallenstauung haben. Eppinger hält auch heute noch daran fest, daß die Galle zuerst in die Lymphbahnen der Leber sich ergieße und von dort — allerdings ohne notwendige Vermittlung des Ductus thoracicus — ins Blut gelange. Er gibt an, daß sich schon innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn eines Gallengangsverschlusses im Serum Bilirubin in vermehrter Menge nachweisen lasse. Genauere Daten, ob es sich dabei um Beobachtungen am Menschen oder am Tier handele, werden nicht gegeben. Wenn wir unsere Experimente daraufhin betrachten so haben vielleicht beide Richtungen recht. Für die Möglichkeit eines direkten Übertritts der Galle in die Blutkapillaren dürfte wohl die Tatsache sprechen, daß reichliche Gallenmengen bereits innerhalb von 20 Stunden nach der Unterbindung im Blut nachweisbar sein können. So fanden wir bei Kaninchen 5 19 $\frac{1}{2}$ Stunden nach der Operation einen Anstieg des Blutbilirubinspiegels von Spuren auf 4 Einheiten. Bei Kaninchen 1 sahen wir 20 Stunden nach der Unterbindung ebenfalls schon verhältnismäßig starke Bilirubinämie; bei Kaninchen 3 22 Stunden post operationem bereits den überraschend hohen Bilirubinwert von 6,5 Einheiten, eine Zahl wie sie bei Kaninchen 4 noch nicht einmal 1 Woche nach der Unterbindung erreicht war. Diesen Resultaten stehen die beiden Kaninchen 2 und 4 gegenüber, bei denen, wie wir noch genauer besprechen werden, den Übertritt der Galle ins Blut erst allmählich im Laufe von Tagen stattfand. Hier könnte man

an einen Umweg über das Lymphsystem denken. Jedenfalls steht soviel fest, daß schon 20 Stunden nach der Unterbindung des Ductus choledochus beim Kaninchen reichliche Gallenfarbstoffmengen im Blut angetroffen werden können.

Wie verhält sich nun hierbei die direkte Reaktion? Ehe wir zur Beantwortung dieser Frage schreiten, soll erst untersucht werden, wie der Ablauf der direkten Reaktion beim normalen Kaninchen vor sich geht. Unter neun Tieren mit positivem Blutbilirubin fand sich fünfmal verzögerte Reaktion, dreimal verzögerte Reaktion mit promptem Umschlag in Gelb und einmal prompte Reaktion. Meine erste Annahme, daß es sich bei dem letzterwähnten Tier um ein Kaninchen mit starker Kokkidiose der Leber handeln könnte, wurde nicht bestätigt. Wenn wir nun zu unseren Gallenstauungsexperimenten zurückkehren und uns vergegenwärtigen, daß nach den Untersuchungen am Menschen das aus den Gallenwegen in das Blut übergetretene Bilirubin, das „Stauungsbilirubin“ immer prompten Ablauf der direkten Reaktion gibt (s. Hijmans van den Bergh und eigene Untersuchungen) so war auch bei unseren Tieren ein derartiges Verhalten des Blutbilirubins zu erwarten. Bemerkenswerterweise war das aber nicht durchweg der Fall. Ebenso wie wir schon bei der quantitativen Untersuchung je nach dem schnellen oder langsamen Eintritt der Hyperbilirubinämie zwei Gruppen unterscheiden konnten, so unterscheiden sich diese beiden Gruppen auch durch verschiedenen Ausfall der direkten Reaktion. Während bei den Kaninchen 1, 3 und 5 ein rascher Übertritt der gestauten Galle ins Blut stattfand, war dies bei den Kaninchen 2 und 4 nicht der Fall. Diese Gruppe soll zuerst besprochen werden. Bei Kaninchen 2 verlief die direkte Reaktion, wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich, am Tage nach der Unterbindung bei eben erhöhtem Bilirubinwert (0,3 Einheiten gegen Spuren am Tage vor der Operation) verzögert, am nächsten Tage bei nur geringer Zunahme der Bilirubinmenge (0,5) ebenfalls verzögert mit einer Spur von prompter Rotfärbung. Daraufhin machte ich am nächsten Tage, also dem dritten nach der Unterbindung, zumal auch an den Scleren und am Urin kein sicherer Anhalt für eingetretene Gallenstauung zu finden war, eine neue Laparatomie. Dabei zeigte sich nun, daß bereits stärkste Gallenstauung bestand. Die Gallenblase und die Gallengänge waren prall gefüllt und wurstförmig erweitert. Ferner war die ganze Leberoberfläche von sehr zahlreichen kleinen grünen und grauen Flecken durchsetzt, die als gestaute Gallen-

gänge und als Nekrosen angesprochen werden mußten. Ferner fand sich geringer Ascites. Die Bauchhöhle wurde geschlossen. Ein Versuch, 2 $\frac{1}{2}$ Stunden später aus den Ohrvenen Blut zu erhalten, war erfolglos. Das Tier verfiel dann rasch und wurde eine Stunde später getötet. Das hierbei aufgefangene Blut enthielt 1,3 Bilirubineinheiten und zeigte jetzt eine zweiphasig-verzögerte Reaktion, d. h. es trat sofort eine mäßige Rotfärbung nach Zusatz des Diazoreagens auf, die allmählich an Stärke zunahm. Jetzt also erst, am vierten Tage nach der Operation hatte nach dem Ausfall der direkten Reaktion zu urteilen die gestaute Galle in das Blut überzutreten begonnen. Die Sektion bestätigte den Befund der Relaparatomie. Der Inhalt des Duodenums war vollständig acholisch.

Tabelle 1 (Kaninchen 2).

Datum	Zeit	Blutbilirubin- zahl	Direkte Reaktion	Urin
18. XI.	12 ⁰⁰	Spur	Umschlag in Gelb	o. B.
19. XI.	3 ⁰⁰	Gallengangs-	unterbindung.	
20. XI.	8 ⁰⁰	0,3	verzögert	
—	1 ⁰⁰	0,3	verzögert, Spur	Bil. —, Ub.: Spur, Ug. —.
—	8 ⁰⁰	unverändert	prompt verzögert	Obermayer: hellgrüner Ring(?) Ub.: Spur, Ug. —.
21. XI.	10 ⁰⁰	etwas vermehrt	verzögert, Spur	hell.
—	3 ¹⁰	Relaparatomie.	prompt	
—	6 ⁰⁰	1,3	zweiphasig- verzögert	Obermayer: grüner Ring. Ub. —, Ug. —, Exitus.

In ähnlicher Weise vermißten wir auch bei Kaninchen 4 zuerst das Auftreten der prompten Diazoreaktion, obgleich die Blutbilirubinwerte auch bei diesem Tier angestiegen waren. So zeigt uns die beistehende Tabelle 2, daß hier 24 Stunden nach der Unterbindung bei 0,85 Bilirubineinheiten die direkte Diazoreaktion geringgradig verzögert (erster Beginn der Rotfärbung 15 Sekunden nach Zusatz des Reagens, allmähliche Intensitätszunahme), nach weiteren 5 Stunden bei 0,95 Einheiten zweiphasig mit gleichen Anteilen, am nächsten und übernächsten Tage bei 1,55 und 1,75 sogar zweiphasig-verzögert verlief. Wir sehen also an dem zweiphasigen Ausfall der Reaktion, daß wohl schon 24 Stunden nach der Unterbindung hier geringe Mengen gestauter Galle in das Blut gelangt sind, jedoch noch nicht in so reichem Maße, um einen prompten Ausfall der Reaktion zu bedingen. Erst vom vierten Tage nach der Unterbindung ab wurde der Ablauf der direkten Reaktion ein

Tabelle 2 (Kaninchen 4).

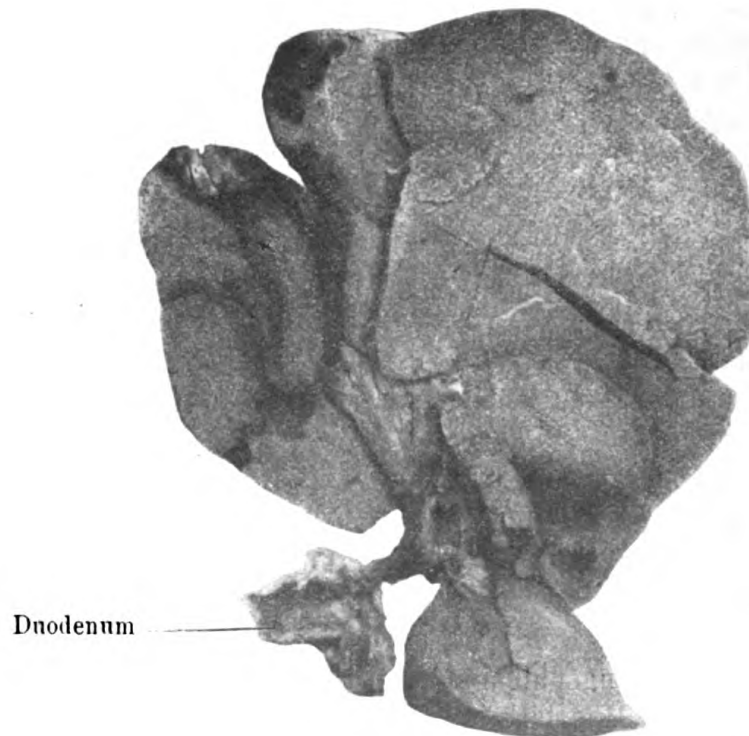
Datum	Zeit	Blutbilirubin- zahl	Direkte Reaktion	Urin
9. XII.	12 ⁰⁰	Spur	verzögert, Spur prompt	o. B.
—	12 ³⁰	Gallengangsunterbindung.		
10. XII.	12 ⁰⁰	0,85	verzögert	Bil. —, Ug. —, Ub.: Spur.
—	5 ³⁰	0,95	zweiphasig.	
11. XII.	11 ³⁰	1,55	zweiphasig- verzögert	Bil. —, Ug. —, Ub.? Hb.: Spur.
12. XII.	5 ³⁰	1,75	"	Bil. +, Ug. — Ub.? Hb. —
13. XII.	5 ⁰⁰	5,0	prompt	Bil. ++, Ug. —, Ub. —, Hb. —
14. XII.	10 ⁰⁰	5,0	"	Scleral- und Gewebsikterus.
15. XII.	10 ⁰⁰	4,7	zweiphasig- prompt	Bil. ++, Ug. —, Ub. —.
16. XII.	10 ⁰⁰	5,8	prompt	Bil. ++, Ug. —, Ub. —.
17. XII.	10 ⁰⁰	9,25	"	Bil. ++, Ug. +. (schwache Rotfärbung)! Ub.? eher —.
17/18. XII	?	Exitus.		Bil. ++, Ug. +, Ub.? eher —.

prompter unter Anstieg der Bilirubinwerte auf fünf Einheiten. Dieser ziemlich plötzliche starke Anstieg der Blutwerte am vierten Tage bedeutet dann wohl den Beginn des direkten Übertritts der Galle in das Blut.

Wie erklärt sich dieses verspätete Auftreten der prompten direkten Reaktion bei diesen Tieren? Wir könnten annehmen, daß die gestaute Galle bei den beiden Kaninchen langsam, eventuell wie gesagt, über den Umweg der Lymphbahnen in das Blut gelangt. Bei früheren eigenen Versuchen mit Gallengangsunterbindung bei Katzen war mir schon aufgefallen, daß der Ikterus verschieden schnell auftrat und führte ich dies auf verschieden starke Füllung der Gallenwege zur Zeit der Operation zurück. Die Katzen mit rasch eintretendem Ikterus starben schnell, eine Beobachtung, die auch von Leyden gemacht worden war (vgl. auch hier Kaninchen 3 und 5). Vielleicht sind in unseren Versuchen auch ähnliche Verhältnisse von Bedeutung gewesen. Eine sichere Beurteilung der Füllung der Gallengänge und der Gallenblase war bei der Operation nicht möglich. Auch die Autopsie ergab keinen Anhalt für dies so verschiedene Verhalten. Es fiel aber auf, daß gerade bei diesen Kaninchen 2 und 4 die Gallenblase und Gallengänge stark erweitert und prall gestaut, bei Kaninchen 5 und besonders bei Kaninchen 3 dagegen kaum oder nur geringgradig gedehnt waren. Es ist sicher kein Zufall, daß dieser Unterschied sich wiederum auf die zusammen-

gehörigen Tiere der beiden Gruppen bezieht. Es ließe sich denken, daß bei rasch eintretender Kommunikation zwischen Blutbahn und Gallenwegen und entsprechend raschem Anstieg des Blutbilirubins, wie es eben bei Kaninchen 3 und 5 der Fall war, eine erheblichere Anstauung der Galle in den Gallenwegen ausbleiben kann. Zur Demonstration dieser Verhältnisse sei hier die Photographie der Leber von Kaninchen 5 wiedergegeben (Abb. 1). Zum Vergleich

Abb. 1.



sei auf die Abbildung 2 (Seite 102) verwiesen, die die starke Erweiterung der Gallenwege bei Kaninchen 4 zeigt. Daß es sich dabei nicht um Differenzen handelt, die durch die seit der Operation verflossene Zeit bedingt sind, erhellt daraus, daß bei Kaninchen 2 schon bei der Relaparatomie am dritten Tage nach der Unterbindung prallste Füllung der Gallenwege zu sehen war. Mit dieser Theorie steht nun anscheinend der mikroskopische Befund in der Leber, der weiter unten noch etwas ausführlicher erörtert werden soll, in Widerspruch. Es zeigte sich nämlich, daß auch bei Kaninchen 5 und 3 ebenso wie bei den anderen Tieren bereits eine sehr erhebliche, fast cystische Erweiterung der größeren und kleineren intrahepatischen Gallengänge eingetreten war. Nun dürfte aber

die Gallenstauung zuerst immer die intrahepatischen, nur von einer Epithelschicht ausgekleideten Gallengänge treffen und zur Erweiterung bringen, ehe es auch zu einer Dilatation der widerstandsfähigeren Gallenblase und des Ductus hepaticus und choledochus kommt. So muß hier eben sehr rasch eine starke intrahepatische Gallenstauung mit frühzeitigem Abströmen der Galle in die Blutbahn eingetreten sein, bevor noch die äußeren Gallenwege ebenfalls stark erweitert wurden. Somit könnte unsere Anschauung auch trotz des histologischen Befundes ihre Berechtigung haben.

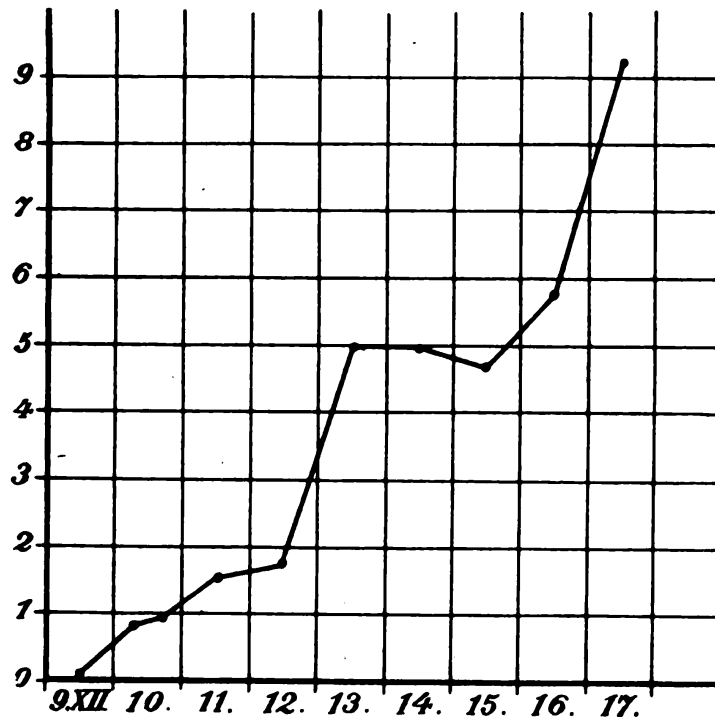
Wie erklären wir nun aber den, wenn auch geringen Anstieg der Blutbilirubinwerte vom funktionellen Typus, den wir bei diesen Tieren nach der Unterbindung finden und dessen Anteil sich auch noch am vierten Tage in dem zweiphasigen Ablauf der Reaktion bemerkbar macht? Nach meinen Anschauungen betreffs der Herkunft des funktionellen Bilirubins, die sich im wesentlichen mit denen Hijmans van den Bergh's decken, muß man wohl annehmen, daß es sich um eine Anschoppung des im retikuloendothelialen Apparat (Sternzellen, Milz usw.) gebildeten Bilirubins innerhalb der Blutbahn handelt infolge einer erschwerten Ausscheidung durch die Leberzellen, die durch die Gallenstauung in Mitleidenschaft gezogen und in ihrer ausscheidenden Funktion gestört sind. Daß nicht etwa prompte Reaktion erst bei einer größeren Menge von im Blut kreisenden Stauungsbilirubin auftritt, beweist der prompte Ablauf auch bei starker Verdünnung des Serums und beweisen Beobachtungen am Menschen, wo sich prompte Reaktion bei niedrigen Bilirubinwerten finden kann.

Wie verläuft nun die direkte Reaktion bei den Tieren der Gruppe, bei denen es zu raschem Anstieg der Blutbilirubinwerte kommt? Auch hier konnte ich bei Kaninchen 5 ein Stadium deutlich erhöhter Bilirubinwerte bei anscheinend verzögerter Reaktion nachweisen. Mittels Herzpunktion gelang es hier schon 7½ Stunden nach der Unterbindung genügende Blutmengen zur Untersuchung zu erhalten. Es zeigte sich dabei bereits so kurze Zeit nach der Operation der beträchtliche Anstieg des Blutbilirubinspiegels von Spuren auf zwei Einheiten. Dabei schien die direkte Reaktion einen verzögerten Ablauf aufzuweisen. Da hier jedoch zugleich ziemlich starke Hämoglobinämie bestand (s. unten) so ließ sich der Ablauf der Reaktion schlecht verfolgen. Wahrscheinlicher ist es, daß ein zweiphasiger Verlauf bestand, also eine Mischung aus funktionellem und Stauungsbilirubin schon in An-

betracht des hohen Blutwertes und in Analogie zu den anderen Tieren. 12 Stunden später war, wie erwähnt, der Blutbilirubinwert auf 4 Einheiten angewachsen und zeigte sich jetzt prompter Reaktionsablauf. Bei Kaninchen 1 verlief die direkte Reaktion 20 Stunden post operationem zweiphasig-prompt. Da das Tier darauf getötet wurde, scheidet es zur weiteren Klärung dieser Fragen aus. Kaninchen 3 ergab 22 Stunden nach der Unterbindung mit seinem hohen Wert von 6,5 Einheiten natürlich prompte direkte Reaktion. Wir sehen also, daß anscheinend auch bei den Tieren dieser Gruppe im Prinzip das gleiche Verhalten der direkten Reaktion zu bestehen scheint, nur daß hier das Stadium der reinen Leberzellstörung ganz kurz ist und schon innerhalb von 24 Stunden von starker Stauungs-bilirubinämie abgelöst wird.

Wir wenden uns jetzt zur Betrachtung der während der Gallenstauungen entstandenen Blutbilirubinkurve. Hier kommt nur Kaninchen 4 mit seiner längeren Lebensdauer in Frage, dessen Bilirubinzahlen, uns die obenstehende Tabelle 2 zeigt. In der folgenden Kurve 1 läßt sich das Ansteigen der Werte bei täglicher Untersuchung gut übersehen. Wir finden hier nach dem langsamen Anstieg der ersten drei Tage zweimal ein steiles Emporschnellen der Kurve: Am vierten Tage der bereits besprochene Anstieg von 1,75 auf 5 Einheiten und weiter am Tage vor dem plötzlich und unerwartet eintretenden Tode von 5,8 auf 9,25. Also beide Male innerhalb von 24 Stunden eine Vermehrung des Blutbilirubins um 3,25 bzw. 3,45 Einheiten, während in der dazwischen liegenden Zeit die Werte nur wenig schwanken. Es fällt schwer für dieses schubweise Ansteigen eine Erklärung zu geben, da doch nach den heutigen Anschauungen die Gallenfarbstoffproduktion kontinuierlich vor sich geht. In der Kurve ist ferner der, wenn auch nur sehr geringe Abfall am 15. Dezember bemerkenswert, weil damit eine Änderung der prompten direkten Reaktion in eine zweiphasig-prompte einherging. Man hätte größere Schwankungen erwarten können, da sich in der Literatur mehrfach die Angabe findet, daß die Bilirubinausscheidung im Urin bei Unterbindung des Ductus choledochus große Schwankungen aufweist, mitunter fast verschwindet, um dann wieder aufzutreten (z. B. Gerhardt, Lepehne). Entsprechend konnte auch an größere Wellenbewegungen in der Bilirubinkurve des Blutes gedacht werden. Andererseits ließen sich diese Erscheinungen auch durch funktionelle Schwankungen der Nierentätigkeit erklären. In unserem Versuch blieb die Bilirubinurie konstant.

Kurve 1.



Zum Vergleich sei hier die Tabelle 3 und Kurve 2 des Kaninchens 3 mit seinem rapiden Bilirubinanstieg im Blut wiedergegeben. Bei diesem Tier erreicht der Blutbilirubinspiegel in 3 Tagen fast dieselbe Höhe, die bei Kaninchen 4 erst in 9 Tagen erzielt ist. Ähnlich ist die Blutbilirubinkurve des Kaninchens 5.

Tabelle 3 (Kaninchen 3).

Datum	Zeit	Blutbilirubin-zahl	Direkte Reaktion	Urin
23. XI.	2 ³⁰	0,2	verzögert	o. B.
—	3 ⁰⁰	Gallengangsunterbindung.		
24. XI.	8 ⁰⁰	Kein Blut aus den Ohren zu erhalten.	Farbe dunkel.	Bil.?
—	1 ⁰⁰	6,5	prompt	Obermayer: hellgrüner Ring(?) Ug. —, Ub. —, Hb. —.
25. XI.	1 ⁰⁰	8,8	"	Obermayer: hellgrüner Ring(?) Ug. —, Ub. —, Hb. —. Exitus.

Leider erlag dasselbe den Folgen der am 23. Dezember vorgenommenen Herzpunktion (Blutung in den Herzbeutel). Es ist anzunehmen, daß am nächsten Tage die Blutbilirubinwerte noch höher gewesen wären. Der Tod dieses Tieres wäre bei dem schon vorher schlechten Befinden allerdings wohl auch spontan am 24. Dezember

eingetreten. Die Tabelle 4 und die dazugehörige Kurve 3 geben einen Überblick über diese Resultate.

Kurve 2.

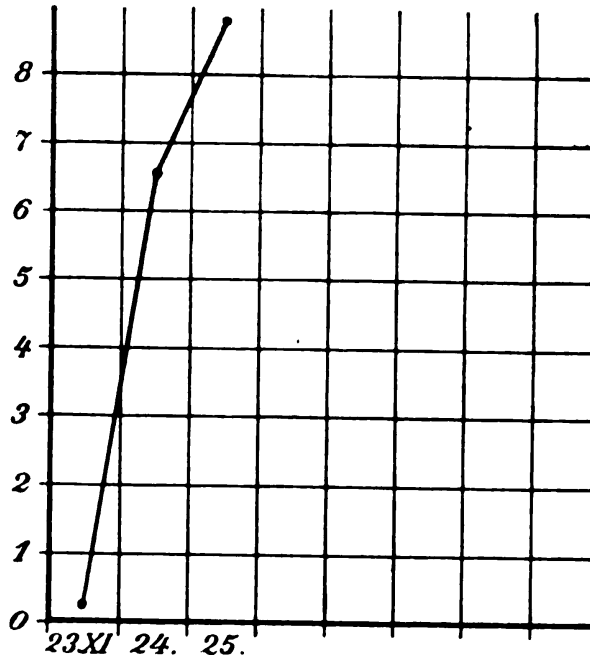
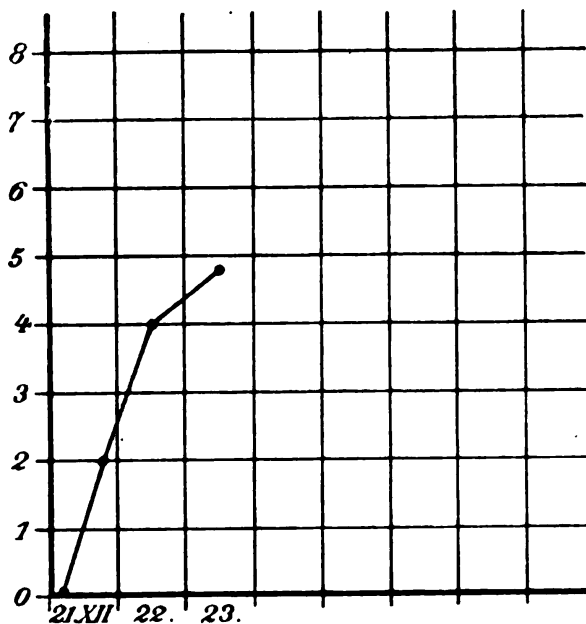


Tabelle 4 (Kaninchen 5).

Datum	Zeit	Blutbilirubin- zahl	Direkte Reaktion	Urin
21. XII.	10 ⁰⁰	Spur	verzögert	o. B.
—	12 ³⁰	Gallengangsunterbindung.		
—	8 ⁰⁰	2,0	verzögert	—
22. XII.	8 ⁰⁰	4,0	prompt.	Farbe: dunkelbraun, konzentriert, Hb. —. Obermayer: ? Trousseau: —, Ug —, Ub. Spur.
—	5 ³⁰	4,0	..	Farbe: hellgelblich. Bil.: —, Ug. —, Ub. Spur, Hb. —, schlechtes Befinden.
23. XII.	8 ³⁰	4,8	..	gelber Schüttelschaum, Bil.: ++, Ug. —, Ub. —, Hb. —. Exitus.

Wir kommen nun zum nächsten in Frage stehenden Punkt: Wann tritt Bilirubin im Harn auf und wie verhält sich die Ausscheidung während der Dauer der Unterbindung? Wir benutzten zur Untersuchung auf Gallenfarbstoff vorzüglich die von Obermayer und Popper angegebene Jodsalzsäureprobe, mit der ja diese Autoren in jedem menschlichen Urin Bilirubin nachgewiesen haben wollen. Meines Erachtens haftet allen diesen Ringproben (Gmelin. Trousseau) eine gewisse Sub-

Kurve 3.



ektivität. an, die den Wert herabsetzt. Mittels dieser Probe war bei Kaninchen 2 und 3 schon am Tage nach der Unterbindung ein schwacher hellgrüner Ring sichtbar, dessen Beurteilung jedoch als unsicher anzusehen ist. Eine sichere Bilirubinausscheidung mit Gelbfärbung des Filters, gelbem Schüttelschaum und zunehmend dunkelbraun-rötlicher Urinfarbe zeigte sich bei Kaninchen 4 erst am 12. Dezember, das ist am dritten Tage nach der Unterbindung. Der Schwellenwert schien hier zwischen 1,55 und 1,75 zu liegen. Bei Kaninchen 2 fand sich bei der Sektion am dritten Tage nach der Unterbindung ein gelbgefärbter Urin mit positiver Obermayer'scher Probe schon bei 1,3 Bilirubineinheiten. Im Gegensatz dazu ist es auffallend, daß bei Kaninchen 3 trotz der hohen Blutbilirubinwerte von 6,5 und 8,8 Einheiten keine sichere Bilirubinurie nachweisbar war. Ebenso wenig bei Kaninchen 5 am zweiten Tage nach der Unterbindung bei 4 Einheiten im Blut. Hier enthielt erst der Urin des nächsten Tages reichliche Bilirubinmengen wobei der Blutwert auf 4,8 gestiegen war. Es scheint nicht ausgeschlossen, daß wir bei den Kaninchen mit einem individuell verschieden hoch liegenden Schwellenwert für die Bilirubinausscheidung durch die Nieren rechnen müssen. Übrigens ist es nicht von der Hand zu weisen, daß die Steilheit des Anstieges der Blutbilirubinkurve bei Kaninchen 3 zum Teil auch durch die fehlende Bilirubinurie bedingt ist. Dieser Anschauung könnte auch das Kurvenbild von Kaninchen 5 (s. oben) entsprechen: Steiler Anstieg

am 1. und 2. Versuchstage bei fehlender Gallenfarbstoffausscheidung, geringes weiteres Anwachsen des Blutwertes am dritten Tage bei nunmehr starker Bilirubinurie.

Was die Ausscheidung des Bilirubins während der weiteren Dauer der Unterbindung betrifft, so haben wir schon erwähnt, daß bei Kaninchen 4 Bilirubin im Urin bis zum Tode des Tieres täglich gefunden wurde. Die Menge desselben schien allerdings nicht immer ganz gleich groß zu sein; da jedoch eine quantitative Bestimmung nicht möglich ist, kann hierüber nichts weiter ausgesagt werden.

Vielleicht gelingt es, exaktere Angaben über das erste Auftreten und über die Menge des ausgeschiedenen Bilirubins im Urin machen zu können, wenn man dazu das bei der Blutuntersuchung benutzte Diazoagens in derselben Art und Weise anwendet, wie ich es zur qualitativen Bilirubinuntersuchung des Bluteserums angegeben habe. Man mischt in einem kleinen Reagenzglase etwa gleich große Mengen von Urin und Reagens und vergleicht sie mit in gleichem Maße mit Kochsalzlösung verdünntem Urin. Bei Kaninchen 5 fehlte dabei am 2. Tage noch jede Rotfärbung, während sie am 3. Tage auch an stark verdünntem Urin deutlich zu erkennen war. Hierüber sollen jedoch noch weitere Versuche insbesondere am menschlichen Urin vorgenommen werden, da gerade schon normaler menschlicher Urin mit dem Diazoagens versetzt einen Farbumschlag in Gelbbraun zu geben scheint.

Zwei besondere Beobachtungen am Urin müssen hier noch erwähnt werden. Erstens fand sich unter den 5 Tieren 2 mal spektroskopisch nachgewiesenes Hämoglobin im Urin und zwar einmal in ziemlich großen Mengen am Tage der Operation (Kaninchen 1) und einmal in Spuren am 2. Tage nach der Unterbindung (Kaninchen 4). Die gleiche Beobachtung findet sich bei Mackay, der jedesmal nach der Unterbindung des Ductus choledochus beim Kaninchen eine nach 2—3 Tagen vorübergehende Hämoglobinurie fand. Bei unseren Tieren war dies ja nicht durchgehend der Fall. Jedoch konnte bei Kaninchen 5 während der beiden Tage nach der Gallengangsunterbindung in dem vorsichtig gewonnenen Bluteserum deutlich freies Hämoglobin nachgewiesen werden, ohne daß aber Hämoglobinurie auftrat. Daß diese Auflösung der roten Blutkörper durch die anscheinend rasch in das Blut übertretenden Gallensäuren bedingt ist, scheint mit Mackay wahrscheinlich. Allerdings ist das Ausbleiben der Hämoglobinurie und Hämoglobinämie beim Kaninchen 3 mit seinem rapiden Blutbilirubinanstieg mit dieser Anschauung nur schwer zu vereinigen; Es müssen also wohl auch noch andere Faktoren eine Rolle spielen.

Die zweite eigenartige Beobachtung war das Auftreten von

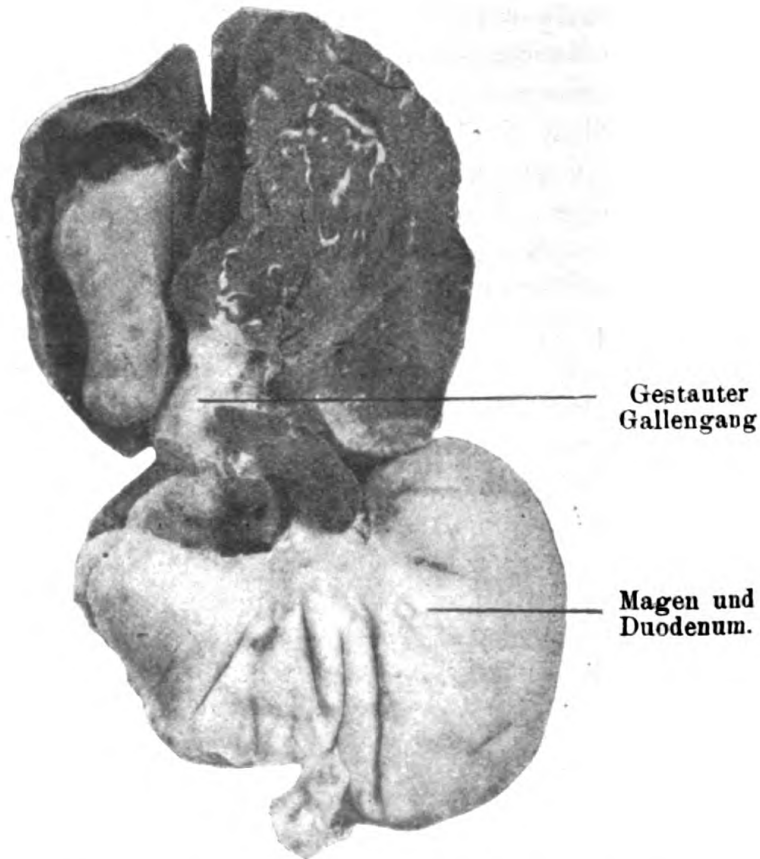
Urobilinogen und Urobilin im Urin bei Kaninchen 4 am Tage vor dem Tode. Urobilinogen wurde sonst überhaupt weder bei diesem noch bei einem der anderen Tiere gefunden; Urobilin nur in den ersten Tagen in Spuren (s. die Tabellen). Infolge des Gallenabschlusses hatte bei Kaninchen 4 jede Urobilinausscheidung bereits seit Tagen aufgehört. Die erste Annahme, daß sich jetzt die (doppelte!) Unterbindung gelöst hätte, wurde durch die Autopsie, die, wie die nachstehende Photographie (Abb. 2) zeigt, eine äußerst starke Gallenstauung mit enorm erweiterten Gallengängen bei völlig acholischem Duodenalinhalt erwies, widerlegt. Auch hatte eine kurz vorher vorgenommene Untersuchung des bräunlich gefärbten Stuhles die Abwesenheit von Urobilin ergeben. Es ist daher dieser Befund mit der enterogenen Theorie der Urobilinentstehung anscheinend nicht vereinbar, sondern spricht zugunsten der Fischler'schen Anschauung, daß geschädigte Leberzellen ihrerseits Urobilin bilden können. Die langdauernde Gallenstauung könnte diese Leberschädigung bedingt haben. Allerdings ist es ja nicht bewiesen, daß die hier bei Zusatz des Ehrlich'schen Reagens in der Kälte aufgetretene Rotfärbung, wenn sie auch das Spektrum mit dem Streifen im Gelborange gab, durch Urobilinogen bedingt war, da die Reaktion ja nur eine Gruppenreaktion auf Pyrrhole ist. Die Urobilinreaktion war fraglich, eher negativ. Auch führte der Versuch, das vermeintliche Urobilinogen durch Zusatz weniger Tropfen Jodtinktur in Urobilin umzuwandeln und dann spektroskopisch und durch die Fluoreszenzprobe nachzuweisen, nicht zu einem eindeutigen Resultat. Somit muß die Erklärung dieser Beobachtung offenbleiben.

Was die Frage nach dem ersten Auftreten des Skleralikerus betrifft, so fehlte er bei Kaninchen 2 mit seiner kurzen Lebensdauer und seiner geringen Bilirubinämie ganz. Bei Kaninchen 4 wurde er erst am Tage nach dem Erscheinen größerer Bilirubinmengen im Harn bei einer Blutkonzentration von 5 Einheiten vier Tage nach der Operation beobachtet. Im Gegensatz dazu notierte ich bei Kaninchen 3 und 5 schon am ersten Tage nach der Operation beginnende Gelbfärbung der Skleren, was bei den hohen Blutwerten (6, 5 und 4 Einheiten) nicht wundert. Die am folgenden Tage vorgenommene Autopsie erwies auch bei beiden Tieren starken Gewebsikterus.

Zum Schluß soll noch kurz auf die anatomischen und histologischen Befunde eingegangen werden. Wie schon das makroskopische Aussehen der Leber mit ihren grünen und grauen Fleckchen an der Oberfläche zeigte, fand sich mikroskopisch bei allen 5 Tieren eine mehr oder weniger starke Erweiterung der

intrahepatischen größeren und kleineren Gallengänge und zahlreiche Nekroseherdchen verschiedenster Größe. Es erwies sich die oft fast cystische Erweiterung der interlobulären Gallengänge als unabhängig von der Dauer der bestehenden Gallenstauung. Die stärkste Erweiterung fand sich allerdings bei dem Kaninchen 4, das die Operation $8\frac{1}{2}$ Tage überlebte. Fast ganz ebensogroß war

Abb. 2.



die Erweiterung aber auch bei Kaninchen 3, das nur 3 Tage nach der Unterbindung lebte. Wir sind ja auf diesen Punkt schon einmal eingegangen. Ebenso ist es bemerkenswert, daß sich gestaute Gallenmassen in Form feiner Zylinder, verzweigter Gebilde und rundlicher Tropfen innerhalb der auch sonst stellenweise erweitert und geschlängelt erscheinenden Gallenkapillaren vorzüglich bei den Kaninchen 3 und 5 mit ihrem raschen Anstieg des Blutbilirubinspiegels ebenso wie bei dem länger lebenden Kaninchen 4 fanden. Anscheinend haben wir Gallenthromben ähnliche Gebilde vor uns. Was die Nekroseherde anbetrifft, die bald ganze Läppchen, bald nur Teile derselben betrafen, so waren sie gerade bei dem mehr

subakuten Stauungsikterus des Kaninchens 4 ganz unbedeutend, während sie bei den anderen Tieren sofort in die Augen springen. Sie müssen sich, wie ihr Vorhandensein bei Kaninchen 1 beweist, innerhalb von 20 Stunden nach der Operation ausbilden. Ferner ist es von Bedeutung, daß ihr reichliches Vorhandensein nicht einen stärkeren Übertritt von Galle in das Blut zu bedingen braucht. Denn bei Kaninchen 2 fanden wir zuletzt nur 1,3 Bilirubineinheiten im Blut bei zweiphasig-verzögerter Reaktion, obgleich mikroskopisch äußerst zahlreiche Nekroseherde zu finden waren.

Als Nebenbefund soll noch bemerkt werden, daß bei Kaninchen 4 sich in den stark erweiterten interlobulären Gallengängen reichlich Blut vorfand. Einige kleinere Gallengänge erwiesen sich mit Eiterkörperchen angefüllt. Eine Erklärung für den Blutbefund vermag ich nicht zu geben. Bei demselben Tier hatte man den Eindruck, daß hier eine biliäre Cirrhose im Entstehen begriffen war. Im Gegensatz zu den anderen Tieren sah man bei diesem Kaninchen die einzelnen Läppchen scharf voneinander durch ein mäßig zellreiches Gewebe getrennt, in dem sich schon Bindegewebszüge zu bilden schienen, die von außen in die Acini eindringen und die Leberzellbalken auseinander sprengten.

Kurz zusammengefaßt läßt sich sagen, daß beim Kaninchen nach der Unterbindung des Ductus choledochus anscheinend eine Periode mit Anhäufung von funktionellem Bilirubin im Blute dem Übertritt der Galle ins Blut vorausgeht. Dieser beginnt entweder schon innerhalb von 20 Stunden und erreicht rasch hohe Werte oder er stellt sich erst allmählich im Laufe mehrerer Tage ein. Für diesen verschiedenen Verlauf der Gallenstauung ist außer anderen Bedingungen vielleicht auch ein verschieden hoch liegender Schwellenwert für die Bilirubinausscheidung durch die Nieren maßgebend.

Am Übergang vom mechanischen zum dynamischen Ikterus steht die **Hungerbilirubinurie der Hunde**, die ich ebenfalls vom Standpunkt des Blutbilirubins aus zu beleuchten suchte. Bekanntlich bekommen, was Naunyn nachweisen konnte, Hunde nach kurzem Hungern eine Bilirubinurie. Es war nun von Interesse, während eines solchen Stadiums das Blut einer quantitativen und qualitativen Gallenfarbstoffuntersuchung zu unterziehen. Derartige Untersuchungen sind bereits von Hijmans van den Bergh angestellt worden. Er fand, daß trotz der Bilirubinurie im Blutserum kein Bilirubin nachzuweisen war, wie er auch im Blut der normalen Hunde kein Bilirubin oder nur Spuren davon finden konnte. Aus diesen Beobachtungen zieht der Forscher den

Schluß, daß „der Schwellenwert für die Ausscheidung des Bilirubins durch die Nieren beim Hunde außerordentlich tief liegen müsse, wenn hier nicht andere noch nicht zu übersehende Verhältnisse vorliegen“. Da nun meine Toluyldiaminexperimente (s. u.) gegen diese Auffassung sprachen, so versuchte ich die Beobachtungen van den Bergh's zu wiederholen. Leider gelang es nicht, bei den mir zur Verfügung stehenden jungen Hunden eine sichere Hungerbilirubinurie hervorzurufen. Die Voruntersuchung an gesunden, gefütterten Hunden hatte in Übereinstimmung mit van den Bergh ergeben, daß im Blut des normalen Hundes Bilirubin fehlt oder nur in Spuren nachweisbar ist, wobei die direkte Reaktion einen verzögerten Ablauf zeigt. Nun ließ ich zwei etwa 4 kg schwere Hunde je 24 Stunden hungern. Der Urin blieb frei von Bilirubin. im Blut trat keine Veränderung auf. Einen dritten Hund ließ ich jetzt fast 5 Tage hungern (er bekam nur eine ganz geringe Portion Wasser) und erzielte trotzdem keine ausgesprochene Bilirubinurie. Die Obermayer'sche Probe ergab allerdings einen hellgrün-gelblichen Ring, die Trousseau'sche Probe blieb negativ. Dagegen fand sich jetzt im Gegensatz zum Beginn des Versuches im Urin bemerkenswerterweise Urobilinogen und Urobilin, wenn auch in geringen Mengen. Trotzdem konnte am letzten ebenso wie am vorletzten Versuchstage eine Vermehrung des Blutbilirubins oder eine Veränderung im Ablauf der direkten Reaktion nicht nachgewiesen werden. Soweit stimme ich mit van den Bergh überein. Da aber im Toluyldiaminversuch im Serum Bilirubin in quantitativ nachweisbarer Menge auftritt, ohne daß eine deutliche Bilirubinurie die Folge ist, so kann der Schwellenwert nicht prinzipiell so überaus tief liegen. Wir kommen darauf noch einmal zurück. Eher scheinen gerade beim Hungerversuch besondere Verhältnisse vorzuliegen, die noch einer weiteren Nachprüfung bedürfen. Anscheinend kommt es, wie das Auftreten von Urobilin und Urobilinogen beweisen, zu einer Schädigung der Leber.

Zu den Experimenten zum **dynamischen Ikterus** übergehend wollen wir zuerst die Toluyldiaminvergiftung in den Kreis unserer Untersuchung ziehen. Seit Stadelmann und Affanassiew ihre ersten Untersuchungen über den Ikterus bei der Toluyldiaminvergiftung anstellten, ist über diese interessante Experimentalerkrankung eine große Literatur entstanden. Den größten Teil derselben hat Eppinger in seinem Buch über die hepato-lienalen Erkrankungen erörtert und hat dort auch die Pathogenese dieses Ikterus ausführlich besprochen. Es wurde gerade der Ikterus nach Toluyldiaminvergiftung als eine anscheinend ohne

Gallenstauung einhergehende Gelbsucht ganz besonders zur Aufklärung der entsprechenden dynamischen Ikterusformen beim Menschen (hämolytischer Ikterus, Ikterus nach Vergiftungen usw.) herangezogen. Nachdem Stadelmann zuerst an einen Ikterus durch Pleiochromie ohne irgendwelche Blutzerstörung gedacht hatte, da er in seinen bekannten Experimenten eine starke Eindickung der Galle nachgewiesen hatte, der ein völliges Versiegen der Gallenfarbstoffsekretion folgte, konnte Affanassiew zeigen, daß zu gleicher Zeit ein Zerfall der roten Blutkörperchen vor sich ging. Er bezeichnet daher den Ikterus als einen „häm-hepatogenen“. Eppinger lenkte die Frage nach der Pathogenese des Toluyldiaminikterus in seinen ersten Arbeiten in das Fahrwasser eines rein mechanisch bedingten Ikterus, indem er die reichlich vorhandenen Gallenthromben als das für die Entstehung der Gelbsucht in Betracht kommende Hindernis in den Gallenwegen bezeichnete. Im Gegensatz zu ihm betonte Minkowski's Schüler Sterling, daß die funktionelle Leberzellschädigung wichtiger für die Entstehung des Ikterus als die mechanischen Momente seien. Es handele sich nach Minkowski um einen polycholen oder besser pleiochromen Ikterus durch Überfunktion der Galle bildenden Leberzellen infolge erhöhten Blutzerfalls und Parapedese des entstandenen Bilirubins in das Blut. Ohne die vielen weiteren Anschauungen und Theorien der zahlreichen Veröffentlichungen hier ausführlich aufzurollen — bei Dammann und Pappenheim findet sich ein ganz ausführlicher Überblick — sei nur betont, daß unsere Frage erneut an großem Interesse gewann, als Banti als erster zeigen konnte, daß die Milzextirpation den Ikterus verhindern kann. Damit war eine Analogie zum hämolytischen Ikterus gegeben und wurde die Ähnlichkeit dieser Vergiftung mit dem bekannten Krankheitsbilde vielfach in den Vordergrund gestellt. Auch Eppinger revidierte seine Anschauungen und steht heute auf dem Standpunkt, daß wir in dem Toluyldiaminikterus eine Kombination von hämolytisch-ikterogenen Vorgängen innerhalb der Zellen des reticulo-endothelialen Systems mit mechanischen Vorgängen in der Leber vor uns haben. Wie es schon von Biondi, Hunter, Minkowski, und später von Mc Nee u. a. betont worden war, fand auch Eppinger bei der Vergiftung einen reichlichen Untergang von roten Blutkörperchen innerhalb der Milzzellen und der gewucherten Sternzellen, die mit Blutkörperchentrümmern, Eisen und Gallenpigment überladen sind. Von besonderem Interesse sind nun seine Experimente, in denen er durch intravenöse Eisenzufuhr den Toluyldiaminikterus verhindern konnte. Durch die Eisenspeicherung waren die

Sternzellen blockiert und konnten sich nicht an der Billirubinbildung beteiligen, so daß weder Pleiochromie, noch Bilirubinurie auftrat. Hiermit bestätigte Eppinger meine im Jahre 1914 mit ähnlichem Resultat angestellten Versuche, den Arsen-Wasserstoffikterus durch intravenöse Collargolinjektionen zu verhindern.

Ich legte mir jetzt die Frage vor: wie verhält sich bei der Toluylendiaminvergiftung das Blutbilirubin, insbesondere wie verläuft dabei die direkte Diazo-reaktion? Hijmans van den Bergh hatte bereits Versuche mit Toluylendiaminvergiftung und seiner kolorimetrischen Methode angestellt, ohne aber Angaben über den Verlauf der direkten Diazo-reaktion zu machen. Er richtete sein Hauptaugenmerk auf die Frage, ob bei der Toluylendiaminvergiftung auch eine Bilirubinbildung in der Milz stattfindet, wie er sie bei Fällen von perniziöser Anämie und hämolytischem Ikterus hatte nachweisen können. Seine Resultate waren im Gegensatz zu gleichartigen Versuchen mit Phenylhydrazinvergiftung so gut wie negativ. Zugleich stellte er fest, daß in den ersten Stadien der Toluylendiaminvergiftung keine Blutzerstörung stattfindet, da die Werte für Hämoglobin und Erythrocyten im Gegensatz zu den späteren Stadien nicht abfielen. Aber auch dann ließ sich keine Farbstoffbildung in der Milz nachweisen. Somit stellt der Autor die Toluylendiaminvergiftung in Gegensatz zu der perniziösen Anämie. Ich möchte den Gegensatz zu dieser Krankheit und zum hämolytischen Ikterus nun an Hand meiner Experimente, die jetzt erörtert werden sollen, ganz besonders betonen.

Auf Grund der erwähnten Experimente Eppinger's, durch Eisenblockierung der Sternzellen den Ikterus zu verhindern, erwartete ich, daß wir es mit einem rein dynamischen Ikterus zu tun hätten, einem Ikterus, der bedingt sei durch Überproduktion von Bilirubin in den Retikuloendothelien, der die ausscheidenden Leberzellen nicht gewachsen seien. Entsprechend glaubte ich, daß wir im Serum funktionelles Bilirubin mit ausgesprochen verzögerter direkter Diazo-reaktion antreffen würden. Da nun aber Toluylendiamin ein Lebergift ist, wie wir es besonders auch aus den Untersuchungen von Joannowicz wissen, so war durch größere Dosen eine sekundäre Leberzellschädigung zu erwarten, die das Bild des rein dynamischen Ikterus trüben würde. Somit lag es mir besonders daran, mit möglichst kleinen Dosen auszukommen.

Bei einem 16 kg schweren Hunde erwies sich 0,05, 0,1 und auch 0,2 g Toluylendiamin subkutan injiziert als ganz unwirksam. Das Serum blieb wasserklar, Bilirubin konnte darin nicht nachgewiesen werden.

Auch im Urin traten keine pathologischen Bestandteile auf. Die Zahlen der roten Blutkörperchen blieben auf derselben Höhe und mikroskopisch war keine Veränderung der roten Blutkörper festzustellen. Einige Tage später wurden dann demselben Hunde 0,3 g Toluyldiamin subkutan injiziert. 24 Stunden darauf wurde aus dem Ohr Blut zur Untersuchung entnommen. Jetzt enthielt das Serum deutlich Bilirubin. Zu einer quantitativen Bestimmung reichte die Blutmenge nicht aus. Nach meiner Schätzung betrug die Bilirubinmenge etwa 0,6 Einheiten. Die direkte Diazoreaktion verlief zweiphasig mit etwa gleichgroßem prompten und verzögerten Anteil. Nach weiteren 4 Stunden war der Bilirubingehalt auf etwa zwei Einheiten gewachsen. Die direkte Reaktion war jetzt prompt, ebenso am nächsten Tage, dem zweiten nach der Einspritzung unter Anstieg auf etwa drei Bilirubineinheiten. Dabei war von einem Skleralikterus nichts zu sehen. Der Urin war etwas dunkler geworden und gab mit dem Obermayer'schen Reagens einen blauen Ring. Die Gmelin'sche und Trouseausche Probe waren unsicher. Jedenfalls wurden irgendwie erheblichere Gallenfarbstoffmengen nicht ausgeschieden. Urobilin und Urobilinogen fehlten.

Ein zweiter Versuch mit ganz vorsichtiger Dosierung wurde ferner an einem 3700 g schweren jungen Hunde vorgenommen. Er erhielt am 8. Dezember 9³⁰ 0,1 Toluyldiamin subkutan; um 5 Uhr keine Veränderung im Blut gegen den Vortag: Spur Bilirubin, verzögerte Reaktion. Abends 10 Uhr dagegen erscheinen im Blut deutlich vermehrte Gallenfarbstoffmengen (etwa 0,6 Einheiten). Dabei ist die direkte Reaktion bereits prompt. Das am nächsten Tage 9³⁰ vormittags entnommene Blut weist wieder nur noch Spuren von Bilirubin mit verzögerter Reaktion auf. Im Urin keine pathologischen Bestandteile aufgetreten.

Eine Woche später kam derselbe Hund erneut zur Untersuchung. Er sollte jetzt mehrere Tage hintereinander Toluyldiamininjektion erhalten unter täglicher Kontrolle des Blutes und Urins. Die nachfolgende Tabelle 5 gibt einen Überblick über das erhaltene Resultat.

Tabelle 5.

Datum	Zeit	Tol.-diam.	Blutbilirubin-zahl	Direkte Reaktion	Urin
16. XI.	11 ³⁰	0,1	Spur	verzögert	o. B.
17. XI.	10 ⁰⁰	0,1		"	Ug. —, Ub. —, Bil. —.
18. XI.	10 ⁰⁰	0,15	0,5	prompt!	Ug. —, Ub. —, Bil. —.
19. XI.	10 ⁰⁰	0,2	0,95	"	Ug. —, Ub. +, Bil. ? blauer Ring.
20. XI.	10 ⁰⁰	—	3,4	"	Ug. +, Ub. +, Bil. —.
21. XI.	9 ⁰⁰	—	0,95	verzögert!	Ug. —, Ub. —, Bil. —.

Wenn wir die drei Versuchsreihen übersehen, so ist als wichtigstes übereinstimmendes Ergebnis anzusehen, daß wir bei der Toluyldiaminvergiftung nicht, wie erwartet, funktionelles Bilirubin mit verzögerter

direkter Reaktion, sondern Stauungsbilirubin mit prompter Reaktion im Blute antreffen. Schon diese kleinen Dosen des Giftes, die wir verwandt haben, die nur einen leichten latenten Ikterus erzeugten, müssen also nach unseren jetzigen Anschauungen eine Störung im Gallenabfluß, müssen irgendwie die Ausbildung eines Hindernisses in den Gallenwegen zur Folge haben, so daß es eben zu einem Übertritt der bereits sezernierten Galle ins Blut kommt. Nach Hunter wird das Toluylendiamin durch die Leber ausgeschieden und erzeugt auf diesem Wege eine Cholangitis und wohl auch toxische Veränderungen bis hinauf zu den Gallenkapillaren. Daß sich auch Gallenthromben bilden, ist ja schon von Eppinger nachgewiesen. Immerhin ist es eigentümlich, daß schon diese geringe Giftmenge so schnell derartige Vorgänge in der Leber zur Folge zu haben scheint. Auch ist dieses Resultat nur schwer mit den Ergebnissen der Eppinger'schen Experimente in Einklang zu bringen. Danach müssen doch die Sternzellen bei der Entstehung des Ikterus eine wesentliche Rolle spielen, wie ja auch die Milzexstirpation imstande ist, den Toluylendiaminikterus zu verhindern. Nur einmal im ersten Versuch wird 24 Stunden nach der Injektion bei einer Bilirubinämie von etwa 0,6 Einheiten ein zweiphasiger Ablauf der direkten Reaktion mit gleich großem prompten und verzögerten Anteil notiert, der aber 4 Stunden später schon ein rein prompter geworden ist. Im 2. und 3. Versuch ist die Reaktion sogar schon beim ersten Erscheinen der Bilirubinmengen im Serum, bei den geringen Werten von 0,6 und 0,5 Einheiten prompt. Die Annahme, daß das im Blut kreisende Stauungsbilirubin mit seiner prompten Reaktion den verzögerten Anteil verdeckt, erscheint unbefriedigend. Es wäre also noch weiter aufzuklären, auf welchem Wege die Sternzellen und die Milz auf die Entstehung des Ikterus Einfluß haben. Nach der Milzexstirpation sollen ja die Leberveränderungen wesentlich geringer sein. Ich glaubte zuerst, daß Versuche mit großen Dosen des Giftes einen anderen Ausfall zeigen würden. Kam es doch bei unserer Giftdosis weder zu einer nachweisbaren Verminderung der Zahl der roten Blutkörper noch zu irgendwelchen mikroskopischen Veränderungen der Erythrocyten. Es wurde daher noch ein Versuch mit einmaliger großer Giftgabe ausgeführt.

Ein 27 kg schwerer Hund erhält am 8. Februar 0,54 g Toluylendiamin subkutan injiziert. Am 10. Februar deutlicher Ikterus: 19,6 Einheiten Blutbilirubin, direkte Reaktion prompt. 12. Februar: 51 Einheiten Stauungsbilirubin! 15. Februar: 23,5 Einheiten, schlechtes Befinden. 19. Februar im peripheren Blut 6,8 Einheiten, desgl. im Milzvenenblut. Direkte Reaktion stets prompt. Am 12. und 15. Februar im Blut-

serum Ug. +, Ub. +! Im Urin anscheinend nur Bilirubin. Hb. fällt von 86 auf 75, rote Blutkörper von 7180 000 auf 4 010 000. Keine Aniso- oder Poikilocytose; einige Normoblasten. Sektion am 19. Februar: Gallengänge frei. Tiefdunkelgrüne zähe Galle: 300 Einheiten Bilirubin. Milz vergrößert. Mikroskopisch in der Leber: zentrale Gallenstauung, sehr reichliche Gallenthromben. In den Sternzellen Gallotropfen und -Zylinder, keine Erythrophagocytose, kein Eisen. In der Milz: sehr viel grobkörniges und feintropfiges teils intra- teils extracelluläres Eisenpigment; keine Phagocytose roter Blutkörper.

Wir sehen also auch bei der starken, mit Anämie verknüpften Vergiftung einen Stauungsikterus mit prompter direkter Reaktion auftreten, der bis zu dem überraschend hohen Blutbilirubinwert von 51 Einheiten führt. Auch das mikroskopische Bild der Leber zeigt nur noch die Zeichen eines Stauungsikterus. Die durch die Eisenablagerungen wahrscheinlich gemachte lienale Hämolyse scheint für die Genese des Ikterus von untergeordneter Bedeutung zu sein. Die am 11. Versuchstage vorgenommene vergleichende Bilirubinbestimmung im peripheren und im Milzvenenblut ergab übereinstimmende Werte. So sehen wir jedenfalls, daß auch vom Standpunkt des Blutbilirubins aus die Toluyldiaminvergiftung nicht mit der perniziösen Anämie und dem hämolytischen Ikterus auf eine Stufe gestellt werden darf. Der Toluyldiaminikterus ist, soweit unsere Versuche zeigen, anscheinend ein Ikterus durch partielle Gallenstauung.

Bemerkenswert ist nun, daß im dritten Versuch, wie die Tabelle 5 zeigt, beim Abklingen des Ikterus 2 Tage nach Aussetzen der Injektionen die direkte Reaktion bei 0,95 Blutbilirubin auf einmal verzögert verläuft. Dieses Verhalten erinnert an die gleiche Beobachtung beim abklingenden katarrhalischen Ikterus und mitunter bei der ablaufenden Gelbsucht der Cholelithiasis. Die Erklärung hierfür wäre vielleicht, daß jetzt nach Aufhören der Giftwirkung auch die Gallenstauungserscheinungen in der Leber fortfallen und nun infolge der noch bestehenden geringen Schädigung der ausscheidenden Leberzellen das in den Sternzellen gebildete — vielleicht vermehrt gebildete — funktionelle Bilirubin sich im Blute anhäuft.

Wir möchten noch auf die Kurve des Blutbilirubins im dritten Versuch hinweisen. Innerhalb von 5 Tagen steigt der Wert von Spuren über 0,5, 0,95 auf 3,4 um schon am nächsten Tage wieder auf 0,95 abgefallen zu sein. Dabei tritt im Urin kein Gallenfarbstoff auf oder läßt sich wenigstens nicht sicher nachweisen. Damit kommen wir auf den Schwellenwert der Bilirubinaus-

scheidung durch die Nieren. Wir haben schon bei der Hungerbilirubinurie der Hunde diesen Punkt gestreift und die Annahme van den Bergh's von dem prinzipiell außerordentlich niedrig liegenden Schwellenwert im Hinweis auf diese Vergiftungsversuche abgelehnt. Wie wir aus den oben angeführten Zahlen ersehen, muß hier der Schwellenwert sogar oberhalb von 3,4 Blutbilirubineinheiten liegen, da ja keine Bilirubinurie eingetreten war. Wir müssen also nochmals betonen, daß bisher noch unbekannte Faktoren bei der Hungerbilirubinurie, die doch ohne Bilirubinämie vor sich zu gehen scheint, eine Rolle spielen müssen und daß wenigstens im Toluylendiaminversuch der Blutgrenzwert für die Bilirubinausscheidung durch die Nieren höher als 3,4 sein muß. Es soll noch besonders bemerkt werden, daß an dem Tage dieses höchsten Gallenfarbstoffgehaltes im Blut ein eben angedeuteter Skleralikterus in Erscheinung trat, um aber am nächsten Tage schon zu verschwinden.

Von pathologisch-physiologischem Interesse dürfte es sein, daß während des dritten Versuchs mit wiederholten Toluylendiamin Injektionen (vgl. Tab. 5) Urobilin und Urobilinogen im Urin nachgewiesen werden konnte. Am fünften Versuchstage, bei höchstem Stand des Blutbilirubins färbte sich der Urin auf Zusatz des Ehrlich'schen Reagens deutlich rot und gab bei der Urobilinreaktion eine sichere Fluoreszenz. Am nächsten Tage waren diese Erscheinungen wieder verschwunden, wie auch vorher Urobilin und Urobilinogen vermißt wurden. Bemerkenswert ist ebenso das Auftreten von Urobilinogen und Urobilin im Blut beim 4. Versuch auf der Höhe der Vergiftung. Ohne näher auf die Urobilinfrage einzugehen, sei nur darauf hingewiesen, daß diese Beobachtungen auch zugunsten einer Leberschädigung durch das Gift sprechen. Wie weit Pleiochromie mit daran beteiligt ist, bleibe dahingestellt.

In einer letzten Versuchsreihe sollte der Frage nachgegangen werden, ob es vielleicht möglich sei, durch Erzeugung von subkutanen Hämatomen einen leichten dynamischen Ikterus zu veranlassen, etwa analog dem Ikterus bei geplatzter Tubargravidität (Schumm). Hijmans van den Bergh hat bereits von einem anderen Gesichtspunkt aus subkutane Hämatome bei Hunden erzeugt. Er konnte in ihnen eine lokale anhepatische Bilirubinbildung nachweisen ohne daß die Blutbilirubinwerte anstiegen. Ich versuchte, ob es nicht doch durch mehrfach wiederholte Blutinjektionen möglich sein würde einen latenten Ikterus hervorzurufen.

Es wurde einem kleinen Hunde zuerst 10,0 ccm, einige Tage später 20,0 ccm, 3 Tage später wieder 20,0 ccm und schließlich am Tage darauf 45 ccm defibriniertes und mit Äther geschütteltes Menschenblut subkutan injiziert. In den ersten Tagen war wie vor dem Versuch nur eine Spur von Bilirubin mit verzögerter Reaktion nachweisbar. Am Tage nach der letzten Injektion dagegen war der Blutbilirubinspiegel auf 0,55 Einheiten gestiegen. Die direkte Reaktion zeigte dabei einen deutlich verzögerten Ablauf. Im Urin war kein Bilirubin, kein Urobilinogen, dagegen Spuren von Urobilin nachzuweisen. Am nächsten Tage war der Blutbilirubinwert schon sichtlich gefallen, wie der Ausfall der Reagenzglasreaktion zeigte. Es war also tatsächlich gelungen, eine wenn auch unbedeutende Hyperbilirubinämie von funktionellem Typus durch wiederholte subkutane Blutinjektionen beim Hund zu erzeugen. Vielleicht hätten weitere größere Blutinjektionen den Bilirubinspiegel noch höher getrieben. Es kann sich in diesen Experimenten um aus den Hämatomen resorbiertes anhepatisches Bilirubin oder um innerhalb der Retikuloendothelien infolge erhöhten Baustoffangebots vermehrt gebildetes Bilirubin handeln. Vielleicht gelingt es mittels der Phenylhydrazinvergiftung, die ja nach Hijmans van den Bergh mit einer anhepatischen Bilirubinbildung in der Milz einhergeht, einen dynamischen Ikterus mit Anhäufung von funktionellem Bilirubin im Blut hervorzurufen. Solche Experimente sollen noch angestellt werden.

Literatur.

Abramow, Virch. Arch. Bd. 176, 1904, S. 199; Virch. Arch. Bd. 181, 1905, S. 205. — Affanassiew, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 6, 1883, S. 281. — Biondi, Ziegler's Beitr. Bd. 18, 1895, S. 174. — Daumann u. Pappenheim, Folia haematologica. Arch. Bd. 18, 1914, S. 241. — Eppinger, Ergebnisse der inneren Med. u. Kinderheilk. Bd. 1, 1908, S. 107. Die hepato-lienalen Erkrankungen. Berlin 1920. — Fleischl, Arbeiten aus der physiol. Anst. zu Leipzig 1874, IX. — Frey, Kongreß f. inn. Med. 1892, S. 115. — Gerhardt, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 30, 1892, S. 6; Kongreß f. inn. Med. Bd. 15, 1897, S. 460. — Harley, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Teil 1893, S. 291. — Hijmans van den Bergh, Der Gallenfarbstoff im Blut. Leyden, Leipzig 1918. — Hunter, Lancet, 1892, S. 1209; Journ. of Pathol. and Bacteriol. Bd. III. — Jagic, Ziegler's Beiträge Bd. 33, 1903, S. 302. — Joannowicz u. Pick, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 7, 1910, S. 185. — Lepehne, Inaug-Diss. Königsberg 1910; Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 132, 1920, S. 96; Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 135, 1921, S. 79. — Leyden, Beitr. zur Pathologie des Ikterus. Berlin 1866. — Macay, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 19, 1885, S. 269. — Minkowski u. Naunyn, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 21, 1886, S. 1. — Naunyn, Grenzgebiete Bd. 31, 1919, S. 537. — McNee, Journ. of Pathol. and Bacteriol. Bd. 18, 1914, S. 325. — Obermayer u. Popper, Wiener klin. Wochenschr. 1908, Nr. 25. — Schumm, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 97, 1911, S. 32. — Stadelmann, Der Ikterus. Stuttgart 1891. — Sterling, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 64, 1911, S. 468. — Tischner, Virchow's Arch. Bd. 75, 1904, S. 90. — Whipple u. Hooper, Journ. of exp. Med. 17, 1913, S. 593.

Aus der medicin. Universitätsklinik Jaksch-Wartenhorst
in Prag.

Über Schwankungen des Rest-N im menschlichen Blute unter dem Einflusse von Aderlässen und Glühlichtbädern.

Von

Priv.-Doz. Dr. Julius Löwy und Dr. Robert Mendl.

Auf die Bedeutung des Harnstoffes und Rest-N im Blute hat bereits in früherer Zeit Jaksch (1) hingewiesen und die Bedeutung dieser Eiweißderivate für das Zustandekommen bestimmter Symptomenkomplexe betont; durch die Volhard'schen Arbeiten (2) der letzten Jahre hat der quantitative Nachweis des Rest-N im Blute für die Differentialdiagnostik der Nierenerkrankungen als wichtiges Symptom einen besonderen Wert erhalten.

Die Vermehrung des Rest-N im Blute gab jedoch nicht nur Veranlassung zu diagnostischen, sondern auch zu therapeutischen Erwägungen und die Therapie beschäftigte sich insbesondere mit der Eliminierung dieser Eiweißderivate. Neue Aufschlüsse über die Bedeutung des Rest-N haben wir nun durch die Arbeiten von Becher (3) erhalten, die sich mit der Beziehung des Blutrest-N zum Gewebsrest-N beschäftigen und es sei bezüglich der näheren Literatur der Kürze halber auf die Arbeiten Becher's verwiesen. Er konnte vor allem zeigen, daß der Bromlaugen N, der im großen und ganzen identisch ist mit dem Harnstoff-N, infolge seiner besseren Diffusionsfähigkeit in Blut und Gewebe annähernd gleich verteilt ist, während dagegen der Rest-N im Gewebe in viel größeren Mengen vorkommt als im Blute und zwar werden besonders hohe Werte vor allem in der Milz und in der Muskulatur angegeben, welche den Blutserumrest-N oft um ein Vielfaches übertreffen. Interessant ist auch die Beobachtung, daß der Bromlaugen-N in den Geweben einen prozentuell kleineren Teil des Rest-N ausmacht als im Blute und daß dieses Verhältnis sich bei Nieren-

insuffizienz in dem Sinne ändert, daß der Bromlaugen-N auch in den Geweben einen größeren Teil des Rest-N bildet. Die therapeutische Konsequenz, die Becher (4) in einer größeren Arbeit zu beweisen sucht, ist die, daß er im Gegensatze z. B. zu Plehn (5) die entgiftende Wirkung des Aderlasses bei Azothämie leugnet, da bei nephrektomierten Hunden große Aderlässe in der Regel eine merkliche Erhöhung des Rest-N-Gehaltes in Blut und Gewebe bewirken, welche zu dem mit dem Aderlaßblut entfernten Rest-N in keinem Verhältnis steht. Den normalen Gewebsrest-N nennt er Extraktiv-N und den bei Niereninsuffizienz hinzukommenden Retentions-N, Bezeichnungen, die wir im folgenden beibehalten wollen. Die Becher'schen Arbeiten geben uns ein erschöpfend klares Bild über die Verteilung des Rest-N im Körper und über sein Verhalten bei Niereninsuffizienzen und wir haben nun auf dieser Basis versucht, das Verhalten des menschlichen Blutes bei Konzentrationsänderungen desselben zu studieren und haben hierzu den Aderlaß und das elektrische Glühlichtbad gewählt. Bezüglich des Aderlasses liegen bereits einige Arbeiten vor (v. Hösslin, Gutmann und Wolf, Veil (6) u. a.), die zum Teil ein Ansteigen des Rest-N nach dem Aderlaß beobachteten und dasselbe als Ausschwemmung des Rest-N aus den Geweben deuten. Das Glühlichtbad wurde zu dem Zwecke gewählt, weil auch hier oft (E. Reiß (7), J. Löwy (8)) eine Blutverdünnung stattfindet.

Es lag somit folgende Fragestellung vor:

1. Wie verhält sich der Rest-N im Blute unter dem Einfluß von Aderlaß und Glühlichtbad beim normalen und kranken Menschen?
2. Kommt dem aus dem Gewebe in das Blut eingeschwemmten Rest-N eine Proteinkörperwirkung zu? Diese Wirkung sollte an der eventuell auftretenden Hyperglykämie gemessen werden, da durch J. Löwy (9) nachgewiesen wurde, daß parenteral zugeführtes Eiweiß zur Blutzuckervermehrung führt.

Unsere Methodik bestand darin, daß vor dem Eingriff, unmittelbar nachher und nach 1 Stunde Rest-N-Bestimmungen des Gesamtblutes nach J. Bang (10) vorgenommen wurden. Um ein Maß für die Blutverdünnung zu haben, wurden in den gleichen Zeitpunkten refraktrometrische Serumbestimmungen und in einem Teil der Fälle zu demselben Zwecke Mikrochlorbestimmungen nach

Bang ausgeführt. Denn der Aderlaß führt bei mäßiger Blutentziehung oft zu einer Chlorverdünnung im Blute, worauf der eine von uns in einer späteren Arbeit noch zu sprechen kommen wird. Auch die Blutzuckerbestimmungen wurden nach Bang ausgeführt.

Versuch I. M. M., Suicidversuch durch Erhängen; im Versuchsstadium vollständig gesund, 43 Jahre alt, verblieb 1 Stunde bei 48° im Glühlichtbad, starker Schweißausbruch.

Zeit	Rest-N in mg	Blutzucker in %	Refraktion in Skalenteilen
Vor dem Versuch	45,8	0,109	64,1
Unmittelbar nachher	33,7	0,092	62,4
1 Stunde nachher	30,8	0,122	61,4

Der Versuch zeigt, daß das Blut, um sich vor dem Wasserverlust zu schützen, mehr Flüssigkeit dem Gewebe zur Wiederherstellung der früheren Konzentration entnimmt, als nötig ist; es kommt zu einem Sinken der Serumkonzentration durch Übertritt von Gewebsflüssigkeit; der Rest-N sinkt deutlich, es geht somit in diesem Falle kein Extraktiv-N aus dem Gewebe in das Blut in nachweisbarem Maße über. Der Blutzucker zeigt nach 1 Stunde die Tendenz zur Steigerung und es ist durch Senator (11), Rolly und Oppermann (12), J. Löwy (13) gezeigt worden, daß ein solches Verhalten des Blutzuckers bei Hyperthermie eintritt, Versuche die in letzter Zeit wiederum durch Frenkel-Tissot (14) bestätigt wurden. Es scheint aus diesem Versuche hervorzugehen, daß Hyperthermie zur Hyperglykämie führt, daß die Wärme der auslösende Faktor hierfür ist, und daß, da der Blutzucker trotz sinkender Serumkonzentration und abnehmenden Rest-N steigt, dieses Verhalten nicht den Ausdruck einer Proteinkörperwirkung darstellt.

Versuch II. M. R., 30 Jahre alt. Polyarthritis chron. im Ablauf. Patientin wurde einer mäßigen Schwitzprozedur bei 44° C 44 Min. lang unterworfen.

Zeit	Rest-N in mg	Blutzucker in %	Refraktion in Skalenteilen
Vor dem Versuch	44	0,1	56,3
Nach dem Versuch	31	0,105	54,6
Nach 1 Stunde	36,6	0,1	54,0

Versuch II, der ebenfalls an einem annähernd gesunden Menschen ausgeführt wurde, gibt dasselbe Bild wie Versuch I. Die refraktrometrisch gewonnenen Zahlen deuten auf Hydrämie hin, dementsprechend sinkt der Rest-N, während der Blutzuckerspiegel infolge von Neubildung von Zucker sein Niveau beibehält. Wie die beiden Versuche zeigen, scheint Extraktiv-N aus dem Gewebe in nennenswerten Mengen nicht ohne weiteres ausschwemmbar zu sein.

Versuch III. M. E., 66 Jahre alt. Arteriosklerose. Der Blutdruck schwankt zwischen 160—190 mm Hg. Es wurden durch Aderlaß 200 ccm Blut entfernt.

Zeit	Rest-N in mg	NaCl in %	Serumrefraktion
Vor dem Versuch	45,0	0,452	58,1
Nach dem Versuch	28,6	0,475	56,3
Nach 1 Stunde	20,4	0,469	57,7

Auch dieser Versuch, bei dem auf Grund des klinischen Bildes eine Rest-N-Retention nicht anzunehmen war, zeigt dasselbe Verhalten wie die beiden vorhergehenden Versuche. Es geht daraus hervor, daß weder durch Schwitzversuche noch durch Aderlaß der Extraktiv-N der Gewebe in nennenswerter Weise alteriert wird, daß im Gegenteil die Untersuchung des Vollblutes immer eine Rest-N-Verdünnung gibt. Wie die Kochsalzzahlen anzeigen, ist in diesem Versuche Salz aus dem Gewebe ausgeschwemmt worden, worauf auch das Ansteigen der Serumkonzentration bereits nach 1 Stunde wieder hindeutet.

Versuch IV. L. B., 57 Jahre alt. Nephritis chron. mit mäßigen Eiweißmengen und einem Blutdruck von 145 mm Hg. Schwitzversuch 45 Min. bei 42° C.

Zeit	Rest-N in mg	Blutzucker in %	Serumrefraktion
Vor dem Versuch	22,8	0,118	57,2
Nach dem Versuch	35,7	0,108	54,2
Nach 1 Stunde	39,0	0,110	54,7

Während in diesem Versuche Serumkonzentration und Blutzucker das gewohnte Verhalten zeigen, steigt trotz der Blutverdünnung der Rest-N im Blute deutlich an. Es handelt sich bei diesem Falle wahrscheinlich um N-haltige Körper, welche von Becher als Retentions-N bezeichnet werden und der Fall weist

g*

darauf hin, daß dieser Retentions-N leichter mobil zu machen ist als der Extraktiv-N.

Versuch V. A. N., mittelschwerer Fall von Diabetes mellitus mit einer Zuckerausscheidung von 100 g, die in nicht ganz 1 Woche auf 32 g sank. Im Harn kein Aceton, keine Acetessigsäure. Schwitzversuch 45 Min. bei 42° C.

Zeit	Rest-N in mg	Blutzucker in %	Serumrefraktion
Vor dem Versuch	16,4	0,216	64,1
Nach dem Versuch	20,7	0,191	63,7
Nach ¾ Stunden	19,0	0,235	61,6

Das Verhalten des Rest-N zeigt keinen nennenswerten Ausschlag, auffallend sind nur die niedrigen Zahlen.

Versuch VI. M. F., 21 Jahre alt. Polyarthrit. acuta. 2 Tage nach Abklingen des Fiebers wurde ein Schwitzversuch in der Dauer von 45 Minuten bei 45° C angestellt, starker Schweißausbruch.

Zeit	Rest-N in mg	NaCl in %	Serumrefraktion
Vor dem Versuch	18,9	0,457	59,3
Nach dem Versuch	29,4	0,452	60,4
Nach 1 Stunde 15 Min.	29,0	0,457	58,8

Es ist verständlich, daß in diesem Falle infolge der fieberhaften Krankheit zu einer Ausschwemmung zerfallener Eiweißkörper aus dem Gewebe kam, was eine Zunahme des Rest-N im Blute zur Folge hatte. Auffallend ist weiter, daß der Kochsalzgehalt des Blutes immer gleich blieb, allerdings ist es auch zu keinen nennenswerten Schwankungen in der Serumrefraktion gekommen.

Wir wollen nun aus unseren Protokollen noch eine Reihe von vier Encephalitiden nach Grippe mitteilen und wollen uns in der Nomenklatur an die von R. Jaksch (15) vorgeschlagenen Bezeichnungen halten.

Versuch VII. A. P., 14 Jahre alt. Abgelaufene Encephalitis comatosa, im Versuchsstadium abgesehen von noch bestehender geringer Schlafsucht symptomlos. Schwitzversuch: 1 Stunde bei 45° C, starker Schweißausbruch.

Zeit	Rest-N in mg	Blutzucker in %	Serumrefraktion
Vor dem Versuch	38,	0,104	62,2
Nach dem Versuch	134	0,096	62,7
Nach 1 Stunde	140	0,105	61,1

Dieser relativ leichte Fall zeigt ein ganz enormes Hinauf-schnellen der Rest-N-Zahl, wie wir sie sonst nirgends gefunden haben. Es gibt dieses Verhalten vielleicht zu bestimmten Erwägungen Veranlassung. Die Schlafsucht bei dieser Krankheit wird im allgemeinen erklärt durch eine Mitbeteiligung der Schlafzentren, welche nach F. Moritz (16) vielleicht dem Oculomotoriuskern benachbart sind. Wir möchten jedoch darauf hinweisen, daß in letzter Zeit von Pribram und Herrnheiser (17) Körper kolloidaler Natur, vom Charakter der Eiweißabbauprodukte, die vielleicht Beziehungen zum Rest-N haben, aus dem Harn isoliert wurden und im Tierversuch eine schlafmachende Wirkung ergeben haben. Wir können nicht beweisen, daß diese Körper eine Fraktion unseres ausgeschwemmten Rest-N bilden, möchten aber auf diese Erklärungsmöglichkeit hinweisen. Vielleicht steht auch die von Dreyfus (18) beobachtete gute Wirkung der Durchspülung des Organismus mit physiologischer Zucker- oder Salzlösung damit in Zusammenhang. Der Fall zeigt jedenfalls, daß bei dieser Krankheit sich sehr viel Retentions-N im Gewebe aufstapeln kann und daß derselbe manchmal leicht mobilisierbar ist und das Verhalten des Blutzuckers weist deutlich darauf hin, daß diese Art der Eiweißderivate keine Proteinkörperwirkung ausübt; allerdings wissen wir nicht, ob der ausgeschwemmte Rest-N mit dem Blut-Rest-N identisch ist und welche Fraktion vorwiegend in ihm vertreten ist.

Versuch VIII. A. S., 18 Jahre alt. Encephalitis mit Symptomen der Paralysis agitans, schwerer Fall. Schwitzversuch $\frac{3}{4}$ Stunde bei 50° C, mäßiger Schweißausbruch.

Zeit	Rest-N in mg	Blutzucker in %	Serumrefraktion
Vor dem Versuch	26,6	0,117	62,2
Nach dem Versuch	36,0	0,092	59,8
Nach 1 Stunde	23,0	0,106	58,2

Der Versuch zeigt wohl nur eine mäßige Zunahme des Rest-N, allerdings bei starker Blutverdünnung, deutet aber darauf hin, daß zumindestens die Mobilisierbarkeit des Retentions-N in den Geweben in keinem Verhältnisse zur Schwere des Falles steht.

Versuch IX. W. E., 26 Jahre alt. Typische Encephalitis comatosa mit Schlafsucht als wesentlichstem Symptom. Blutentnahme von 210 ccm.

Zeit	Rest-N in mg	NaCl in %	Serumrefraktion
Vor dem Versuch	25,0	0,393	57,3
Nach dem Versuch	21,3	0,363	56,6
Nach 1 Stunde	32,0	0,389	56,2

Versuch IX ist ziemlich identisch mit Versuch VIII.

Versuch X a. H. T., 15 Jahre alt. Ablaufende Encephalitis comatosa mit noch vorhandener Schläfsucht. Schwitzversuch 45 Minuten bei 40° G. Starker Schweißausbruch.

Zeit	Rest-N in mg	NaCl in %	Serumrefraktion
Vor dem Versuch	16,2	0,446	56,3
Nach dem Versuch	33,0	0,447	56,2
Nach 1 Stunde	18,0	0,443	55,5

Versuch X b. Aderlaß beim selben Fall von 85 ccm.

Zeit	Rest-N in mg	NaCl in %	Serumrefraktion
Vor dem Versuch	16,6	0,420	56,2
Nach 1 Stunde	46,4	0,440	55,5

Versuch X a und X b am selben Individuum vorgenommen, ergeben auf verschiedenem Wege die gleichen Resultate und es hat der Aderlaß trotz der geringen Blutentnahme hier eine viel intensivere Wirkung gezeigt als der Schwitzversuch. Die beiden Versuche deuten aber auch darauf hin, daß im Schwitzversuche die Wärme allein als Rest-N bildender Faktor, vielleicht infolge Eiweißzerfalles nicht in Betracht kommt. Um diese Fehlerquelle auch noch weiter auszuschließen, wurde außerdem Serum, das aus dem Aderlaßblute gewonnen wurde und das auffallend milchig getrübt war, im Wasserbade $\frac{1}{3}$ Stunde bei einer konstanten Temperatur von 37 und 40° C gehalten und auf seinen Rest-N-Gehalt untersucht. Das Serum bei 37° hatte 9,7 mg, das bei 40° erwärmte 12,7 mg Rest-N. Wenn auch auf diesem Wege eine geringere Steigerung erzielt wurde, so steht dieselbe doch in keinem Verhältnis zur Rest-N-Zunahme im Schwitzversuche und es ist dieselbe tatsächlich auf Einschwemmung aus dem Gewebe und nicht auf Bluteiweißzerfall zurückzuführen. Auffallend sind auch hier, sowohl im Gesamtblut als auch besonders im Serum die niedrigen Werte.

Zusammenfassung. Die mitgeteilten Versuche zeigen ein gleichartiges Verhalten des Organismus gegenüber dem Aderlaß und dem Schwitzversuche. In beiden Eingriffen neigt der Organismus zu einer Hydrämie. Es tritt Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn über, welche jedoch je nach dem vorliegenden Zustande des Organismus eine verschiedene chemische Zusammensetzung haben kann.

Handelt es sich um einen normalen Körper, so beherrscht zunächst ausschließlich die eintretende Blutverdünnung das Bild und wir finden dementsprechend ein Sinken der Rest-N-Zahl. Eine Mobilisierung des Extraktiv-N scheint durch die beiden Eingriffe nicht oder nur im geringen, chemisch nicht meßbaren Maße zu gelingen. Handelt es sich jedoch um Krankheitsvorgänge, bei denen ein erhöhter Eiweißzerfall oder eine N-Retention anzunehmen ist, wie z. B. um fieberhafte Prozesse (akuter Gelenkrheumatismus, Encephalitis comatosa) oder um Nephritis, so ist eine Mobilisierung des sog. Retentions-N möglich und besonders Versuch VII weist darauf hin, daß uns die Bestimmung des Rest-N im Blute kein auch nur annähernd erschöpfendes Bild über die dem Organismus zur Verfügung stehenden Rest-N-Mengen gibt. Wenn wir auch über die Rolle, die der Rest-N für Blut und Gewebe spielt, noch einigermaßen im unklaren sind, so kann ihm, wie aus den Blutzuckerbestimmungen hervorgeht, doch wenigstens keine Proteinkörperwirkung im gewöhnlichen Sinne des Wortes zugesprochen werden; hierzu scheinen nur höher molekulare Eiweißkomplexe befähigt zu sein.

Wenn es nun auch durch den Aderlaß nicht gelingt, den Rest-N-Gehalt des Organismus wesentlich zu verringern, so kann damit noch nicht mit Sicherheit gesagt werden, daß dem Aderlaß keine entgiftende Wirkung zukommt. Es werden durch die Blutentnahmen die verschiedensten Reaktionen ausgelöst, wie dies z. B. Nishi (19) in Form der Aderlaßhyperglykämie als Funktionsausdruck der Leber nachgewiesen hat. Es ist jedenfalls nötig, dieser therapeutisch wichtigen Frage noch näher zu treten.

Es gehört ferner noch zu den ungelösten Problemen der pathologischen Physiologie, die Bedeutung abnorm im Gewebe abgelagerter Rest-N-Mengen für die eventuelle Entstehung von Krankheitssymptomen zu erkennen. Die Giftwirkung des dem Rest-N möglicherweise nahestehenden Harnkolloids läßt auch in dieser Richtung dem Experimente Wege offen, die vielleicht zum Ausbau des Begriffes der histogenen Toxikose führen können.

Literatur.

1. R. Jaksch, Internationale Beiträge zur inneren Medizin. Festschr. für Leyden. Berlin 1902, S. 197 und Zeitschr. f. Heilkunde 24, 401, 1903. — 2. Volhard, Handbuch der inneren Med. von Mohr u. Stäbelin Bd 3, S. 1149, 1918. — 3. Becher, Münchener med. Wochenschr. 67, 397, 1920, Med. Kl. 14, 813, 1918. Deutsches Arch. f. klin. Med. 128, 13, 1919; 129, 1, 1919; 134, 331, 1920. — 4. Ders., Zeitschr. f. klin. Med. 90, 7, 1920. — 5. Plehn, Deutsches Arch. f. klin. Med. 124, 321, 1918. — 6. Cit. nach Becher, Zeitchr. f. klin. Med. l. c. — 7. E. Reiß, Ergeb. d. inn. Med. 10, 576, 1913. — 8. J. Löwy, Med. Kl. 10, 1714, 1914. — 9. Ders., Deutsches Arch. f. inn. Med. 120, 180, 1916. — 10. J. Bang, Methoden zur Bestimmung einiger Blutbestandteile. J. F. Bergmann, Wiesbaden 1916, S. 6, 28 u. 40. — 11. Senator, Zeitschr. f. klin. Med. 67, 253, 1909. — 12. Rolly u. Oppermann, Biochem. Zeitschr. 48, 200, 1913. — 13. J. Löwy, Deutsches Arch. f. inn. Med. 120, 167, 1916. — 14. Frenkel-Tissot, Deutsches Arch. f. inn. Med. 133, 286, 1920. — 15. R. Jaksch, Med. Kl. 16, 589, 1920. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden, 1920 (im Druck befindlich). — 16. Moritz, Münchener med. Wochenschr. 67, 713, 1920. — 17. Přibram u. Herrnhaiser, Biochem. Zeitschr. 111, 30, 1920. — 18. Dreyfus, Münchener med. Wochenschr. 67, 538, 1920. — 19. Nishi, Arch. f. experim. Pathol. 61, 186, 1909.

Besprechungen.

1.

G. Jürgens, Infektionskrankheiten. Fachbücher für Ärzte.
Bd. VI, Berlin, J. Springer, 1920.

Dieses Fachbuch („Fachbücher“ ist eine Bezeichnung, die mir nicht sehr gefällt) der Infektionskrankheiten nimmt eine merkwürdige, fast etwas grollende Haltung der Bakteriologie gegenüber ein. Wie wenn sich die Bakteriologie in der Diagnostik der Infektionskrankheiten eine beherrschende Rolle anmaßen würde, die ihr nicht zukommt. Es ist ja selbstverständlich, daß nur der Arzt, der alle Symptome der Krankheit kennt, das entscheidende Wort zu sprechen hat, J. scheint aber doch die besondere Bedeutung der ätiologischen Aufklärung eines Falles etwas zu unterschätzen. Freilich ist es z. B. bei der Diagnose Sepsis das Wichtigste, den Herd, den Ausgangspunkt zu finden. Aber gerade für den Herd gibt uns unter Umständen der aufgefundenen Erreger bestimmte Hinweise (z. B. Colisepsis) und je weiter wir in der Auffindung spezifischer Mittel fortschreiten, was doch zu hoffen ist, desto mehr wird die Kenntnis des krankheitserregenden Bakteriums ausschlaggebend sein. Ich erinnere nur an die Möglichkeit einer Autovaccination. Klinisch-symptomatologisch enthält das kleine Werk viel Gutes, wenn auch manche neueren Methoden, wie z. B. morphologische und andere Blutuntersuchungen vielleicht etwas zu kurz kommen. Sehr knapp behandelt finde ich die Therapie; so nimmt in dem über 30 Seiten langen Kapitel Typhus die Behandlung kaum eine halbe Seite ein. „Gute und zweckmäßige Ernährung“ ist alles, was über die Diätbehandlung des Typhus gesagt ist. Daß es auch einen Paratyphus A gibt, erfährt man nicht aus diesem Buch. Ob es zweckmäßig war, einen eigenen Krankheitsbegriff „Erkältung“ wieder aufzustellen, möchte ich sehr bezweifeln; der Gefahr, daß mit dieser bequemen Ätiologie die verschiedenartigsten, von Kälteeinwirkungen oft gänzlich unabhängigen Zustände (trotz der diagnostischen Erwägungen des Autors) erklärt werden, sollte doch entgegengearbeitet und nicht Vorschub geleistet werden. (H. Kämmerer, München.)

2.

C. Hirsch, Wohnungselend und Tuberkulose. Über den Einfluß der Wohnung auf die Verbreitung der Tuberkulose. Tübingen, H. Laupp'sche Buchhandlung, 1919.

Erweiterter Vortrag mit umfangreichem, statistischem Material, das eine geradezu erschütternde Sprache redet. Das kurz gefaßte, sehr klar und sachlich geschriebene Schriftchen ist wohl in ganz besonderem Maße geeignet, Interesse für die sozialen Probleme und warmes Verständnis für das Elend großer Massen zu wecken, auch bei solchen, denen sonst diese Fragen leider allzu ferne liegen. Bodenreform, Wohnungsreform, Ledigenheime — das sind dringendste Erfordernisse im Kampf gegen diese Volksseuche — jetzt noch viel mehr als früher.

(R. Siebeck, Heidelberg.)

3.

Dr. Carl Häberlein, Vom Beruf des Arztes. 101 S. Hermann Minjon, Verlagsgesellschaft m. b. H., Frankfurt a. M. 1919.

Dieses kleine Buch handelt von den inneren Möglichkeiten des ärztlichen Berufes; es enthält nicht Vorschriften und Lehren, aber Gesichtspunkte, die aus einer festen und weitherzigen Stellung im ärztlichen Leben hervorgehen. In drei Teilen wird die ärztliche Wissenschaft, die ärztliche Kunst und das ärztliche Handeln besprochen. Man erfährt von den allgemeinen Begriffen der Wissenschaft und der Wissenschaftslehre, von den Naturwissenschaften als der Grundlage der Medizin, von Physik und Chemie und den verschiedenen Zweigen der Biologie mit ihren besonderen Begriffen wie Entwicklung, Regulation und Zweckmäßigkeit. In den Abschnitten über die klinische Ausbildung scheinen mir die Ausführungen über die Anamnese besonders wertvoll, die darauf hinweisen, daß der Arzt die ganze Persönlichkeit des Kranken kennen lernen soll. Die begrifflichen Auseinandersetzungen über Krankheit und Krankheitsbilder gipfeln in der These, daß es schließlich immer auf das Zusammenspiel aller Vorgänge am kranken Menschen ankommt. Die ärztliche Wissenschaft wird verstanden als die Grundlage der ärztlichen Kunst, d. h. der ledendigen Betätigung des Arztes am Kranken in Diagnostik, Prognostik und Krankebehandlung. Für die Behandlung ist die erste Frage: muß hier etwas geschehen? und erst die zweite, was muß hier geschehen?, denn nicht der Arzt, sondern die Natur heilt (ein Satz, der wohl seine Anstößigkeit nachgerade verloren hat), und der Arzt hat nur die besten Bedingungen — im weitesten Sinne — zu schaffen. Von der Hilfe des Arztes in Krankheit und Leid, von den persönlichen Aufgaben, die offenen und warmen Sinne für alles Leben voraussetzen, vom Arzt am Gesunden und im Staate wird viel Gutes und Feines gesagt. Der Verf. führt nahe an den Punkt, der dem Verständigen eine Torheit ist, aber er bleibt doch immer der verständnisvolle Arzt.

Das Beste an dem Buche ist gewiß, daß es von einem wirklichen Standpunkte aus geschrieben ist; es ist etwa der eines kritischen Idealismus mit seiner Weite und Tiefe, aber auch mit seinen Grenzen. Wissenschaft und Kunst und Leben werden billig gegeneinander abgewogen und wieder verbunden; die Absicht ist gut, zumal in einer Zeit, wo beide so sehr auseinanderzufallen drohen, die Wissenschaft, die immer mehr auf Einzelheiten, auf einzelne Methoden und einzelue Erscheinungen sieht, und die Kunst, die jener ratlos und gleichgültig gegenübersteht, ohne

Kritik und ohne Halt. Aber freilich, die tiefe Problematik des ärztlichen Berufes, die uns heute die Freude an der Wissenschaft der letzten Zeit etwas trübt und doch für alle Zeiten an der Sachlichkeit dieser Wissenschaft festhält, kann auf dem Boden dieses kritischen Idealismus wohl kaum voll entfaltet und überwunden werden.

(R. Siebeck, Heidelberg.)

4.

Paul Jungmann, Das Wolhynische Fieber. Mit 47 Abbild. 126 S. Berlin, Springer, 1919.

Zusammenfassende Darstellung über jene merkwürdige Erkrankung, die im Kriege eine so große und überraschende Rolle gespielt hat, unter Verwertung der Literatur und eines großen eigenen Materiales. Schon die klinischen Beobachtungen sprechen für eine besondere Infektionskrankheit, wenn auch im einzelnen Falle die Abgrenzung oft unsicher war, denn die Fieberkurve mit 5-tägigen Intervallen wurde nicht immer beobachtet und die „Schienbeinschmerzen“, die Verf. als zentral bedingt auffaßt, kamen auch bei anderen Krankheiten vor. Ausführlich wird die Frage des spezifischen Erregers besprochen. Verf. hat im frischen Blutpräparat und in Giemsa-Präparaten „hantelförmige Körperchen“, abhängig vom Krankheitsverlaufe, nachgewiesen, die er niemals bei anderen Kranken fand. In Kleiderläusen, die auf Wolhyniker gehalten wurden, sind Rickettsien nachweisbar, die Verf. nach zahlreichen Untersuchungen für den spezifischen Erreger anspricht; allerdings ist der Erreger aus dem Krankenblut noch nicht gezüchtet worden. Umfangreiche Mitteilungen über die Epidemiologie der Erkrankung.

(R. Siebeck, Heidelberg.)

5.

Külbs, Leitfaden der medizinisch-klinischen Propädeutik. 160 S. mit 86 Textabbildungen. Springer, Berlin, 1919.

Kurze, übersichtliche Darstellung für Studenten in den ersten klinischen Semestern. Allgemeine Diagnostik: Perkussion, Auskultation und Inspektion und Palpation (mit kurzen Hinweisen über Anamnese und Status). Spezielle Diagnostik: Erkrankungen des Bronchialbaumes und der Lunge, des Brustfelles, des Herzens und der Gefäße und der Abdominalorgane. Auf vier Seiten Angaben über die Untersuchung des Sputums, des Erbrochenenen, des Stuhles und des Urines. Auch die neueren Methoden, Röntgendiagnostik, Elektrokardiogramm sind kurz besprochen.

(R. Siebeck, Heidelberg.)

6.

Die Therapie an den Bonner Universitätskliniken. Herausgegeben von R. Finkelnburg. 3. Aufl. Bonn, Marcus & Weber, 1920. 745 S.

Ganz kurze, übersichtliche Zusammenfassung, die sich anscheinend

für die Studenten sehr bewährt hat und die auch für ältere Praktiker gewiß sehr zweckmäßig ist, besonders durch einzelne praktische Hinweise, z. B. über neuere und seltener gebrauchte Mittel und auch über Bezugsquellen von Sera u. dgl.

(R. Siebeck, München.)

7.

C. v. Noorden und H. Salomon, **Handbuch der Ernährungslehre**. 1. Band: Allgemeine Diätetik (Nährstoffe und Nahrungsmittel, allgemeine Ernährungskuren 7. Berlin, Springer, 1920. 1236 Seiten. Preis: 68 Mk.

Als weiterer Band der Enzyklopädie der klinischen Medizin ist der erste allgemeine Teil des Handbuchs der Ernährungslehre erschienen. Er behandelt die Nährstoffe, Nahrungsmittel, Nährpräparate, Genußmittel, alkoholischen Getränke, Gewürze, Tabak und endlich die allgemeinen Diätikuren in einem Band von über 1200 Seiten.

Der erste Abschnitt über die Nährstoffe stellt einen knapp und doch ganz umfassend gehaltenen Grundriß der Ernährungsphysiologie dar und ist in seiner Art unübertrefflich. Für denjenigen, der mit Interesse den Verhandlungen der Naturforscherversammlung in Naheim gefolgt ist, dürfte die Lektüre dieses Abschnitts wie ein Nachklang mit an Zahl, Feinheit und Kraft noch gesteigerten Registern erscheinen. Ganz besonders gilt dies vom Kapitel des Eiweißumsatzes. Die klassische Behandlung dieses Stoffes durch Rubner ist hier gewissermaßen umwachsen und durchzogen von lebhafter klinischer Realistik und von modernen klinischen Fragestellungen. Gleichzeitig fehlen aber auch die wirtschaftlichen Gesichtspunkte keineswegs. Ja man kann sagen, gerade das ist das Fesselnde und auch durchaus Eigene des Buchs, daß theoretische Wissenschaft durch praktische Erfahrungen — und zu diesen letzteren rechnen ja speziell in der Medizin die wirtschaftlichen Faktoren — in einer Weise ergänzt ist, daß eine der lebenswahrsten Erscheinungen der medizinischen Literatur als Einheit daraus entstanden ist.

Höchst vollständig ist dann die Behandlung der Nahrungsmittel, deren umfassende Kenntnis bis in alle technischen Details Bewunderung hervorrufen muß. Den Küchenerfahrungen des erfahrenen Arztes und des routinierten Diätkochs bringt dieser Abschnitt Neues und Empfehlenswertes. Objektive Kochwissenschaft wird hier durch feinsten Geschmack für den Kranken zu einer Diätkochkunst ersten Ranges.

Eigenes und Persönliches ist auch dem Kapitel über Nährpräparate nicht vorenthalten und wird ohne Zweifel gerade auch hier von der Allgemeinheit angenehm empfunden werden. Denn bei der Flut diesbezüglicher Produkte sind Führer besonders nötig.

Waren schon diese Abschnitte frei von jeder Schablone, so herrscht ganz besonders im Abschnitt über allgemeine Diätikuren das Prinzip, daß hier, verbunden mit der ausführlichen, auch Kleinigkeiten Rechnung tragenden Besprechung der verschiedenen Diätschemata, der Nichtschematismus als oberstes Grundsatz des Diätetikers gelehrt wird. Zur Besprechung kommen die allgemeine Hygiene der Mahlzeiten, die Milch-

kuren, die Obstkuren, die Durstkuren, die eiweißarme Kost, die vegetarischen Kuren, die kochsalzarme Kost, die Überernährung (Mastkuren), die Unterernährung (Entfettungskuren), die künstliche Ernährung und endlich die Ernährung unter besonderen Umständen, d. h. im Greisenalter, in der Schwangerschaft, im Wochenbett und beim Stillen.

Das Buch, als Erzeugnis höchsten, umfassendsten Wissens und einer an das Künstlerische streifenden Praxis und Erfahrung, wird in seinen Lesern seiner Anlage nach Theoretiker- und Praktiker, Akademiker und praktische Ärzte sowie Spezialisten aller Zweige vereinigen müssen. Es stellt ein Pendant zu den Werken über Pharmakologie dar und bildet mit ihnen zusammen die Grundlage, auf der jeder Arzt seine Therapie aufbauen muß.

(W. H. Veil, München.)

8.

Dr. H. Schall, Königsfeld (Baden), Diagnostik und Ernährungsbehandlung der Zuckerkrankheit in der Praxis. 2. Aufl. Leipzig, Kabitsch, 1920.

Das Buch gibt eine außerordentlich zweckmäßige Anleitung zur Beurteilung und Behandlung von Diabetikern. Nach einer kurzen Darlegung des „Wesens“ der diabetischen Stoffwechselstörung und der Stoffwechselfvorgänge bei Diabetes wird die Bedeutung der verschiedenen Nahrungsbestandteile, sowie die Technik der Toleranzprüfung und Diätbehandlung besprochen. Die für den Arzt zweckmäßigen Untersuchungsmethoden sind dargelegt. Eine große Schwierigkeit ist darin begründet, einen ausreichenden Überblick über die Menge der Ketonkörper zu gewinnen. Eine wirklich brauchbare Methode gibt es für die Praxis nicht. Der Verf. macht methodische Ersatzvorschläge. Mir persönlich möchte fast zweckmäßiger erscheinen, da es wirklich quantitative Verfahren nicht gibt, auch auf den Schein des Quantitativen zu verzichten und die alte Schätzung der Farbe bei der Gerhardt'schen Probe beizubehalten. Gerade hier macht der Verf. einen kolorimetrischen Vorschlag.

Die Nahrungsmittel und ihre Verwendung, sowie ihre Gewinnung werden eingehend, übersichtlich und in einer gerade für die Schwierigkeiten der Gegenwart sehr zweckmäßigen Weise besprochen. Für das Karamel wäre vielleicht seine günstige Wirkung auf die Acidose noch nachzutragen. Das Buch erscheint mir sehr gut, wegen seiner glücklichen Mischung von vollem Verständnis für die Theorie — ohne das kann man Diabetes nicht behandeln — und bestem praktischen Können mit großer persönlicher Erfahrung. Ich empfehle das Buch dem Arzte auf das wärmste. Höchst bedauerlich ist nur der ungeheure Preis: 14 Mark für 70 Druckseiten!

(Krehl.)

9.

H. Hirschfeld, Die Erkrankungen der Milz. H. Eppinger und E. Ranzi, Die hepato-lienalen Erkrankungen. Enzyklopädie der klinischen Medizin. Berlin, Verlag von Julius Springer. 1920.

Hirschfeld gibt auf 77 Seiten einen gedrängten wohl mehr einleitend programmatisch gedachten Überblick über die verschiedenen primären und sekundär symptomatischen Erkrankungen der Milz, im wesentlichen makroskopisch anatomische und klinische Besprechungen, z. T. mit Hinweisen auf spätere monographische Darstellung.

H. Eppinger behandelt sodann auf 568 Seiten die hepato-lienalen Erkrankungen. Auf breiter klinischer und experimenteller Basis unter eingehender Berücksichtigung und kritischer Bewertung der Literatur werden die Wechselbeziehungen zwischen Milz, Leber und Knochenmark dargestellt. Den Hauptwert legt er auf die Bedeutung der Milz im intermediären Hämoglobinstoffwechsel als eines Organs, das als der wichtigste Vertreter eines Systems an der Bildung und Rekonstruktion der roten Blutzellen den hervorragendsten Anteil nimmt. Im Mittelpunkt der Betrachtungen steht demnach der die Bildung und Zerstörung der Erythrocyten regelnde Zellapparat, die Endothelien und Reticuloendothelien der Milz und die endothelialen Kupfer'schen Zellen der Leber. Rote Blutzellen, welche in die Reticulärsubstanz der Milz gelangen, werden zum Teil phagocytiert, zerstört, das Eisen als Hämosiderin abgelagert, die Zellreste vermutlich weiter fortgeführt; zum Teil werden sie nur angedaut, verlassen die Milz und gelangen in die Leber, wo sie den Kupfer'schen Endothelien zur Beute fallen. Diese bilden aus dem freiwerdenden Hämatin Bilirubin und Urobilinogen und geben es an die Leberzellen ab. Letztere werden als reine Exkretionsorgane aufgefaßt. Die Hämolyse wird also als aktiver Vorgang, als funktionelle Äußerung der genannten Zelltypen, betrachtet. Diese Funktion kann im Sinne der Über- oder Unterfunktion verändert sein. Da das zerfallende Hämoglobin nach Verfasser quantitativ in der Galle zum Vorschein kommt, ist der Bilirubin- bzw. Urobilinogehalt des Stuhles oder des Duodenalinhaltes der beste Maßstab für die Größe des Erythrocytenzerfalls, die „Mauserung des Blutes“. Die Möglichkeit einer gewissen Rückresorption im Kolon und erneuten Zufuhr zur Leber tut dieser Tatsache nur geringen Abbruch. Urobilinurie ist ein Hinweis, aber kein Maßstab für gesteigerte Hämolyse. Da die Leberzellen nur für ein bestimmtes Quantum Bilirubin aufnahmefähig erscheinen, kann ein Mehr durch gesteigerte Endothelfunktion in die allgemeine Zirkulation gelangen und zu Gelbsucht führen. Verminderte Tätigkeit der endothelialen Elemente wird in Beziehung zur Polycythämie gesetzt.

Eine wesentliche Stütze seiner Lehre von der Hämolyse und der Bedeutung der Milz für diese sieht Eppinger in den histologischen Veränderungen der Milz und der erfolgreichen Bekämpfung der gesteigerten Hämolyse durch die Milzexstirpation. Histologisch spielen besonders Gefäßveränderungen, welche die roten Blutkörperchen durch Zirkulationsbehinderungen in das Milzreticulum ablenken und daselbst dem Untergang weihen, eine Rolle. Die Beziehungen der Milz zum Knochenmark sieht Verfasser darin, daß durch die Milztätigkeit ein Knochenmarksreiz ausgeübt wird. Von der Suffizienz oder Insuffizienz des Knochenmarks hängt es ab, ob trotz gesteigerter Hämolyse die Blutkörperchenzahl normal oder evtl. bis zu schwersten Graden vermindert wird. Konstitutionelle Minderwertigkeit kann außerdem der Blutbildung

eine pathologische Richtung geben. Eisenablagerung, Hämosiderose, kann mit und ohne Zeichen vermehrten Blutzerfalls zustande kommen, ist daher als vergleichende Größe des Blutzerfalls nicht zu verwenden.

Der endotheliale bzw. reticulo-endotheliale Zellapparat steht auch in besonderer Beziehung zu dem Eisen- und Lipoidstoffwechsel. Insuffizienzerscheinungen können sich in dem Sinne geltend machen, daß die Zellen zwar zur Aufnahme dieser Substanzen noch befähigt sind, die weitere Abgabe und Verwertung aber behindert ist, also auch hier ein aktives funktionelles Eingreifen in die intermediären Stoffwechselvorgänge. Die Hämolymphtdrüsen gelten funktionell als milzähnliche Organe, die bei starker Ausbildung die Milzfunktion ersetzen können.

Auf diesen theoretischen Grundlagen ergibt sich die Gruppierung des Stoffes. Die praktisch-therapeutisch wichtigste Folgerung ist die Empfehlung der Milzexstirpation zur Einschränkung oder Behebung pathologisch gesteigerter Hämolyse und ihrer Folgeerscheinungen.

Nach einer vortrefflichen Einführung in die Histologie der Milz, Hämolymphtdrüsen, Leber, Knochenmark, in die Methoden zur Bestimmung der Blutmauserung folgen eingehende Betrachtungen über die Entstehung eines Ikterus, besonders des hämolytischen Ikterus und seiner Unterscheidungsmerkmale gegen den mechanischen Stauungsikterus. Pleiochromie infolge gestetgerter Hämolyse (Überfunktion der Milz und der Kupfer-Endothelien), Eindickung der Galle, Bildung kapillarer Gallenthromben, physiologische Unzulänglichkeit der exkretorischen Leberzelltätigkeit trotz maximaler Leistung sind die Ursachen des hämolytischen Ikterus. Anhepatische Bilirubinbildung gilt nicht als ausgeschlossen. Die Urobilinurie und die geringe oder fehlende Bilirubinurie trotz Bilirubinämie wird auf das besondere Verhalten des Nierenfilters bezogen. Das Fehlen der Gallensäuren im Urin ist noch ungeklärt. Der experimentelle hämolytische Ikterus nach Vergiftung mit Toluyldiamin und anderen Blutgiften wird eingehend gewürdigt. Das folgende Kapitel behandelt den menschlichen hämolytischen Ikterus in seiner familiär kongenitalen und erworbenen Form. Ein besonderes Merkmal gibt ihm die Fragilität der Erythrocyten. Anschließend werden die Ikterusformen bei infektiösen Prozessen kurz besprochen. Es folgt die Lehre von der perniziösen Anämie, wobei eine hämolytische Form mit Pleiochromie, Urobilinurie und eine nicht hämolytische aplastische Form unterschieden werden. Der Begriff der Anämie splenica wird als Sammelbegriff verschiedenster Erkrankungen abgelehnt. Die Anaemia pseudoleucaemica infantum wird als Reaktion eines funktionell minderwertigen Knochenmarks auf erhöhten Blutzerfall aufgefaßt. Morbus Banti, Stauungsmilz, thrombo-phlebitische Milztumoren und verwandte Erkrankungen werden gewürdigt, sodann eingehend der Stand der Anschauungen über die Lebercirrhosen erörtert. Verfasser räumt der sog. hypertrophischen oder biliaren Lebercirrhose eine Sonderstellung ein, indem der Ikterus nicht rein mechanisch, sondern auch hämolytisch, d. h. splenogen, zu erklären sei. Günstige Erfolge der Splenektomie werden dafür angeführt. Verfasser unterscheidet noch splenomegale Cirrhosen ohne Ikterus und solche mit schwerer Anämie. Den Schluß bilden die Kapitel über Polycythämie, Hämochromatose, Splenomegalien vom Typus Gaucher bzw. die Zusammenhänge von Milz und

Störungen im Lipoidstoffwechsel. E. Ranzi bespricht im Anhang Indikationen und Methodik der Splenektomie und die Erfolge bei hämolytischem Ikterus, perniziöser Anämie, megalosplenischen Cirrhosen und thrombophlebitischen Formen.

Die Grundlagen der Eppinger'schen Darstellung einer allgemeinen pathologischen Physiologie der Milz dürften kaum allseitig widerspruchlos aufgenommen werden, so besonders die Lehre von der beherrschenden aktiven funktionellen Betätigung des reticulo-endothelialen Zellapparates. Auch die Lehre vom pleiochromen Ikterus, der Bedeutung der Gallenkapillarthromben, der Milzgefäßschädigungen, der Urobilinurie, sowie die nosologische und pathogenetische Gruppierung einzelner Krankheitstypen wird manchen Zweifeln begegnen. Trotzdem liegt hier ein höchst bedeutungsvolles originelles Werk vor, das hervorragendes Interesse beanspruchen kann. Es wird ein bleibendes Verdienst des Verfassers sein, durch die Betonung der grundlegenden Bedeutung der intermediären stofflichen Umsetzungen im Blutzellenleben und der ihr dienstbaren Gewebsbestandteile der hämatologischen Forschung und weit darüber hinaus neue Wege und Anregungen gegeben zu haben. Eindrucksvolle Darstellungskunst, eingehende Berücksichtigung der Literatur, Belebung des Inhalts durch zahlreiche Krankheitsberichte, zahlreiches Bildmaterial und eine vortreffliche Ausstattung durch den bekannten Verlag kommen dazu, dem Eppinger'schen Werk weiteste Verbreitung und eingehendes Studium zu wünschen.

(Kurt Ziegler, Freiburg i. Br.)

10.

L. Asher, Die Unregelmäßigkeit des Herzschlags. Eine physiologische Studie für Ärzte. Paul Haupt, Bern, 1920. 66 Seiten. Mk. 6.—.

Zusammenfassende Darstellung der Lehre von der Entstehung des normalen und des unregelmäßigen Herzschlags auf Grund einer Besprechung neuerer experimenteller Arbeiten auf diesem Gebiete. Die Klinik der Unregelmäßigkeiten des Herzschlags wird durch den Plan des Buches ausgeschlossen, da sie, wie im Vorwort gesagt wird, nicht Sache des Physiologen ist.

Die pathologische Physiologie wird aus dem Buche den Schluß ziehen, daß sie als Grundlage ihres Denkens die experimentelle Forschung nicht entbehren kann, daß ihr aber mit der Ausbildung exakter Untersuchungsmethoden (Sphygmographie, Phlebographie, Elektrokardiographie) die klinische Beobachtung am kranken Menschen nicht mehr nur die Fragestellungen, sondern auch viele Antworten gibt, die das Experiment nicht zu finden erlaubt. Die selektiv verfahrenen Krankheitsprozesse sind, wie Verf. im Schlußsatz ausführt, in ihrer Reichhaltigkeit der ordnenden Hand des Experimentalforschers überlegen.

(H. Straub, Halle a. S.)

Aus der medizinischen Poliklinik der Universität zu Hamburg,
Eppendorfer-Krankenhaus (Vorstand: Prof. Dr. Schottmüller).

Über Lungenstreptotrichose.

Von

Dr. **Hermann Lenhartz.**

(Mit 2 Abbildungen.)

Streptotrichosen gehören zu den seltenen Infektionskrankheiten. Sie treten als Allgemein- und als Lokalinfektionen auf. Im Vordergrund steht die Infektion der Rachenorgane, von denen aus in erster Linie die Lunge befallen wird. Der Seltenheit wegen ist die Veröffentlichung einzelner Fälle, deren Diagnose um so schwerer fällt, je unbekannter das klinische Bild ist, nicht zwecklos. Aus diesem Gesichtspunkt heraus und wegen gewisser Eigentümlichkeiten möchte ich einen hier beobachteten Fall mitteilen, der darauf hinweist, daß man bei unklaren, fieberhaften, chronischen — aber auch bei akuten — Lungenerkrankungen an eine Pilzinfektion denken muß.

Es dürfte sich empfehlen, bevor auf den speziellen Fall eingegangen wird, die Stellung der Streptotrichose sowohl in klinischer als auch in bakteriologischer Hinsicht zu besprechen. Wenn schon die Streptotrichose von einer Tuberkulose der Lunge schwer abzugrenzen ist, so scheint die Trennung zwischen einer Actinomyces- und Streptothrixinfektion noch verwickelter. Denn die Ansichten über diese beiden Pilzarten stimmen keineswegs überein, wie wir sehen werden. Daher ist es zu begrüßen, daß Plaut zum erstenmal in einem Lehrbuch der inneren Medizin eine ausführliche und klare Darstellung der Streptotrichosen gegeben hat. Besonderes Interesse erweckt hier die Eingliederung des Actinomycespilzes als Unterabteilung unter den Sammelnamen der Streptotrichosen, während Petruschky im Lehrbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann alle Pilze mit echter Ver-

zweigung den Trichomyceten (Haarpilzen) zuzählt und *Actinomyces* sowie *Streptothrix* als gleichwertige, parallele Unterarten dieser Haarpilze aufführt.

Außer in Staehelin findet er in Aschoff und Löhlein Verfechter seines Gedankens. Im Kolle-Hetsch wird zwar die große Ähnlichkeit zwischen *Actinomyces* und *Streptothrix* hervorgehoben, aber entschieden eine Artgleichheit beider wegen deutlicher Unterschiede abgelehnt. Neben der Drusenbildung bei *Actinomyces* wird die leichte Züchtbarkeit und das rasche üppige Wachstum der *Streptothrix* auf gewöhnlichem Nährboden angegeben. Wie weit diese Merkmale in unserem Falle zutreffen, werden wir später sehen. Die vielfachen Unklarheiten sind dadurch verschuldet, daß der Name *Streptothrix* zweimal vergeben ist. Das erstemal 1839 durch Corda für einen schimmelartigen Organismus, das zweitemal durch Cohn 1875 für die von Gräfe im Tränenkanal entdeckten Pilzfäden. Es sind seit dieser Zeit zahlreiche Vorschläge gemacht, um Verwechslungen zu vermeiden, die aber für die Medizin eigentlich nicht zu fürchten sind. Denn der von Corda mit *Streptothrix* bezeichnete Pilz hat kaum Ähnlichkeit mit dem, was Ferd. Cohn *Streptothrix* nennt. Rullmann, der es 1898 als unmöglich hinstellte die Gattung *Actinomyces* scharf von der *Streptothrix* zu trennen, nimmt späterhin einen anderen Standpunkt ein, indem er dem Vorschlag französischer Autoren folgend den Namen *Streptothrix* als durch Corda vergeben betrachtet und alles, was mit diesem Pilz nicht in engstem Zusammenhang steht, der *Actinomyces*gruppe zurechnet. Dieselbe Ansicht vertreten Lehmann-Neumann in der letzten Auflage ihrer bakteriologischen Diagnostik. Französische Autoren wie Savageau und Radais, Sabrazès und Rivière u. a. haben nach langen Untersuchungen für die in Frage stehenden Pilze den Namen *Oospora* vorgeschlagen, der aber sehr schnell aus verschiedenen Gründen fallen gelassen ist zugunsten der ebenfalls von Frankreich aus propagierten Benennung dieser Gruppe mit *Nocardosen* zu Ehren des bekannten französischen Veterinärs Nocard. Silberschmidt macht zwischen *Actinomyces* und *Streptothrix* keinen Unterschied, sondern schreibt von „*Actinomyceten (Streptotricheen)*“. Conti und Boni (1908) fassen die *Streptotricheen* als Übergangsformen zwischen *Actinomyceten* und Tuberkelbazillen auf. Löhlein fordert als erste Bedingung für die einheitliche Bezeichnung dieser Affektionen die Einigung über die Benennung des botanischen Genus und erwähnt, daß die Botaniker in der Hauptsache aus historischen Gründen

für den Gattungsnamen *Actinomyces* eintreten. Plaut wendet sich aus einleuchtendem Grunde gegen diese Nomenklatur, denn der Strahlenpilz hat seinen Namen von den Kolben, welche Degenerationsformen darstellen. Nach diesen Involutionerscheinungen eine ganze Gattung zu taufen, entspricht nicht der Gepflogenheit. Auch ist es nicht angebracht, wenn die Botaniker allein hier das Wort sprechen, sondern sie müssen gemeinsam mit den Medizinern versuchen, eine beiden Teilen zusagende Bezeichnung zu finden. Der radikalste und damit einfachste Weg ist von Plaut beschritten, den Kruse vor langen Jahren schon gegangen ist. Den Forderungen weiter Kreise, die das bekannte, klinisch scharf abgegrenzte Bild der Actinomykose als selbständige Krankheit nicht aufgeben wissen wollen, entspricht mehr Petruschky's Schema, das streng genommen, demjenigen von Plaut analog ist; nur daß Petruschky die Actinomykose in schärferer Kontur zeichnet. Sein Schema ist auch nicht so einengend wie das Dresel'sche. Dieser Autor hat auf Grund umfangreicher Versuche und Literaturstudien eine äußerst klare Abhandlung über die Actinomykose geschrieben und ausführlich gerade die Stellung im System behandelt. So erfreulich es ist, daß er den Namen *Streptothrix* auch für andere Pilze als den Corda's gewahrt wissen will, können wir doch seiner endgültigen Entscheidung nicht zustimmen, da für ihn Streptotrichosen nur durch aërobe Pilze hervorgerufen werden können.

Unseren eigenen Standpunkt werden wir erst nach Besprechung des beobachteten Falles klarlegen unter eingehender Beleuchtung des bakteriologischen Befundes.

Wir finden in der Krankengeschichte folgende Angaben: Gr., 33 Jahre, Kutscher, aufgenommen 9. Mai 1919. Familienanamnese o. B., als Kind und auch später häufig Drüsenschwellung am Hals. 1908 Gelenkrheumatismus. 1915 Cystitis im Felde, welche häufig wiederkehrte. 8. Mai 1919 erkrankte G. plötzlich: Schüttelfrost, Husten, Schmerzen in der linken Brustseite.

9. Mai. Aufnahmebefund: Kräftig gebauter, gutgenährter Mann. Dyspnoe. Cyanose. Sensorium frei. Lungengrenzen: R. v. u. 6. Rippe, r. h. u. 11. B. W.; links hinten vom 4. B. W. ab relative Dämpfung mit tympanitischem Beiklang. Bronchialatmen, kein Knisterrasseln. R. h. u., l. v. u. vereinzelte feuchte Rasselgeräusche. Sputum zähe, schleimig-eitrig, rostbraun, Tbc. —.

Befund an den übrigen Organen regelrecht. Puls klein, weich, regel- und gleichmäßig. Leukocyten 9800. Temperatur 40.

10. Mai. Blutkultur: steril.

12. Mai. Dyspnoe und Cyanose haben nachgelassen. Puls voll,

kräftig. Lungenbefund: L. h. vom 3. B. W. absolute Dämpfung. Atemgeräusch bronchial, in den unteren Partien abgeschwächt. Leises Knisterrasseln. L. v. o. bis zur 3. Rippe Dämpfung mit unbestimmtem Atemgeräusch und Knisterrasseln. Sputum spärlich, zähe, schleimig-eitrig, nicht mehr rostbraun, Tbc. —

14. Mai. L. h. Dämpfung über dem Ober- und Unterlappen. In den unteren Teilen bretharte Dämpfung. Abgeschwächtes Bronchialatmen. Knisterrasseln. Stimmfremitus nahezu aufgehoben. L. v. o. bis Unterrand der 2. Rippe und r. h. u. relative Dämpfung mit tympanischem Beiklang. Atemgeräusch unbestimmt, Knisterrasseln. Probepunktion links: ergebnislos. An den übrigen Organen kein krankhafter Befund. Urinkultur: steril.

23. Mai. Massive Dämpfung über der ganzen linken Lungenseite, vorne und hinten. Atemgeräusch abgeschwächt bronchial, in den unteren Teilen aufgehoben. Stimmfremitus abgeschwächt, rechts Klopfeschall und Atemgeräusch regelrecht. Sputum gelb-eitrig, zähe, Tbc. —

26. Mai. Probepunktion l. h. u. \emptyset .

29. Mai. Blutkultur: steril.

31. Mai. Röntgenbefund: Es besteht ein gleichmäßiger Schatten über der ganzen linken Seite, der in den mittleren Partien die größte Dichtigkeit besitzt und sich nach der Spitze und nach unten zu allmählich ein wenig aufhellt. Verkrümmungs- oder Schrumpfungerscheinungen sind nicht vorhanden. Die rechte Seite zeigt einen normalen Befund.

5. und 9. Juni. Probepunktion l. h. u. \emptyset . Lungenbefund unverändert.

18. Juni. Dyspnoe und Cyanose haben etwas zugenommen. Patient sieht blaß und elend aus. Lungenbefund links der gleiche wie am 23. Probepunktion wieder ergebnislos. Blutkultur steril. Röntgenbefund hat sich gegen den letzten nicht verändert. Röntgendiagnose: „Abgesacktes Exsudat“. Trotzdem ergeben mehrfache Punktionen, auch in Höhe des 4. B. W. am inneren Rand des Schulterblatts, kein Exsudat.

7. Juli. Objektiver Befund unverändert. Punktion l. h. u. im 8. I. C. R. ergibt gelben, leicht bräunlichen Eiter von eigentümlich fadem Geruch; nicht säuerlich. Im Ausstrich zahlreiche Büschel von feinen, gewundenen Fäden mit echter Verzweigung; teilweise bestehen die Fäden aus äußerst feinen kokkenartigen Gebilden (Konidien): Streptothrixpilze. Die Verzweigungen scheiden sich meist nahezu rechtwinkelig ab. Die Fäden enden sehr fein, ohne kolbenförmige Anschwellung (s. Abb.). Körner fehlen im Eiter, ebenso Tuberkelbazillen. Die Fäden färben sich sehr schön nach Gram (grampositiv). In Agarschüttelkulturen wachsen sie streng anaerob in mattgrauen Kolonien. Blutkultur (8. Juli) steril.

9. Juli. Wegen der fortschreitenden Verschlechterung wird in Lokalanästhesie die 9. Rippe in der hinteren Axillarlinie reseziert. Entleerung von $\frac{3}{4}$ Liter rahmigen, gelbbraunlichen Eiters, in dem sich massenhaft Streptothrixpilze finden. Die Fäden liegen meist zu Büscheln vereint.

10. Juli. Sichtliche Besserung. Sputum gelb-eitrig, im mikroskopischen Ausstrich finden sich mehrere feine Fäden, die den im Pleura-

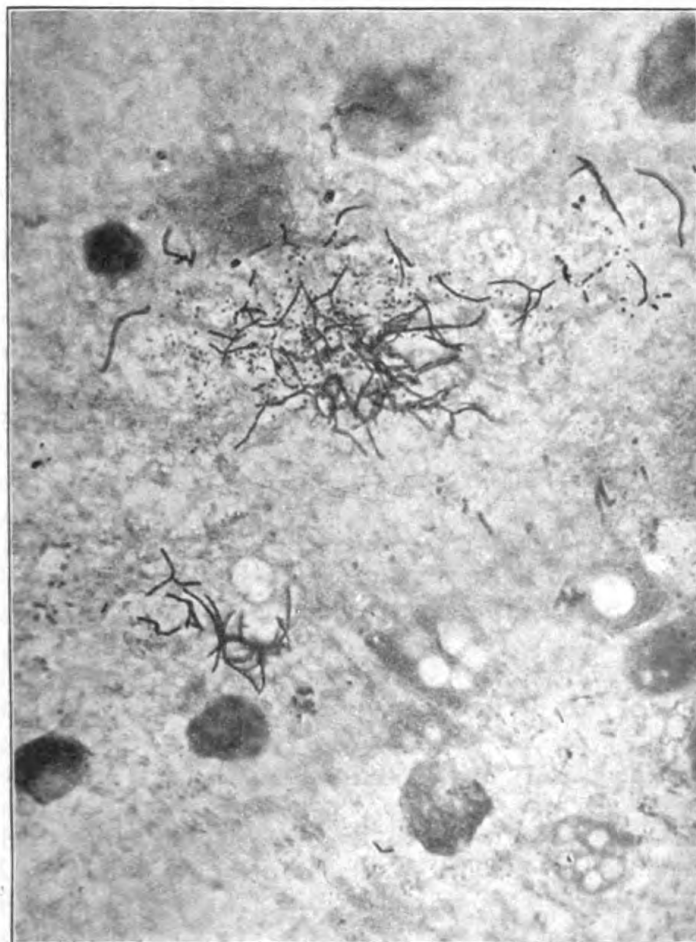
eiter gefundenen völlig gleichen. Im Kulturverfahren gelingt keine Reinzüchtung (Überwucherung durch Mischbakterien). Blutkultur am 15., 24. und 25. Juli, 1. und 5. August steril (auch anaërob).

17. Juli. Wa.-R. ϕ .

5. August. Anschwellung und entzündliche Rötung der rechten Halsdrüsen; keine Fluktuation.

12. August. Schwellung und Rötung ist zurückgegangen. Über der linken Lunge besteht noch massive Dämpfung mit völlig aufgehobenem Atemgeräusch. Resektionswunde sondert wenig Eiter ab.

Abb. 1.



20. August. In dem quantitativ geringen, gelb-eitrigen Sputum werden Fäden nicht mehr nachgewiesen.

9. Oktober. Temperatur schwankte in der Zeit zwischen 20. August und 9. Oktober zwischen 37,5 und 38,5. Wunde sieht gut aus, ist nahezu geschlossen. Geringe Sekretion. Über dem linken Oberlappen besteht noch Schallverkürzung mit verschärftem Atemgeräusch, feinem

Knisterrasseln und feuchten R.G. Allgemeinbefund befriedigend. Appetit sehr gut.

Am 17. Oktober trat eine entzündliche Rötung und Schwellung des Rachens und Kehlkopfes ein, welche in den folgenden Tagen intensiver wurde und auf das Gesicht fortschreitend übergriff (Erysipel).

27. Oktober. Wesentliche Verschlechterung: Sensorium getrübt. Erysipel unverändert. Resektionswunde sezerniert wenig gelb-eiterige Flüssigkeit, die mikroskopisch Leukocyten, Staphylo- und Streptokokken, aber keine Streptothrixfäden mehr enthält.

28. Oktober. Blasenbildung auf der entzündlich geschwollenen Stirnhaut. Patient ist völlig benommen. Puls klein, flatternd, kaum fühlbar. Blutkultur: Auf allen Nährböden zahlreiche Kolonien von hämolytischen Streptokokken.

29. Oktober. Unter zunehmender Herzschwäche Exitus.

Klinische Diagnose: Streptotrichose der linken Lunge und linken Pleura. Erysipel.

Die Sektion (Prof. Fraenkel), die 24 Stunden nach dem Tode stattfand, ergab folgenden Befund (Auszug aus dem Sektionsprotokoll Nr. 1713/19):

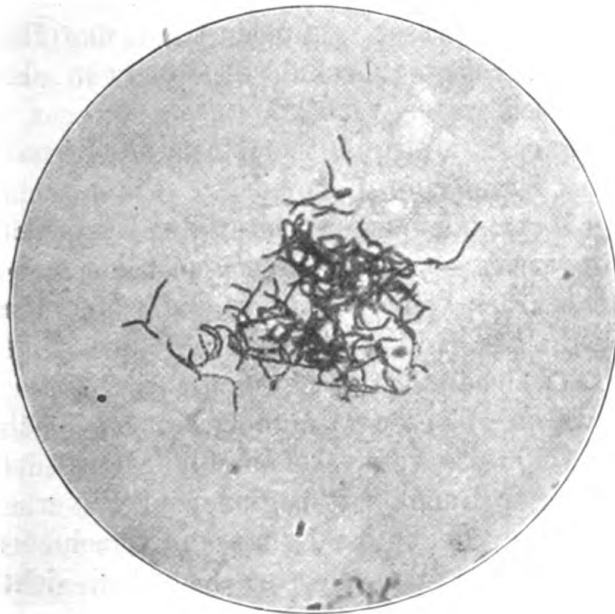
Kompaktes Ödem der Augenlider, besonders der oberen. Oberhalb der inneren Augenwinkel je ein linsengroßes Ulcus. Rechte Lunge frei beweglich, linke sowohl an der Spitze als im Bereich der Basis und an den Außenflächen im Bereich des Unterlappens außerordentlich fest mit der Brustwand und dem Zwerchfell verwachsen. Pleura der linken Lunge ist stark verdickt; der linke U.L. klein, schlaff, blutreich, vollständig luftleer ohne sichtbare Herde. Der linke O.L. lufthaltig, in seiner oberen Hälfte mäßig anthrakotisch. Lungengefäße vollkommen frei. Bronchialschleimhaut etwas faltig, sonst o. B. Die 9. linke Rippe ist im Bereich der hinteren Axillarlinie reseziert. Zwischen beiden Enden findet sich eine für die Fingerkuppe durchgängige, mit der Außenwelt kommunizierende Fistel, in deren Umgebung die Costalpleura derb-schwielig verdickt, von der Unterlage nicht zu trennen ist. Es war deshalb auch unmöglich, die Lunge ohne Substanzverlust aus dem Pleura-raum zu lösen. Rechte Lunge gebläht, voluminös. Im hinteren Drittel des Oberlappens in Gruppen zusammenstehende, über die Schnittfläche prominierende, auf dem Schnitte graue, gekörnte, anthrakotisch gefleckte, luftleere Herde, in deren Umgebung das Gewebe ödematös ist. Der Rest des Lappens sowie der Mittellappen lufthaltig, herdfrei. Der Unterlappen blutreich, ödematös und partiell atelektatisch. Bronchien, Lungengefäße wie links. Hilusdrüsen beiderseite klein, anthrakotisch. (Rachen und Kehlkopf zeigten das Bild schwerer pathologischer Veränderungen, wie es beim Rachenerysipel angetroffen zu werden pflegt.) Nach außen von den großen Gefäßen an der rechten Halsseite findet sich ein derber Strang, der gebildet wird durch dicht zusammenliegende, untereinander und mit der Jugularvene festverwachsene, fast völlig verkäste Lymphdrüsen. Milz: $14 : 8\frac{1}{2} : 2$ messend; von der bräunlich-roten Schnittfläche erheben sich einige körnig aussehende, dabei etwas glasig durchscheinende, ähnlich wie die Pulpa gefärbte, nicht über hanf-korngroße Knötchen, die sich mikroskopisch als Tuberkel erwiesen. Im

Mesenterium jejuni zahlreiche, total verkalkte, an Porta hepatis mehrere fast vollständig verkäste Lymphknoten.

Pathologisch-anatomische Diagose: Status post resectionem costae 9. sin. Pleuritis et Peripleuritis invet. sin. Bronchopneumoniae lob. sup. d. Erysipelas laryngis et faciei. Tubercula lienis. Tubercul. invet. lymphogland. cervical. portae hepatis, mesent.

Die tatsächlich vorhandene, pathologisch-anatomisch sichergestellte Tuberkulose erschwert natürlich die Deutung des Falles. Denn daß eine Streptotrichose hier vorgelegen hat, ist absolut sicher, trotzdem sich bei der Autopsie Anhaltspunkte dafür nicht mehr vorfanden. Um so bestimmter können wir unsere klinische Diagnose aufrecht erhalten als das mikroskopische Bild des Punktionsseiters, sowie die Kultur desselben und das Sputum die Pilzfäden einwandfrei erkennen ließen (s. Abb.). Über den von uns angestellten Tierversuch berichten wir an späterer Stelle. Es handelt sich im vorliegenden Falle also um eine Kombination von Streptotrichose und Tuberkulose, wie sie nach Chaypole's Ansicht nicht ganz selten angetroffen wird; auch Aoyama und Miyamoto berichten über einen ähnlichen Fall, der jedoch nicht unzweideutig ist.

Abb. 2.



Bei der Besprechung der pathologisch-anatomischen Veränderungen beschränken wir uns auf die der Lungen. Die große Ähnlichkeit des pathologischen Prozesses bei der Streptotrichose mit dem der Tuberkulose — auch wo jene allein vorlag — wird

von allen Forschern hervorgehoben. Die durch Streptothrix hervorgerufenen Veränderungen bestehen nach Kaufmann hauptsächlich in eitrigen Bronchopneumonien mit tuberkelähnlichen, peribronchitischen Knötchen. Häufig ist die Pleura entzündlich verändert. Daß dadurch Flexner bewogen wurde, dieser Erkrankung den Namen Pseudotuberculosis hominis streptotricha zu geben, ist leicht verständlich. Die Bronchopneumonien sind — wie schon erwähnt — eitriger Natur und können zu Nekrose oder Absceßbildung führen. Kavernen oder Bronchiektasen entstehen nicht selten; letztere bleiben sogar häufig zurück. Auf einen von Horst veröffentlichten Fall möchten wir noch besonders aufmerksam machen, da er zu dem unserigen in mancher Hinsicht nahe Beziehung hat. Hier wurden bei der Autopsie beide Lungen im Bereich der Spitzen adhärent, die Spitzen beiderseits schiefrig induriert gefunden und enthielten einige erbsengroße, grau-weiße Knötchen. Die übrigen Lungenabschnitte waren lufthaltig. Im Bereiche des Hilus waren beide Pleurablätter fest verwachsen; das Lungengewebe zeigte hier neben einem Absceß starke Verdichtung. Sowohl in der Absceßwand wie auch in der Pleuraschwarte und der bronchialen Lymphdrüse fand man kleine, grau-weiße, im Zentrum verkäste Tuberkelknötchen; solche wurden auch in dem benachbarten Lungenabschnitt sowie den übrigen Bronchialdrüsen gefunden. An der Ileocöcalklappe fand sich ein talergroßes, tuberkulöses Geschwür. Einige mesenteriale Lymphdrüsen waren verkäst.

Sektionsdiagnose: Multiple metastatische Hirnabscesse nach Vereiterung einer bronchialen Lymphdrüse. Chronische Tuberkulose der Lungen, der bronchialen und mesenterialen Lymphdrüsen. Tuberkulose des Dünndarmes. — Aus dem steril entnommenen Drüsen- und Hirnabsceßteiler wurden keine Bakterien, dafür aber Pilze gezüchtet, deren mikroskopisches Bild grampositive Fäden mit echter Verzweigung zeigte, welche schon im gewöhnlichen Ausstrich des Eiters nachgewiesen waren. Flexner fand bei einem 70jährigen, unter dem Zeichen der Phthise verstorbenen Manne ausgedehnte, hepatisierte Partien in der Lunge mit beginnender Kavernenbildung im Zentrum; an anderen Stellen der Lunge und verschiedenen anderen Organen waren kleine tuberkelartige Knötchen sichtbar, welche mikroskopisch aus epitheloiden und lymphoiden Zellen und einzelnen Riesenzellen bestanden. Daß diese Bilder sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch — bis zum Nachweis der Pilzfäden — für Tuberkulose gehalten werden können, ist zuzugeben; daß gelegentliche Streptotrichosen unbeachtet und unerkant als Tuber-

kulose unterlaufen, zumal wenn sie mit der Diagnose Tuberkulose zur Sektion kommen, ist wahrscheinlich. Jedoch hat E. Fraenkel im Anfange seines Vortrages im biologischen Verein zu Hamburg das makroskopische Bild der Streptotrichose als dem der Tuberkulose zwar für ähnlich erklärt, ausdrücklich aber auf die Unterschiede im mikroskopischen Aussehen hingewiesen. Er sagt über die tuberkelähnlichen Knötchen wörtlich: „ . . . histologisch handelt es sich vielmehr um zentral oft nekrotische, aus Leukocytenanhäufungen bestehende, von einem dichten Filz von Fäden durchsetzte Herde“. Erwähnenswert im pathologischen Prozeß ist noch die Affektion der regionären Lymphdrüsen. Koranyi betont in seiner Aktinomycesmonographie als wesentlichen Unterschied zwischen Aktinomykose und Tuberkulose das Freibleiben der regionären Lymphdrüsen bei der Strahlenpilzerkrankung. Andere Autoren wie Kollé-Hetsch, Plaut u. a. behaupten das Gegenteil. Bei der Streptothrixinfektion wird ohne Ausnahme das Befallensein der Lymphdrüsen erwähnt und dadurch die Möglichkeit einer Sepsis auf lymphogenem Wege deutlich gezeigt.

Wenden wir uns nun zu dem bakteriologischen Ergebnis in unserem Falle, so ist trotz neunmaliger steriler Blutentnahme der Krankheitserreger auf dem Blute nicht gezüchtet worden. (Die zwei letzten Blutkulturen lassen wir außer Betracht, weil zu dieser Zeit vermutlich die eigentliche Streptothrixinfektion abgelaufen war.) Dieses negative Resultat ist nicht weiter verwunderlich, da der Nachweis von Streptothrix im kreisenden Blut selten erbracht ist. Soweit uns bekannt, ist es bisher nur Schottmüller (1904 und 1913) gelungen, in zwei, klinisch äußerst interessanten Fällen Streptothrixkeime aus dem Blute zu züchten. Plaut mahnt mit Recht, in allen Fällen chronischer Eiterung äußerer oder innerer Organe an die Möglichkeit einer Streptotrichose zu denken; zumal bei wiederholten negativen Tuberkelbazillenbefunden. Man wird dann doch gelegentlich wie in unserem Falle bei Gramfärbung, die sich hierfür besonders gut eignet und abgesehen von einigen Modifikationen von allen Autoren vorgeschlagen wird, grampositive Gebilde finden von fadenförmiger, vielfach verschlungener Form. Die Fäden sind zum Teil fragmentiert und erwecken den Eindruck von Kokken. Wichtig für die Diagnose ist selbstverständlich das Kulturverfahren; daß es hier gelang, ist für die klinische Diagnose entscheidend. Wie wir schon in dem Auszug der Krankengeschichte mitteilten, wuchsen die Keime aus dem Emyemeiter streng anaërob. Deshalb lehnten wir im Anfang unserer Mitteilung die Dresel-

sche Einteilung in aërobe Streptotricheen und anaërobe Actinomyeten ab, weil uns dieses Schema weder nach der umfangreichen, genau bearbeiteten Literatur noch nach dem hier beobachteten Fall einleuchtete. Die Kulturen wurden folgendermaßen angelegt:

Aërob: Blut, Agar, Serum, Traubenzuckeragar, Bouillon, Blutserum, Peptonbouillon, Ascites, Ascitesblutagar; **anaërob:** Dieselben Nährböden und Gelatine, sowie nach dem Omelianski'schen Kulturverfahren. Die aëroben Kulturen blieben stets steril, während bei den anaëroben im Traubenzucker-Blutagarschüttelröhrchen sowie auf der Plastilinplatte die Keime als trockene grauweiße, runde, bis stecknadelkopfgröße, dem Nährboden fest anhaftende Kolonien wuchsen; den Kulturen des Tuberkelbazillus insofern ähnlich, als beim Abheben der Kolonien der Agar mit herausgelöst wurde. Dieses Festhaften am Nährboden wird fast überall bei Beschreibung von Streptothrixkolonien erwähnt. Ein von diesen Kulturen gemachtes Grampräparat lieferte eine Reinkultur von Streptothrix ohne Degenerationszeichen mit echter Verzweigung. Sowohl aus dem klinischen wie bakteriologischen Untersuchungsergebnis und schließlich aus dem Sektionsbefund müssen wir von Actinomykose vollständig absehen. Diese Diagnose müßten wir aber stellen, wenn wir dem Dresel'schen Vorschlag folgten, da unser Fadenpilz streng anaërob wuchs. Nach dem Vorgehen von Plaut, Petruschky, Kaufmann u. a. verlangen auch wir für die Diagnose Actinomykose den Nachweis von Drusen. Daß im Beginn einer Pilzkrankung diese Gebilde, da sie als Degenerationsformen erst nach einer gewissen Zeit anzutreffen sein werden, fehlen, ist einleuchtend. In dem Initialstadium einer solchen Infektion mag also eine genaue Trennung zwischen Lungenactinomykose einerseits und Lungenstreptotrichose andererseits klinisch und bakteriologisch nicht möglich sein. In vorgeschrittenen Fällen ist dann der Nachweis von Drusen entscheidend. Zum Zeichen, daß der Streptothrix in seinem kulturellen Verhalten im Gegensatz zu den Ausführungen von Kolle-Hetsch sehr anspruchsvoll sein kann, weisen wir auf Schottmüllers Arbeit¹⁾ und die Mitteilung von K. Meyer hin, der aus Empyemeiter, in dem er schon mikroskopisch den Pilz nachwies, einen streng anaëroben Pilz züchtete, der nur auf Nährböden wuchs, denen Traubenzucker und Ascitesagar zugesetzt war. In dieser Forderung stimmt er mit unserem Parasiten überein. Der Sicherheit wegen haben wir auch ein Meerschweinchen mit dem Empyemeiter am 10. Juli geimpft; es

1) s. Dermat. Wochenschr. 1914, Erg.-Bd. 58. „Zur Ätiologie und Klinik der Bißkrankheit.“

erhielt 1 ccm des Eiters intraperitoneal und war am 5. Tag nach der Impfung verendet. Im Abdomen fanden sich einige Teelöffel trüb seröser Flüssigkeit, in welcher der Streptothrixpilz in Reinkultur nachgewiesen wurde. Die Sektion des Tieres ergab aber weiterhin, daß Lungen, Milz und Leber zum Teil übersät waren von hirsekorngroßen, grauweißen Knötchen, die histologisch das typische Bild von Tuberkeln zeigten. Daß es sich hier nicht um eine durch Streptothrix bedingte Veränderung handelte, ergab sich abgesehen von der viel zu kurzen Zeit, durch den sicheren Nachweis von Tuberkelbazillen im Gewebe. Wie kommen diese dahin? Daß die Tuberkulose von unserem Patienten auf das Tier übertragen, in der kurzen Zeitspanne solche großartigen Veränderungen hervorgerufen hat, ist unmöglich. Wissen wir doch, daß die Zeit von einer Impfung mit Tuberkelbazillen bis zu makroskopisch nachweisbaren Gewebsschädigungen mindestens 3 Wochen beträgt. Somit kann nur die Annahme zur Erklärung dienen, daß unser Tier bereits vor der Impfung schwer tuberkulös war.

Ist also der sichere Beweis mit dem Versuchstier nicht restlos geglückt, so genügt u. E. doch der Nachweis der Streptothrixfäden mikroskopisch und kulturell aus dem Empyemeiter, mikroskopisch im Sputum und in der Ascitesflüssigkeit des Versuchstieres, um die Diagnose Streptotrichose absolut sicher zu stellen. Leider ist die bakteriologische Untersuchung der Lymphdrüsen wie auch die spezifische Färbung histologischer Lymphdrüsenpräparate bei der Sektion des Patienten unterblieben.

Die durch Streptothrix hervorgerufenen pathologisch-anatomischen Veränderungen sind mannigfach und haben je nach der Schwere des Prozesses sowie nach der Konstitution des Kranken verschiedene Ausgänge. Es ist wohl denkbar, daß die Prozesse in der Lunge sich zurückbilden. Ob sie nun restlos ausheilen oder dauernde Veränderungen zeitigen, liegt in erster Linie an der vorausgegangenen Schädigung des Gewebes. Sowohl Internisten wie Chirurgen haben den Körper bei seiner Bekämpfung der Streptothrixinfektion unterstützt; erstere durch Darreichung von Jod, ausgehend von den bei der Therapie der Actinomykose gesammelten Erfahrungen. Daß auch die Serumtherapie — von Petruschky vorgeschlagen und ausgeführt — ihre Anwendung findet, mag nicht weiter sonderlich erscheinen. Während wir über den Erfolg der Jodbehandlung in der Literatur nichts Sicheres gefunden haben, sind die Resultate mit dem Streptotrichin nach Petruschky's Angaben günstiger. Fälle von Besserung und Heilung der Strepto-

trichose sowohl mit wie ohne spezifische Therapie sind in der Literatur erwähnt (Schottmüller, Petruschky, Meyer). Chirur-gischerseits hat man in erster Linie der Resektion das Wort ge-redet, weil bei den meisten Fällen die Pleura beteiligt ist und diese Erkrankung fast immer zu einem Empyem führt. Sowohl auf dem Blut- als auf dem Lymphwege ist eine weitere Ver-schleppung des Materials im Körper möglich und verschiedentlich beobachtet. Diese Fälle werden dann mit Recht septische genannt, da sie in typischer Weise die von Schottmüller aufgestellten Bedingungen für die Bezeichnung Sepsis erfüllen. Außer Scheele-Petruschky, Horst, Löhlein und anderen haben auch Schott-müller und Fraenkel einen Fall von Streptothrixpyämie be-schrieben, die der Schwere der Krankheit entsprechend fast sämt-lich zum Tode führten. Interessant in dem vorliegenden Falle ist eben die Heilung des Prozesses in der linken Lunge, die bei der Autopsie festgestellt wurde und einen günstigen Ausgang ver-sprach. Daß der Patient schließlich an einem schweren Rachen-erysipiel zugrunde gegangen ist, ändert an unserer Auffassung dieses Falles nichts.

Fassen wir ihn kurz zusammen, so ergibt sich folgendes:

Ein früher gesunder Mann erkrankt plötzlich mit Erscheinungen, die zunächst in jeder Beziehung einer kruppösen Unterlappenpneu-monie gleichen, im weiteren Verlauf aber durchaus atypisch wurden. Der Verdacht auf Tuberkulose der Lunge ist durch verschiedene Symptome gegeben; vor allen Dingen durch das Ausbleiben der Entfieberung und der Lösung. Das Fieber hatte während der ersten 8 Wochen die Form einer Continua um 39°; später trug es intermittierenden Charakter mit der deutlichen Neigung langsamen Abfalls bis zum Einsetzen des Erysipels. Eine andere Erklärung für das Weiterbestehen des Fiebers als die Annahme eines tuberkulösen Prozesses in der Lunge gelingt zunächst nicht. Andererseits spricht in gewisser Weise gegen die Tuberkulose die Lokalisation des be-stehenden Prozesses in Unterlappen, das Fehlen der Bazillen trotz wiederholter, sorgfältiger Untersuchung. Endlich wird nach zahl-reichen ergebnislosen Punktionen aus den linken Pleuraraum ein Eiter entleert, in dem sich makroskopisch keine körnigen Bei-mengungen, mikroskopisch Pilzfäden mit echter Verzweigung finden. Die Kultur dieses Pilzes gelingt nur streng anaërob. Aus dem Sputum, in dem die Fäden als grampositive nachgewiesen werden, ist eine Züchtung nicht möglich. Für die Richtigkeit der klinischen

Diagnose Streptotrichose der Lunge spricht ferner der Ausfall der mikroskopischen Untersuchung der Ascitesflüssigkeit von dem Versuchstier, in der Reinkulturen von Streptothrix gefunden werden.

Zweifellos ist in diesem Falle das Empyem, in dem die Pilzfäden nachgewiesen wurden, eine sekundäre Affektion. Primär war der linke Unterlappen in Form einer generalisierten Unterlappenpneumonie infiziert, die unter dem Bilde der akuten krupösen Pneumonie in Erscheinung trat. Ob die Infektion des linken Unterlappens primär durch Pneumokokken und erst sekundär durch die Streptothrix erfolgt ist, kann man nicht entscheiden. Da seiner Zeit aus dem Empyemeiter nur Streptothrixpilze gezüchtet und auch nur solche im Eiter selbst mikroskopisch festgestellt wurden, ist die primäre Infektion durch den Streptothrix wahrscheinlich.

Klinisch können solche Fälle sowohl unter dem Zeichen einer Tuberkulose als auch unter solchen einer subakuten resp. chronischen Pneumonie verlaufen. Besonders beachtenswert in unserem Fall ist eben das plötzliche Eintreten der Erkrankung, mit akuter Infiltration, rostbraunem Sputum usw., wodurch die Diagnose wesentlich erschwert wurde.

Die Prognose ist im allgemeinen ernst, doch sicher nicht absolut ungünstig, wie neben verschiedenen in der Literatur mitgeteilten Fällen auch der unserige beweist.

Es handelt sich also um einen der seltenen Fälle von Streptotrichose, die ausgeheilt sind. Wir kommen nach unseren Ausführungen zu folgendem Ergebnis:

1. Alle durch Fadenpilze mit echten Verzweigungen hervorgerufenen Erkrankungen zählen wir zu den Streptotrichosen, deren Erreger sowohl aërob wie anaërob wachsen können.

2. Aktinomykose nennen wir nur diejenige Erkrankung, bei der im Eiter die typischen Drusen nachgewiesen werden. Der Erreger gehört in die Spezies der Streptotricheen als *Streptothrix actinomyces*.

3. Der Name *Streptothrix* kann für die von Cohn entdeckte Pilzart, welcher der im vorstehenden beschriebene Krankheitserreger angehört, um so eher erhalten bleiben, als der Corda'sche Pilz ein harmloser Saprophyt und nicht menschenpathogen ist. Nach Ansicht Bonordens, einem Zeitgenossen Cordas, zählt der *Streptothrix fusca* Corda zu den Monosporien als *Monosporium curvatum*; gehört also überhaupt nicht zu den Streptotricheen.

Literatur.

Aschoff, Pathol. Anatomie 1919 Bd. I und II. — Aoyama u. Miyamoto, bei Petruschky (s. u.). — Claypole, Deutsche med. Wochenschr. 1914, S. 2049 (Ref.). — Conti u. Boni Zentralbl. d. Bakt. Bd. 41 (Ref.). — Dresel, Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. 1915 Bd. 60. — Engelbrecht u. Löhlein, D. Arch. f. klin. Med. 1903, Bd. 75. — Flexner, Zentralbl. f. Bakt. 1898, Bd. II. — Fraenkel, Münchener med. Wochenschr. 1912, S. 1495. — Horst, Zeitschr. f. Heilk. 1903, Bd. 24 (pathol. Anat.) — Kaufmann, Lehrbuch d. spez. path. Anat. 1911 Bd. I. — Kolle-Hetsch, Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten 1917, Bd. I. — Korany, in Nothnagel, Spez. Pathol. u. Therap. 1913, Bd. 5. — Kruse, in Flügge, Mikroorganismen 1896, Bd. II. — Lehmann-Neumann, Bakt. Diagnostik 1912, Bd. II. — Löhlein, Münchener med. Wochenschr. 1902, S. 1161. — Meyer, Berliner klin. Wochenschr. 1914, S. 811. — Ders., bei Petruschky (s. u.), S. 285. — Petruschky, in Kolle-Wassermann, d. path. Mikroorgan. 1913, Bd. 5. — Plau, in Kraus-Brugsch, Pathol. u. Therap. 1913, S. 576. — Rullmann, Münchener med. Wochenschr. 1898, S. 919. — Ders., Ebenda 1914, S. 1899. — Sabrazès u. Rivière, La semaine médicale 1896, S. 383. — Silberschmidt, Zeitschr. f. Hygiene 1901, Bd. 37. — Schottmüller, Münchener med. Wochenschr. 1912, S. 1495. — Ders., Dermat. Wochenschr., Ergänzungsheft zu Bd. 58 (1914). — Staehelin, in Mohr-Staehelin, Lehrbuch der inn. Med. 1914, Bd. 2. — Bonorden, Handb. d. allg. Mykologie 1851 u. Atlas.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Breslau
(Direktor: Geh.-Rat. Prof. Dr. Minkowski).

Das Verhalten der Milz und des Knochenmarks und die Aussichten der Splenektomie bei der aplastischen Anämie.

Von

Dr. med. **Hans Gorke**,
Assistent der Klinik.

Wenn sich auch in der letzten Zeit unsere Kenntnisse über die Funktion der Milz wesentlich vertieft haben, so sind wir noch weit davon entfernt, die Wechselbeziehungen zwischen diesem Organ und dem hämatopoetischen System völlig zu verstehen. Was wir über die Aufgaben der Milz im Körperhaushalt wissen, verdanken wir hauptsächlich jenen Forschern, die in der Kenntnis, daß die Milzarbeit von anderen Organen der Bauchhöhle (Nebennieren, der Leber und den abdominellen Lymphdrüsen) übernommen werden könne, die Exstirpation dieses Organs vornehmen ließen, weil sie in ihr bei verschiedenen Krankheiten den Sitz und die Ursache des pathologischen Geschehens vermuteten.

Von den Erkrankungen, die durch die Splenektomie geheilt, bzw. günstig beeinflußt werden können, seien kurz genannt der hämolytische Ikterus, der Morbus Banti, die perniziöse Anämie, die essentielle Thrombopenie, die Hanot'sche Leberzirrhose, die Anaemia pseudoleucaemica infantum. Was den Stand der heutigen Anschauungen über die Bedeutung der Milz in der Pathogenese der Blutkrankheiten mit gestörter Knochenmarkstätigkeit, bzw. gesteigertem Blutuntergang betrifft, so wird das Organ verantwortlich gemacht für eine Herabminderung der Granulo-Thrombopoiese durch knochenmarksschädigende Hormone (Frank, Glanzmann, Isaac) und für eine vermehrte Erythro-Thrombocytolyse (Kaznelson, Eppinger). Insofern kommen sich diese Anschauungen über die Pathogenese entgegen, als sie dasselbe therapeutische Ziel verfolgen, nämlich die Elimination der Milz.

In der Annahme, daß wir vielleicht durch die Milzausschaltung einen gewissen Reiz auf die daniederliegende Knochenmarkstätigkeit ausüben konnten, entschlossen wir uns im vergangenen Sommer zur Splenektomie bei einem Fall von aplastischer Anämie, jener schweren Erkrankung des Knochenmarks, die von Ehrlich zuerst beschrieben wurde, und die in neuerer Zeit Frank als „Aleucia haemorrhagica“ und Klemperer als „Amyelie“ bezeichnet hat. Wir glaubten uns zu diesem Vorgehen berechtigt, da bereits in den ersten Tagen der Beobachtung die Diagnose gesichert schien weil der Fall bei seiner außerordentlich großen Progredienz keine anderen Heilaussichten bot, weil fernerhin von anderen Autoren (Klemperer, Benecke) bei gewissen Fällen von „Amyelie“ eine Milzexstirpation in Aussicht genommen war, um dadurch die völlig daniederliegende Blutbildung anzuregen. Es wird sich lohnen auf die Krankengeschichte näher einzugehen, da dieselbe von klinischen und pathologischen Gesichtspunkten aus bemerkenswert ist.

Am 9. Juni 1920 wurde ein 53jähriger Fleischer in die Klinik aufgenommen, der angeblich immer gesund war. Vor 4 Monaten erkrankte er an zunehmender allgemeiner Körperschwäche und an starker Blässe. Seit 4 Wochen beobachtete er das Auftreten von Blutflecken am Rumpf und den Extremitäten. Bei kleinen Schnittverletzungen z. B. beim Rasieren trat außerordentlich langes Bluten der Wunde auf. Außerdem litt er häufig an Zahnfleisch- und Nasenbluten.

Befund: Gut genährter, kräftig gebauter Mann von leichenblasser Hautfarbe. Schleimhäute völlig anämisch. Am Körper, an den Unterschenkeln und Unterarmen zahlreiche stecknadelkopf- bis linsengroße Blutflecken. An dem entzündlich aufgelockerten Zahnfleisch an der Zunge und am weichen Gaumen ebenfalls zahlreiche Petechien. Die Zunge zeigt nicht Hunter'schen Typ, Tonsillen frei von entzündlichen Veränderungen.

Herz, Lungen, Eingeweide und Nervensystem ohne krankhaften Befund. Milz nicht palpabel, perkutorisch eher verkleinert. Mageninhalt achylisch.

Stuhl: von heller Farbe, im Vergleich zu normalen Stühlen sehr arm an Urobilin, Guajakprobe negativ. Harn stets frei von Urobilinogen und Urobilin.

Blutuntersuchung: Wassermann'sche Reaktion negativ. Harnsäure = 4,5 mg in 100 ccm Serum (Folin), Bilirubin = 1: 200 000 Hijmanns van den Bergh), Blutungszeit (Duke) äußerst verlängert, mehr als 30 Minuten, Stauungsversuch im Sinne Frank's positiv (Auftreten von zahlreichen Blutflecken nach Anlegen einer Stauungsbinde am Oberarm), Retraktion des Blutkuchens fehlt, Gerinnungszeit in vitro normal, Resistenz der Erythrocyten normal, Katalaseindex = 6,8 (van Thienen). Erythrocyten sehr blaß, allmählich von 910 000 auf 500 000 abnehmend, Färbeindex zirka 1, Hämoglobin sinkt von 20

auf 10%, keine Makrocyten, wenig Mikrocyten, keine Normo- und Megaloblasten, keine Polychromasie. Weiße Blutkörperchen zwischen 2000 und 1500, Neutrophile sehr stark reduziert (zuerst 600, zuletzt nur noch 300 im cmm). Eosinophile fast ganz fehlend. Relative Lymphocytose, die immer mehr zunimmt und zuletzt 79% ausmacht. Blutplättchen dauernd an Zahl abnehmend, zuletzt nur noch ca. 20 000 im cmm, Riesenplättchen vorhanden.

Am 18. Juni 1920 Splenektomie in der Chirurgischen Klinik. Ziemlich starke Blutung bei der Operation. Ein zweimalig aufgenommener Blutstatus ergibt, daß die Erythrocytenzahl weiter abgenommen hat, eine Blutplättchenkrise nicht eingetreten ist, daß sich die Leukocyten auf 5 100 vermehrt haben (davon 90% Lymphocyten!).

Am Nachmittag Fieberanstieg, sehr starke Dyspnoe, Tachykardie. 9 Stunden post operationem exitus letalis.

Obduktionsbefund: 15 cm lange Operationsnarbe im linken Epigastrium. Schwerste Anämie der Haut, der Schleimhäute und inneren Organe. Multiple Petechien am Rumpf und den Extremitäten. Epi- und endokardiale Hämorrhagien. Herzmuskel schlaff, von gelblicher Farbe. Im Arcus aortae ascendens beginnende Verfettung. Zahlreiche subpleurale Blutungen. Beginnendes Lungenödem. Hyperplasie des lymphatischen Rachenringes. Kleinste Blutungen in der Ösophagus-, Tracheal- und Bronchialschleimhaut. Operationshöhle von hühnereigroßem Blutkoagulum ausgefüllt. Peritonealüberzug an dieser Stelle blutig durchtränkt. Punktförmige subperitoneale Blutungen. Darmschleimhaut von weißlich-gelber Farbe. Hämorrhagien in den Nierenbecken, desgleichen in der Schleimhaut der Harnblase, Mesenterialdrüsen nicht verändert. Leber verkleinert von sehr weicher Konsistenz, verwaschener Zeichnung, ockergelber Färbung. Mäßige Hämösiderose. Gallenblase von ganz heller Galle erfüllt. Knochenmark der Rippen, des Brustbeins und der Wirbel schmutziggelb gefärbt, gelatinös aussehend, keine Spur von rotem Mark sichtbar. Gehirn stark anämisch.

Nachtrag: Die exstirpierte Milz ist klein, ziemlich derb, blaurot gefärbt.

Der von mir aufgenommene histologische Befund ergab folgendes: Knochenmark der Rippen und des Sternums: ausgeprägter Charakter des Fettmarkes, Fettzellen vorherrschend. Normoblasten sehr hämoglobularm, nur vereinzelt vorhanden. Megaloblasten fehlen fast ganz. Myeloides Gewebe auf ganz kleine Zellinseln beschränkt, neutrophile Myelocyten sehr spärlich vorhanden, außerordentlich wenig eosinophile. Relativ zahlreich sind noch kleine Lymphocyten und lymphoide Zellen, doch besteht keine Lymphocytenwucherung. Megakaryocyten nicht vorhanden. Im ganzen ist das völlige Fehlen des bunten Bildes eines normalen Knochenmarkes auffallend.

Milz äußerst follikelarm, Keimzentren nur angedeutet. Die rote Pulpa enthält wenig Erythrocyten, fast gar keine myeloiden Zellen. Blutplättchen nicht nachweisbar. Die Follikelzellen haben den Charakter von kleinen Lymphocyten. Starke Entwicklung des kapsulären und trabekulären Bindegewebes.

Leber: Weitgehende Verfettung der Zentralpartien der Azini.

Kupffer'sche Sternzellen deutlich erkennbar, an Zahl spärlicher als normal. In den Leberzellen nur geringgradige Pigmentablagerung. In den Leberkapillaren Lymphocyten, aber auch Erythrocyten und Granulocyten sichtbar.

Mesenteriale Lymphdrüsen: mäßig atrophisch, Lymphfollikel wenig ausgeprägt, Keimzentren sichtbar. Wenig Mitosen. Sehr wenig Erythrocyten und Granulocyten aufzufinden.

Zusammengefaßt liegt also folgender Fall vor:

Ein älterer schweranämischer Mann wird fieberfrei in die Klinik eingeliefert. Auf Grund der hämatologischen Untersuchungen wird die Diagnose „aplastische Anämie“ gestellt. Nach der Milzexstirpation erfolgt am selben Tage der Exitus letalis.

In der Literatur finden sich nur wenige Angaben über den Ausgang der Splenektomie bei Kranken mit aplastischer Anämie. Eppinger teilt kurz mit, daß eine Patientin 24 Stunden nach der Operation starb. Die Blutplättchenkrise war nicht eingetreten. Auch die beiden Fälle von aplastischer Anämie, mit hämorrhagischer Diathese, die Mühsam splenektomierte in der Annahme, daß es sich um eine perniziöse Anämie, handelte, starben kurz nach dem Eingriff.

Wir sehen also, daß die Milzexstirpation bei dem Krankheitsbild einer hämorrhagischen Aleukie nur Schaden stiftet. Die Operation bedeutet für die Schwerkranken einen so großen Eingriff, daß sie meist noch am selben Tage im Zustande einer Dyspnoe zugrunde gehen. Wie aus dem Mangel eines Blutplättchenanstieges bei dem Fall von Eppinger und dem unserigen hervorgeht, wird durch die Milzentfernung ein Reiz auf das Knochenmark nicht ausgeübt. Wenn wir uns also fragen, ob es erlaubt ist, schwer anämische Patienten mit hämorrhagischer Diathese und mit Aplasie des Knochenmarkes der Splenektomie zu unterwerfen, so ist wohl diese Frage unbedingt zu verneinen. Dagegen dürfte eine operative Entfernung der Milz im Frühstadium der Erkrankung angezeigt sein. Zu berücksichtigen sind vor allen Dingen bei der Indikation der Milzexstirpation der Blutbefund, die Progredienz der Krankheit und das Allgemeinbefinden der Patienten.

Bezüglich der Milzfunktion müssen wir uns nach vorliegenden Beobachtungen auf folgenden Standpunkt stellen:

Das kleine, oft atrophische Organ scheint bei der aplastischen Anämie weder eine wesentliche Bedeutung zu haben bei der Thrombocytolyse, noch ist seine hormonale Hemmungswirkung auf das Knochenmark bewiesen. Der Schwerpunkt der Krankheit dürfte

vielmehr im Knochenmark selbst zu suchen sein. Dort könnte die meist unbekannteste Noxe am wirksamsten angreifen und zu den schweren Veränderungen am Erythroblastenapparat und am Granulocytensystem und zu dem Untergang der Megakaryozyten, der Mutterzellen der Plättchen führen, wie sie sich im anatomischen Bilde zeigen. Dieselbe schädigende Wirkung, die für die aplastische Umwandlung des Markes, für die Panmyelophthise, verantwortlich zu machen ist, dürfte auch eine Rolle spielen bei der Rückbildung der Milz, die sich in einem Untergang der Keimzentren und des Pulpagewebes und außerdem in einer kompensatorischen Wucherung des Bindegewebes geltend macht. Man könnte also die Läsion des Knochenmarks, der Milz und der Leber, überhaupt des ganzen reticulo-endothelialen Systems als koordinierte Schädlichkeiten auffassen. Hiermit soll nicht in Abrede gestellt werden, daß unter gewissen Bedingungen das Knochenmarksgift in der Milz gebildet werden kann. Es sei daran erinnert, daß die ungünstige Einwirkung der Milz auf das Knochenmark und die Blutbildung z. B. bei der Benzolvergiftung von großer Bedeutung zu sein scheint. Nach E. Frank üben die Venensinusendothelien der Milz eine innersekretorische, knochenmarkshemmende Tätigkeit aus. Auf diese Weise könnte man die schwere Anämie bei der Benzolintoxikation erklären. Vor allen Dingen würde auf die eigentümliche Funktionsstörung der Milz die von M. Grünberg beschriebene Aleucia haemorrhagica radiotoxica zu beziehen sein, also Fälle von lienalen Röntgenschädigungen, bei denen es zu einer schweren hämorrhagischen Diathese mit extremster Neutropenie und Plättchenmangel kommt, und bei denen der progrediente Krankheitsverlauf nur aufgehalten werden kann durch schleuniges Aussetzen der Röntgenbestrahlungen.

Im Gegensatz zu den Autoren, welche die Milz für eine knochenmarkshemmende Tätigkeit verantwortlich machen, gibt es in der Literatur auch Stimmen, die sich für eine splenogene Knochenmarksreizung aussprechen. So setzt sich Eppinger dafür ein, daß der Milz „ein auf die Regeneration der Erythrocyten fördernder Einfluß“ zuzuschreiben ist. Dieser Gedankengang veranlaßt daher den Autor, sich gegen die Splenektomie in Fällen von Anämien auszusprechen, bei denen die Erythroblastenbildung des Knochenmarks daniederliegt. Das wäre natürlich auch bei der aplastischen Anämie der Fall.

Sicher scheint dagegen bei der hämorrhagischen Aleukie die von manchen Autoren angenommene splenogene Hämolyse keine wesentliche Rolle zu spielen. Daß die aplastische Anämie nicht durch einen gesteigerten lienalen Zerfall von roten Blutkörperchen

und Plättchen zustandekommt, sondern durch eine mangelhafte megalocyto-leukoblastische Reaktion des Knochenmarks, dafür geben die modernen Untersuchungen über den intermediären Hämoglobin-stoffwechsel eine Auskunft. Frank hat bereits darauf aufmerksam gemacht, daß Urobilinurie bei Kranken mit aplastischer Anämie fast niemals vorkommt und daraus den Schluß gezogen, daß der Blutumsatz ein äußerst geringer sein muß. Eppinger hat die Untersuchungen, die sich auf den Hämoglobinabbau beziehen, verfeinert. Es fiel ihm bei seinen Fällen der Urobilinmangel im Stuhl der geringe Farbstoffgehalt der Galle auf, außerordentlich wichtige Beobachtungen, die ihn zur Ablehnung der Überschätzung einer gesteigerten Hämolyse durch die Milz kommen ließen. Damit wäre der Standpunkt Pappenheim's, daß bei der aplastischen Anämie ebenso sehr hämolytische Vorgänge wie bei der Biermer'schen Erkrankung eine Rolle spielen, widerlegt. Auch die von uns angestellten Untersuchungen bestätigten die Forschungsergebnisse von Eppinger. Wir fanden in diesem Falle und bei einem zweiten einen sehr tiefen Bilirubinspiegel im Blutserum, einen verminderten Urobilingehalt der Stühle, stets das Fehlen von Urobilinurie, bei der Autopsie zeigte sich sehr dünnflüssige, hellgefärbte Galle, also Zeichen dafür, daß ein gesteigerter Hämoglobinabbau bei dem Krankheitsvorgang der aplastischen Anämie eine prinzipielle Bedeutung nicht haben dürfte. Die auffällig geringe Hämosiderosis der Leberzellen, die auch Eppinger beobachtet hat, spricht ebenfalls für eine Herabsetzung des Hämoglobin-stoffwechsels auf ein Mindestmaß.

Die von Kaznelson vertretene Anschauung, daß das Krankheitssyndrom der hämorrhagischen Aleukie durch anhaltende Blutverluste ausgelöst werden kann, findet nach unseren Erfahrungen keine Bestätigung. W. Schultz faßt die Blutungen als Frühsymptom der Krankheit auf, und H. Hirschfeld glaubt, daß dieselben in der Hauptsache bedingt sind durch die schwere toxische Beeinträchtigung der Knochenmarksarbeit. Bei unserem Kranken sind wohl die kleinen Hämorrhagien ebenfalls zurückzuführen auf die unbekannte Giftwirkung, welche vornehmlich zu einem Untergang des Knochenmarks und zu so schweren hepato-lienalen Veränderungen geführt hat. Bezüglich der Beurteilung der Pathogenese der aplastischen Anämie könnte man also zu dem Standpunkt gelangen, daß im wesentlichen das Knochenmark geschädigt wird. Nicht in demselben Umfange, aber doch sehr stark sind von der Noxe betroffen die Milz, die Leber, die Lymphdrüsen. Ihren ana-

tomischen Ausdruck findet die Schädigung dieser Organe in Aplasie des Knochenmarks, in einer Milz- und Drüsenatrophie und in einer Leberverfettung und -degeneration. Hinsichtlich der von E. Frank bei der aplastischen Anämie in den Vordergrund gestellten Thrombopenie ist zu betonen, daß dieses immer festzustellende auffällige Symptom am Zustandekommen der Blutungen einen wesentlichen Anteil nimmt. Mit dem Standpunkt Franks, daß dieser Plättchenmangel als alleinige Ursache der hämorrhagischen Diathese anzusprechen ist, stimmen die in den neuesten Arbeiten ausgedrückten Anschauungen nicht überein. (cf. Klinger, Morawitz, Minkowski, Bittorf). Nach Ansicht dieser Autoren geht dem Plättchenmangel parallel eine schwere Schädigung der Gefäßwände. Vielleicht sind beide Momente für die Blutextravasate der Haut, der Schleimhäute und der serösen Häute anzuschuldigen.

Die durch das unbekanntes Gift hervorgerufene toxische Schädigung der Gefäßendothelien verursacht eine vermehrte Durchlässigkeit der Kapillarspalten; die kontraktiven Gefäßelemente vermögen sich nicht mehr rasch genug zusammenzuziehen. Weil nun der mechanische Verschluss der Zwischenzellspalten durch die fehlenden Plättchen ausbleibt, so kommt es zu den multiplen Blutungen.

Wie man aber auch über die Rolle der Thrombocyten beim Zustandekommen der Blutungen denken mag, so besteht noch immer die pathognomonische Wichtigkeit des Plättchenmangels für alle Fälle von Purpura haemorrhagica von Typus Werlhof fort. Der Parallelismus zwischen hämorrhagischer Diathese und niedriger Thrombocytenzahl muß sogar von Klinger zugegeben werden, der sich am schroffsten auf den entgegengesetzten Standpunkt stellt wie Frank, daß nämlich die hämorrhagische Diathese einzig und allein bedingt ist durch die toxische Gefäßschädigung. Das Symptom des Plättchenmangels ist jedenfalls differentialdiagnostisch nicht zu unterschätzen. Gerade die zuletzt in unserer Klinik beobachteten Fälle von essentieller Thrombopenie und von aplastischer Anämie veranlassen wieder auf die außerordentliche Wichtigkeit der Plättchenzählung bei Fällen von skorbutoider Purpura haemorrhagica hinzuweisen. Auch Fonio betont in seiner neuesten Arbeit den Wert des Symptoms der Thrombopenie. Er sieht in der verminderten Thrombocytenzahl ein überaus wichtiges Differentialdiagnostikum der „idiopathischen Purpura“ gegenüber der Hämophilie einerseits, der Purpura anaphylactica andererseits, da bei diesen Krankheitsbildern die Plättchenzahl meist normal, ja sogar vermehrt ist.

Eine Herabsetzung der Plättchenzahl können wir klinisch feststellen bei folgenden hämorrhagischen Diathesen; bei der intermittierenden und chronischen Thrombopenie, der aplastischen Anämie und auch bei manchen Kranken mit perniziöser Anämie. Um diese drei Krankheitsformen diagnostisch zu unterscheiden, halfen wir uns durch eine einfache, sehr empfehlenswerte Untersuchung, nämlich durch eine subkutane Injektion von 1 mg Adrenalin und durch eine nachfolgende Plättchenzählung. Bei zwei Fällen von „essentieller Thrombopenie“ kam es dadurch zu wesentlicher Thrombocytenausschwemmung. Bei dem einen der jugendlichen Kranken erhob sich die Plättchenzahl von 17 000 auf 90 000, bei dem anderen zeigte sich eine Thrombocytenzunahme von 24 000 auf 45 000. Auch in den Fällen von perniziöser Anämie trat auf Suprareninjektion ein deutlicher, allerdings nicht so ausgesprochener Plättchenanstieg ein, worauf kürzlich P. Schenk hingewiesen hat, der sich eingehend mit der Adrenalinwirkung auf das Blut und die Milzfunktion befaßt hat¹⁾. M. E. führt diese einfache Untersuchung nicht allein eine Ausschwemmung von Thrombocyten aus der Milz, sondern auch aus dem Knochenmark herbei. Auf diese Weise gelingt es uns, die Frage zu lösen, ob das Knochenmark funktionsfähig ist oder nicht. Bei den Fällen von essentieller Thrombopenie und perniziöser Anämie scheint ja auch ein normal funktionierendes Knochenmark vorzuliegen. Manche Autoren, z. B. Eppinger, sprechen sich sogar für eine gesteigerte Tätigkeit, für eine Hyperfunktion des Knochenmarkes aus.

Ganz anders liegen aber die Verhältnisse bei dem Krankheitsbild der aplastischen Anämie. Eine Plättchenausschwemmung ist nicht mehr möglich, daher bleibt die Thrombocytenzahl vor und nach der Injektion gleich niedrig. Eine zweimal vorgenommene Blutuntersuchung vor und nach der Adrenalininjektion bei dem oben genannten Falle hatte folgendes Ergebnis (s. Tab. 151).

Wie aus diesen Untersuchungen hervorgeht, tritt demnach eine außerordentlich ausgeprägte Lymphocytose auf, die ein Vielfaches der ursprünglichen Leukocytenzahl beträgt. Die Anzahl der übrigen

1) Übrigens gelang es bei diesen Kranken durch fortgesetzte Adrenalininjektionen, die hämorrhagische Diathese zu kupieren. Bereits Duke weist darauf hin, wie wichtig es ist, die profusen Blutungen aufzuheben oder zu mildern durch ein kleines Plus von Blutplättchen über die kritische Zahl, die bei 20 000 liegt. Dieses Ziel wurde bei dem Kranken erreicht. Die Plättchenzahl blieb über 30 000 und damit hörten auch die Blutungen auf.

Tag	Zeit	Erythrocyten	Lenkocyten	davon						Plättchen
				Neutrophile		Monoc. u. Eosinoph.		Lymphocyten		
				%	absol.	%	absol.	%	absol.	
16. VI.	vorher	550 000	1 500	20	300	5	75	75	1125	20 000
	30 Min. später	520 000	11 000	9	990	2	220	89	9790	24 000
18. VI.	vorher	500 500	1 900	16	304	5	95	79	1501	23 000
	30 Min. später	520 000	10 200	8	816	1	102	91	9282	28 000

Blutelemente der Erythrocyten, der Thrombocyten, der Granulocyten bleibt konstant. Wir können also aus den Untersuchungsergebnissen den Rückschluß ziehen, daß alle blutbereitenden Organe schwer beeinträchtigt sein müssen. Gesteigert scheint dagegen die Funktion der Lymphdrüsen und des lymphatischen Gewebes im Knochenmark zu sein, daher die Vermehrung der Lymphocyten in der freien Blutbahn. Man könnte sogar bei dem auffälligen Anstieg dieser Zellen an eine lymphatische Leukämie denken. Davon kann aber bei dem vorliegenden Sektionsbefund keine Rede sein. Es muß vielmehr besonders hervorgehoben werden, daß im Knochenmark im Verhältnis zu den Granulocyten die Lymphocyten nicht wesentlich vermehrt sind.

Als ein weiteres diagnostisches Merkmal zur Abgrenzung der aplastischen Anämie gegenüber der perniziösen haben wir die Berechnung des Katalaseindex herangezogen.¹⁾ Das Verhalten des Katalaseindex hat van Thienen studiert. Er fand konstant für die perniziöse Anämie eine abnorm hohe Zahl, dagegen für alle Formen von sekundärer Anämie durchaus normale Werte. Bei zwei zuletzt durch uns untersuchten Fällen von aplastischer Anämie bewegten sich die Zahlen für den Katalaseindex im Gegensatz zur perniziösen Anämie in durchaus normalen Grenzen (von 6,1—6,8). Diese Untersuchungsmethode ist bei diagnostisch zweifelhaften Fällen durchaus anzuempfehlen.

Am Schluß meiner Ausführungen soll eine Gegenüberstellung der Symptome der perniziösen Anämie, der aplastischen Anämie und der thrombopenischen Purpura folgen.

1) Die Feststellung des Katalaseindex hat Med.-Prakt. R. Nissen vorgenommen (vgl. R. Nissen, Inauguraldissertation, Breslau 1920). Unter Katalase verstehen wir ein Ferment, das H₂O₂ in Wasser und O₂ spaltet. Es findet sich bei allen tierischen Organismen, wo es bei den Oxydationsvorgängen eine Rolle spielt.

**Zusammenstellung der differentialdiagnostisch wichtigen
Krankheitszeichen für**

	Perniziöse Anämie	Hämorrhagische Aleukie	Essentielle Thrombopenie
I. Allgemeinsymptome.			
a) Hautfarbe:	Strohgelb.	Alabasterweiß, leichenblaß.	Wechselnd, von guter Durchblutung bis extremster Blässe.
b) Haut-Schleimhautblutungen:	Selten vorhanden.	Meist sehr stark ausgeprägt.	In Schüben, nach freien Intervallen auftretend.
c) Mundhöhle:	Zunge: glatte Oberfläche, atrophische Ränder, oft mit Bläschen besetzt (Typ. Hunter).	Zunge unverändert, häufig Gingivitis, Stomatitis, Angina necroticans.	Zahlreiche kleine Blutungen, fast immer Gingivitis.
d) Milz:	Meist mäßiger Milztumor.	Milz oft klein und nicht fühlbar.	Milztumor kann vorhanden sein.
e) Harn:	Stets Urobilin enthaltend.	Keine Urobilinurie.	Manchmal Urobilinogen +.
f) Magensaftsekretion:	Aufgehoben.	Manchmal gestört.	Meist normal.
g) Stuhl:	Stark urobilinhalzig.	Sehr geringer Urobilingehalt.	Normaler Urobilingehalt.
II. Blutbefund:			
1. Morphologisch			
a) Erythrocyten:	An Zahl je nach den Remissionen herabgesetzt, stets unter normalen Werten. Anisocytose, Mikro-Makrocytose, Polychromasie. Normoblasten u. Megaloblasten fast immer vorhanden.	Starke Herabsetzung, progredienter Untergang der roten Blutkörper. Keine Formveränderungen, keine erythroblastische Reaktion nachweisbar.	Wechselnd, manchmal Polycyämie. Geringe Andeutung von Jugendformen.
b) Leukocyten:	Leukopenie. Häufig relative Lymphocytose.	Leukopenie. Stärkste Grade der Herabsetzung der Granulocytenzahl.	Oft Leukocytose. Differentialzählung bietet nichts Besonderes.
c) Blutplättchen:	An Zahl vermindert, Auf Adrenalin Zunahme der Plättchen. (Nach Milzexstirpation starke Plättchenkrise).	Ausgeprägte Thrombopenie (Adrenalin und Splenektomie rufen keine Plättchenvermehrung hervor).	In den Anfällen starke Thrombopenie. Auf Adrenalin und nach Splenektomie Plättchenvermehrung.
2. Stauungsversuch:	Keine Blutflecken.	Hauthämorrhagien.	Hauthämorrhagien.

	Perniziöse Anämie	Hämorrhagische Aleukie	Essentielle Thrombopenie
3. Blutungszeit:	Normal.	Stark verlängert	In den Anfällen stark verzögert.
4. Retraktibilität des Blutkuchens:	Vorhanden.	Fehlend.	Fehlend.
5. Katalaseindex:	Stark erhöht.	Normal.	Normal.
6. Färbeindex:	Über 1.	Meist 1.	Unter 1.
7. Resistenz der Erythrocyten u. Gerinnungszeit:	Bei allen drei Krankheiten normal.		
8. Bilirubingehalt:	Erhöht.	Herabgesetzt.	Normal.

Zusammenfassend sei noch einmal folgendes betont:

1. Die aplastische Anämie ist eine schwere Myelopathie und zugleich eine hepato-lienale Erkrankung, die sicherlich zum Tode führt. Therapeutisch kann man die Krankheit nur wenig beeinflussen.

2. Die Splenektomie ist kontraindiziert, weil dadurch eine Reizwirkung auf das Knochenmark nicht ausgeübt wird.

3. Neben den hämatologischen Untersuchungsmethoden kommen als wichtige differentialdiagnostische Hilfsmittel in Betracht die Beobachtung des Hämoglobinabbaus (Eppinger), die Adrenalinprobe, die Bestimmung des Katalaseindex.

Aus der medicin. Universitätsklinik in Würzburg.

Klinische Beobachtungen über das Verhalten des Elektrokardiogrammes bei Verkürzung der Herzkontraktion.

Von

Dr. Recka Mandelbaum, Würzburg.

In einem von H. Straub (1) analysierten Falle von paroxysmaler aurikulärer Tachykardie verkürzte sich im Elektrokardiogramm der Abstand vom Beginn der R-Zacke bis zum Ende der T-Zacke um einen wesentlichen Betrag. Außerhalb des Anfalles nahm dieser Komplex 0,39 Sekunden in Anspruch, während des Anfalles dagegen nur 0,25 Sekunden, also weniger als $\frac{2}{3}$ solange. Straub hält es (ohne eigene Kardiogramm- oder Pulskurven zu bringen) für ausgeschlossen, daß diese Verkürzung des Elektrokardiogrammes einer ebensolchen Verkürzung der Systole entspreche und knüpft daran weitgehende Folgerungen für die Deutung des Elektrokardiogrammes, zumal dessen Unabhängigkeit von der Kontraktion.

Seine Beobachtung steht nicht isoliert da. Gerhartz (2) veröffentlichte ein Beispiel vom Elektrokardiogramm eines Gesunden, das ergab, daß bei einfacher Arbeitstachykardie die Systole, das ist der Abstand von R-T, sich verkürzte.

Da diese Verhältnisse für die Beziehungen zwischen Elektrokardiogramm und Kontraktion von Bedeutung scheinen, suchten wir an einem größeren Material zu prüfen, wie sich das Elektrokardiogramm bei Verkürzung der Systole verhält.

Zu diesem Zwecke schienen uns geeignet:

I. Paroxysmale oder sonstige Tachykardien, als Analoga der Beobachtungen von Straub und Gerhartz.

II. Fälle von Arhythmia perpetua mit Pulsbeschleunigung und vorzeitigen, frustranen Schlägen; hier ließ sich nach der Auskultation und nach den Pulsbildern erwarten, daß die frustranen Schläge wesentlich verkürzt seien gegenüber den vollkräftigen Schlägen.

III. Extrasystolen; auch hier machte die palpatorische und graphische Beschaffenheit der extrasystolischen Pulse eine verkürzte Systole wahrscheinlich.

I.

Die Fälle von Tachykardien umfassen einen Fall von reiner paroxysmaler Tachykardie, dann Fiebertachykardien, Tachykardien bei organischen Herzfehlern, bei Morbus Basedow, bei Herzmuskelaaffektionen mit und ohne Galopprhythmus. Dabei ist auch ein Fall mit aufgeführt, bei dem eine auffallend starke habituelle Bradykardie (ohne weitere Besonderheiten der Schlagweise) unter dem Einfluß von Adrenalin in mäßigem Grade beschleunigt wurde.

Unter 14 Fällen ergab sich in 10 Fällen einwandfrei eine wesentliche Verkürzung des Elektrokardiogrammes im tachykardischen Zustand. Gemessen wurde stets der Abstand vom Beginn der R-Zacke bis zum Ende der T-Zacke, also das Intervall Q-T.

Wesentlich ist, daß in den Fällen, bei denen der Spitzenstoß mitregistriert wurde, die Verkürzung des Elektrokardiogrammes einhergeht mit einer entsprechenden Verkürzung des Spitzenstoßes, d. h. der Herzsystole. Wie bei den normalen Schlägen fiel das Ende von T an das Ende der Spitzenstoßerhebung oder nahe vor das Ende der absteigenden Linie.

Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl der Herzschläge und die ausgemessene Dauer der Elektrokardiogramme innerhalb und außerhalb des tachykardischen Zustandes.

Außerhalb der Tachykardie		Während der Tachykardie	
Herzschläge pro Min.	Dauer des Ekg. in Sek.	Herzschläge pro Min.	Dauer des Ekg. in Sek.
56	0,4	120	0,25
72	0,35	172	0,25
108	0,25	188	0,15
72	0,4	104	0,25
96	0,35	188	0,2
88	0,25	296	0,1
60	0,3	204	0,2
72	0,4	172	0,2
84	0,5	104	0,4
36	0,4	48	0,3

Verkürzungen auf die Hälfte oder zwei Drittel, wie sie auch Straub gefunden hat, sind also bei den von uns ausgewählten Fällen durchaus nichts Seltenes, ja sogar die Regel.

Nur in 4 Fällen (von 14) blieb die Beschleunigung der Herzaktion ohne Einfluß auf die Länge des Elektrokardiogrammes. Hier war nur die Diastole verkürzt.

Unsere Beobachtungen stimmen mit denen von Straub und Gerhartz überein. Und da sich bei unseren Fällen die paroxysmale Tachykardie und die anderswie bedingten Tachykardien in dieser Richtung gleich verhalten, dürfen wir uns wohl dem Satze Gerhartz' anschließen, daß „die Verkürzung der Systole bei der paroxysmalen Tachykardie nicht exzeptionell ist, sondern nur eine Verstärkung normaler Verhältnisse“.

Daß bei raschem Herzschlag nicht nur die Diastole, sondern auch die Systole sich etwas verkürzt, ist seit langem bekannt und neuerdings von Kraus (3) und Brugsch u. Blumenfeldt (4) wieder beschrieben worden. Für das Elektrokardiogramm haben es Einthoven u. K. de Lint (5) und H. E. Hering (6) beschrieben. L. S. Fridericia (7) stellt für die Beziehungen von Elektrokardiogramm und Pulsperiode eine bestimmte Formel auf, aus welcher folgt, daß kurzen Pulsperioden ein kurzes, längeren Pulsperioden ein längeres Elektrokardiogramm zukommt. Auch in einem von ihm beobachteten Falle von paroxysmaler Tachykardie hat sich die Verkürzung des Elektrokardiogrammes bestätigt: Es betrug seine Dauer:

außerhalb des Anfalles	0,358 Sek. (beobachtet);	0,343 Sek. (berechnet)
im Anfalle	0,207 " " "	0,243 " "
im Anfalle	0,211 " " "	0,248 " "

Als Gegenstück zur Tachykardie sei kurz erwähnt, daß bei Bradykardie (Morgagni-Adams-Stokes'scher Symptomenkomplex) nach eigenen und fremden Kurven (10) das Elektrokardiogramm deutlich verlängert sein kann.

II.

Unter 33 Fällen von Arhythmia perpetua, lauter Fällen mit „frustranen“ Kontraktionen, zeigten 12 Fälle eine Verkürzung der Elektrokardiogramme der frustranen Kontraktionen. Da, wo die Spitzenstöße mit verzeichnet waren, entsprach wiederum einem verkürzten Elektrokardiogramm ein verkürzter Herzspitzenstoß (s. Tab. folg. Seite).

In 18 Fällen von Arhythmia perpetua waren die frustranen Kontraktionen weder am Spitzenstoß noch am Elektrokardiogramm kürzer als die übrigen Schläge. Die Arhythmie war hier nur durch die verschiedene Länge der Diastole bestimmt.

In drei Fällen schien das Elektrokardiogramm der frustranen Schläge bisweilen sogar verlängert, doch war hier wegen unregelmäßig auftretender, auffallend hoher Vorhofflatterzacken die Abgrenzung der Elektrokardiogramme nicht absolut sicher.

Ekg.-Dauer von langen Pulsen Sekunden	Ekg.-Dauer von kurzen Pulsen Sekunden
0,5	0,4
0,4	0,3
0,4	0,3
0,35	0,3—0,25
0,3	0,2
0,4	0,3
0,4	0,3
0,4	0,3
0,3	0,25
0,25	0,2
0,3	0,25
0,3	0,2

Also auch bei Arrhythmien ergab sich oft, aber nicht regelmäßig, mit der Verkürzung des Herzschlages eine Verkürzung des Elektrokardiogrammes.

Zu denselben Resultaten kamen auch Kaufmann u. Rothberger (8) im Tierversuch. Sie fanden, „daß die meisten hinter den Richtwerten zurückbleibenden Systolen ein verkleinertes oder sonst verändertes Elektrogramm gemeinsam hatten, daß dieses aber auch bei solchen Schlägen angetroffen wurde, welche nicht als zu schwach bezeichnet werden konnten. In einigen weiteren Versuchen endlich zeigten die Elektrogramme der starken und der schwachen Kontraktionen überhaupt keinen Unterschied. Es besteht demnach keine fixe Beziehung zwischen der Kraft bzw. dem Effekt einer Systole und ihrem Elektrogramm; in vielen, vielleicht in der Mehrzahl der Fälle, zeigen die zu schwachen Kontraktionen ein verkleinertes oder verkrüppeltes Elektrogramm, in anderen Versuchen aber nicht.“

Für die Untersuchungen Fridericias (9) waren die Fälle von Arrhythmie ungeeignet, weil sich Schwierigkeiten für die Bestimmung der Pulsperiode einstellten, wenn der Puls arhythmisch war.

III.

Bei den Fällen von Extrasystolen fanden sich die extrasystolischen Spitzenstöße teils etwas verkürzt, teils ebenso lang wie die normalen Spitzenstöße.

Die extrasystolischen Elektrokardiogramme waren aber nicht verkürzt, einige waren sogar länger als ein entsprechendes normales Elektrokardiogramm. Dasselbe ergab die Ausmessung zahlreicher spontaner und künstlich erzeugter Extrasystolen in den Arbeiten von Lewis und A. Hoffmann.

L. S. Fridericia fand beim Ausmessen der Elektrokardiogramme von Extrasystolen, daß dieselben bald länger, bald kürzer andauern als

die normalen Elektrokardiogramme, bald in ihrer Länge den normalen annähernd gleich waren.

Die Verkürzung des extrasystolischen Herzschlages war in den registrierten Kurven, wenn sie überhaupt vorhanden war, nur sehr gering im Gegensatz zur Palpation, nach der man eigentlich eine wesentliche Verkürzung der extrasystolischen Herzschläge zu erwarten geneigt war. Es stand sonach der palpatorische Pulsbefund bei den Extrasystolen nicht im Einklang mit dem elektrokardiographischen. Die Verkürzung des extrasystolischen Herzschlages wird offenbar großenteils durch die Verlängerung der Anspannungszeit vorgetäuscht.

Zusammenfassung.

Bei Fällen von Extrasystolie fand sich keine Verkürzung des extrasystolischen Elektrokardiogrammes. Aber bei Verkürzung der Systole aus anderen Ursachen, nämlich bei starker Pulsbeschleunigung und bei den frustranen Schlägen der *Arhythmia perpetua*, erwies sich das Elektrokardiogramm in etwa der Hälfte der Fälle im gleichen Sinn und annähernd im selben Maß verkürzt wie die am Spitzenstoß gemessene Systolendauer.

Literatur.

1. H. Straub, Paroxysmale aurikuläre Tachykardie. Ein Beitrag zur Deutung des Elektrokardiogrammes. Münchener med. Wochenschr. 1916, Nr. 39.
- 2. H. Gerhartz, Über die Finalschwankung des Elektrokardiogrammes. Münchener med. Wochenschr. 1916, Nr. 47.
- 3. Kraus-Nikolai, Das Kardiogramm. — 4. Brugsch u. Blumenfeldt, Die Leistungszeit des Herzens und ihre klinisch-diagnostische Bedeutung. Berliner klin. Wochenschr. 1919, Nr. 40, 1919; Nr. 50, 1920, Nr. 11.
- 5. W. Einthoven u. K. de Lint, Über das normale menschliche Elektrokardiogramm und über die kapillar-elektrometrische Untersuchung einiger Herzkranken. Pfüger's Arch. Bd. 80, 1900.
- 6. H. E. Hering, Über die Finalschwankung (Ta-Zacke) des Vorhofelektrogrammes. Pfüger's Arch. Bd. 144, 1912.
- 7. L. S. Fridericia, Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. Acta Medica Scandinavica. Vol. LIII, LIV, 1920.
- 8. Kaufmann u. Rothberger, Experimentelle Untersuchungen über die Inäqualität des Pulses bei der *Arhythmia perpetua*. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1917, Bd. 19, H. 2.
- 9. L. S. Fridericia, Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. III. Acta Medica Scandinavica. Vol. 54, Fasc. I, 10. XI. 1920.
- 10. Aug. Hoffmann, Zur Kenntnis des Morgagni-Adams-Stokes'schen Symptomenkomplexes und seiner Differenzierung im Elektrokardiogramm. Deutsches Arch. f. klin. Medizin Bd. 100, 1910.

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Hamburg
(Prof. Dr. Heynemann).

Veränderungen des weißen Blutbildes bei intravenösen Infusionen.

Von

Privatdozent Dr. Ludwig Nürnberger,
Oberarzt der Klinik.

(Mit 8 Kurven.)

Histologische Äquivalente einer Überschwemmung des tierischen Organismus mit Kochsalzlösung sind schon mehrfach beschrieben worden. Am bekanntesten ist wohl die ödemisierende Wirkung auf das Bindegewebe, die schon von Cohnheim und Lichtheim (1) dann ganz besonders eingehend aber von Magnus (2) und seinen Schülern (Engels (3), Wahlgren (4), Padtberg (5), studiert wurde. Außerdem beobachtete aber Raum (6) eine hydropische Durchtränkung und Vakuolisierung der Leberzellen. Leopold (7) sah nach oraler Einverleibung schon geringer Dosen von Kochsalz (1 g pro die) innerhalb weniger Tage Nierenveränderungen — Hyperämie und trübe Schwellung in den Tubuli contorti und in den Anfangsteilen der Tubuli recti — und Albuminurie auftreten. Achard und Paiseau (8) fanden nach Infusionen von hyper- und hypotonischer Kochsalzlösung eine hochgradige Entartung des Nierenepithels. — Im Blute von Kaninchen konstatierte Albu (9) nach Kochsalzinfusionen zahlreiche Stechapfel- und Maulbeerformen. Auf der Grenze zwischen den anatomischen und den zahlreichen funktionellen Untersuchungen (J. Loeb u. a.) steht die Beobachtung von Stern (10), der nach NaCl-Infusionen in der Galle von Kaninchen Hämoglobin nachweisen konnte.

Im Gegensatz zu diesen tierexperimentellen Befunden ist über morphologische Veränderungen beim Menschen nach therapeutischen Kochsalzinfusionen bisher recht wenig bekannt geworden. Rößle (11) war der erste, der über spezifische Organalterationen

nach Kochsalzinfusionen berichtete. Bei Autopsien von Patienten, denen Kochsalzlösung infundiert worden war, fand Rößle regelmäßig so charakteristische Befunde am Herzen (trüb-gelblichgraue Farbe und schlafe, brüchige Konsistenz des Herzfleisches ohne mikroskopisches Substrat), daß aus diesen allein schon eine vorausgegangene NaCl-Infusion diagnostiziert werden konnte. Einen ähnlichen, wenn auch nicht so konstanten Befund konnte Rößle an den Nieren erheben. Auch hier war das Parenchym getrübt, von gelblichgrauer Farbe und von feuchter, schwappender Beschaffenheit. Wir selbst (12) konnten, ohne Kenntnis von Rößle's Untersuchungen, diese Angaben vollkommen bestätigen und vor allem auch auf Leber- und Gehirnveränderungen (trübe Schwellung, Ödem) hinweisen. Auf Grund dieser Befunde haben wir ebenso wie vorher schon A. Thies (13) und jüngst erst wieder Straub (14) vor der Anwendung von Kochsalzinfusionen gewarnt.

Gelegentlich anderweitiger Untersuchungen sind wir nun darauf aufmerksam geworden, daß nach intravenösen Infusionen auch am leukocytären Blutbild ganz eigenartige Veränderungen vor sich gehen. Soweit wir sehen, sind derartige Beobachtungen bisher noch nicht mitgeteilt worden. Wenigstens konnten wir in der uns zugänglichen Literatur nur zwei Arbeiten finden, die sich mit dem morphologischen Verhalten des Blutes nach intravenösen Infusionen beschäftigen. (Die interessanten Untersuchungen von Bürger (Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 47, S. 1364) erschienen erst nach Abschluß dieser Arbeit.) E. Albrecht (15) hat auf die verschiedenen Formveränderungen der roten Blutkörperchen unter Kochsalzwirkung hingewiesen. Goldbeck (16) fand nach Infusionen von kleinen Mengen physiologischer Kochsalzlösung bisweilen eine Verminderung der Erythrocyten und eine Vermehrung der polynucleären Leukocyten.

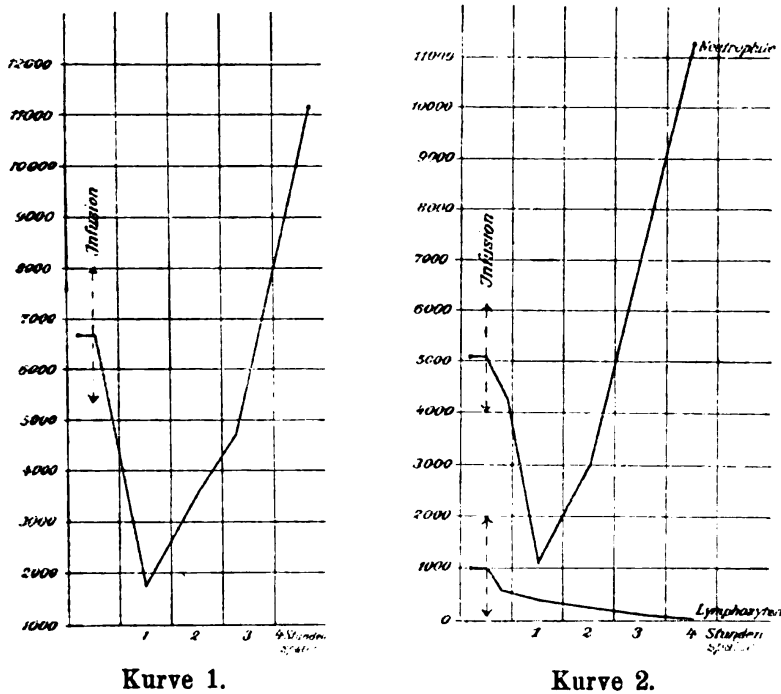
Unsere ersten Befunde erhoben wir bei intravenösen Lävuloseinfusionen. Nach der Vorschrift von Guggisberg (17) ließen wir — zum Zwecke von Leberfunktionsprüfungen — 500 ccm einer 6% igen Lävuloselösung (innerhalb 20—25 Minuten) in eine Vena mediana einlaufen. Vor und nach der Infusion, sowie in den folgenden 4 Stunden wurde nun außer dem Blutzuckergehalt auch das weiße Blutbild quantitativ und qualitativ untersucht.¹⁾

Dabei hat sich folgendes ergeben (Kurve 1).

1) Es wurden stets vier Zählungen in der Neubauer'schen Kammer gemacht. Gefärbt wurde nach Pappenheim mit der kombinierten May-Grünwald-Giemsa-färbung.

Gleich nach der Infusion findet man einen deutlichen Abfall des vorher festgestellten Gesamtleukocytenwertes. Eine Stunde später war die Leukocytenzahl noch tiefer gesunken. Damit war in allen unseren Fällen der tiefste Punkt der Leukocytenkurve erreicht. In den folgenden Stunden begann ein steiler Anstieg, der stets weit über die vor der Infusion konstatierten Werte hinausging. Über den weiteren Verlauf der Leukocytenkurve können wir nichts aussagen, da aus äußeren Gründen die Untersuchungen nur bis 4 Stunden nach der Infusion fortgesetzt werden konnten.

Noch auffallender ist das Verhalten der einzelnen Komponenten des leukocyitären Blutbildes (Kurve 2).



Die Neutrophilen zeigten in allen Fällen unmittelbar nach der Infusion einen deutlichen Abfall ihrer absoluten Zahlen. Eine Stunde später hatten die Neutrophilen, ebenso wie die Gesamtleukocyten ihren niedrigsten Wert erreicht. Dann trat ein exzessiver Anstieg ein, der weit über die vor der Infusion konstatierten Werte hinausging. In allen Fällen stiegen die Neutrophilen auf mindestens 93 % der Gesamtleukocyten, einmal sogar auf 100 %. (Es wurden immer mindestens 300 Zellen gezählt.) Das Arnethsche Blutbild erlitt eine deutliche Verschiebung nach links. — Genau das entgegengesetzte Verhalten zeigten die Lympho-

cyten. Prozentual wiesen sie in allen Fällen 1 Stunde nach der Infusion einen deutlichen Anstieg auf. Dieser (prozentuale) Gipfel der Lymphocytenkurve fiel stets mit dem tiefsten Punkt der Neutrophilenkurve zusammen. Ihre absoluten Zahlen sanken aber von dem Augenblick der Infusion an unaufhörlich bis mindestens zur 4. Stunde später. Dabei wurden ganz abnorm tiefe Werte erreicht.

In dem einen schon erwähnten Falle wurde unter 1000 Neutrophilen kein einziger Lymphocyt, sondern nur ein Eosinophiler und eine Türk'sche Reizzelle gefunden. Die Mononucleären erfuhren ebenfalls zunächst eine deutliche Reduktion; später stiegen sie wieder an, in manchen Fällen trat dann wieder ein leichter Abfall ein. Die Eosinophilen zeigten im Anschluß an die Infusion oder 1 Stunde später in der Regel eine Vermehrung. Häufig traten sie erst nach der Infusion auf. In den späteren Stunden fielen sie wieder ab. Die Mastzellen verschwanden stets im Anschluß an die Infusion und kamen während der vierstündigen Beobachtungszeit nicht mehr zum Vorschein.

Zusammenfassend läßt sich also sagen: Im Anschluß an intravenöse Infusionen von 500 ccm 6%iger Lävuloselösung trat nach einer vorübergehenden Leukopenie eine ganz beträchtliche neutrophile Leukocytose mit exzessiver Lymphopenie auf.

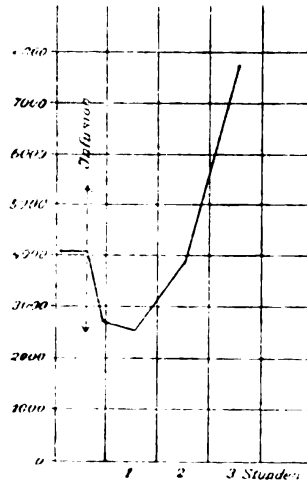
Der nach der Infusion einsetzende Leukocytensturz bot der Erklärung keine Schwierigkeiten. Er ließ sich zwanglos auf die Verdünnung des Blutes durch die infundierte Flüssigkeit zurückführen. Gleichwohl wurde in den späteren Versuchen stets auch der Hämoglobingehalt bestimmt, um einen zahlenmäßigen Ausdruck für die Verdünnung des Blutes zu gewinnen. Dabei fanden wir nun, daß in mehreren Fällen die pathologisch erhöhten Leukocytenwerte nach der Infusion ungleich stärker abfielen, als es dem Verdünnungsgrad des Blutes entsprach. So betrug bei einer Kranken (Eklampsie) die Gesamtleukocytenzahl vor der Infusion 18200; 1 Stunde später waren nur noch 2000 Weiße im Kubikmillimeter vorhanden. Der Hämoglobingehalt fiel in der gleichen Zeit von 84% Anfangswert auf 82%. Der Gedanke liegt nahe, daß irgendwelche Korrelationen zwischen dem infundierten Zucker und der Leukocytenzahl bestehen. Inwieweit es sich hier um eine spezifische Zuckerwirkung handelt, entzieht sich unserer Beurteilung. Von Löwit (18), Goldscheider und Jacob (19), sowie von Schwenkenbecher und Siegel (20) wurde eine ganz ähnliche Leukopenie auch nach Injektion von Eiweißkörpern (Bakterien-

proteine, Hemialbumose, Pepton, Nuclein, Nucleinsäure, Blutegel-extrakt) ferner von Kurare, Harnsäure und harnsaurem Natron gefunden. In der Diabetesliteratur, von der wir Aufschluß erhofften, konnten wir leider keine Angaben über das Verhalten des weißen Blutbildes finden. An dieser Stelle verdient vielleicht die Tatsache Erwähnung, daß wir nach Lävuloseinfusionen eine ausgesprochene Vermehrung der Azurkörnung in den Lymphocyten feststellen konnten. Nach Pappenheim (21) ist die Azurkörnung der lymphatischen Elemente fraglos den Ausdruck einer internen Zellsekretion und zwar im Sinne einer funktionellen Aktivität. Damit würde gut übereinstimmen, daß in unseren Fällen das Maximum der Azurkörnung 1 Stunde nach der Infusion erreicht wurde.

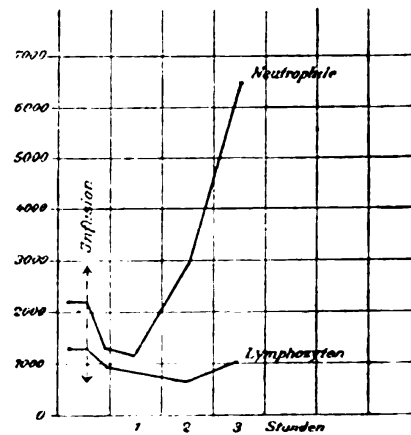
Ungleich schwieriger als die Leukopenie im Anschluß an die Infusion ist die dann einsetzende neutrophile Leukocytose mit Lymphopenie zu erklären. Die hämatologische und biologische Wertung dieses Befundes müssen wir kompetenterer Seite überlassen. Nur so viel läßt sich aus unseren Untersuchungen entnehmen, daß weder eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels noch das Bestehen einer Hydrämie dafür verantwortlich zu machen war. Fortlaufende Blutzuckerbestimmungen (nach der Makromethode von Lehmann-Maquerne) zeigten, daß beim Einsetzen der Neutrocytose und Lymphopenie der Blutzuckergehalt schon wieder zur Norm zurückgekehrt war. Es konnten demnach Schwankungen des Blutzuckerspiegels nicht für den reaktiven Ausschlag der Leukocytenwerte verantwortlich gemacht werden. Dagegen ließ sich nicht ohne weiteres die Hydrämie als Ursache der Leukocytose ausschließen. Hämoglobinbestimmungen ergaben, daß beim Einsetzen des Leukocytenanstieges noch eine deutliche Hydrämie bestand. Es war also sehr wohl möglich, daß die bruske Störung des Wasserhaushaltes eine Leukocytose auslöste. Um einen Einblick in die hier vermuteten Korrelationen zu gewinnen, wurde der später erwähnte Selbstversuch angestellt. Aus ihm geht einwandfrei hervor, daß die Hydrämie als solche nicht zur Erklärung der Neutrocytose und Lymphopenie herangezogen werden kann.

Es war nun von Interesse das Verhalten des weißen Blutbildes auch nach intravenösen Traubenzuckerinfusionen zu prüfen. Zu diesem Zwecke wurden nach dem Vorgehen von Thannhauser und Pfitzer (22) 500 ccm einer 7%igen Traubenzuckerlösung verwendet.

Das Verhalten der leukocytären Elemente ergibt sich aus Kurve 3 und 4.



Kurve 3.
(Gesamtleukocyten.)



Kurve 4.

Es trat also auch hier im Anschlusse an die Infusion eine Leukopenie ein, die ihren tiefsten Punkt nach einer Stunde erreichte. Dann erfolgte auch hier ein steiler, den Anfangswert weit überschreitender Anstieg der Gesamtleukocytenzahl. An diesem Anstieg waren wiederum die Neutrophilen in erster Linie beteiligt. Die Lymphocyten zeigten eine fortschreitende Verminderung ihrer procentualen Werte während der ganzen Beobachtungszeit; ihre absoluten Zahlen ließen dagegen schon nach 3 Stunden wieder einen deutlichen Anstieg erkennen. Außerdem führte auch ihr Abfall bei weitem nicht zu so extrem niedrigen Werten, wie sie nach Lävuloseinfusionen aufgetreten waren. Die Mononucleärenkurve bewegte sich ungefähr parallel dem Verdünnungsgrade des Blutes. Die Eosinophilen erfuhren einen leichten procentualen und absoluten Anstieg. Die vor der Infusion vorhandenen Mastzellen verschwanden aus dem Blut.

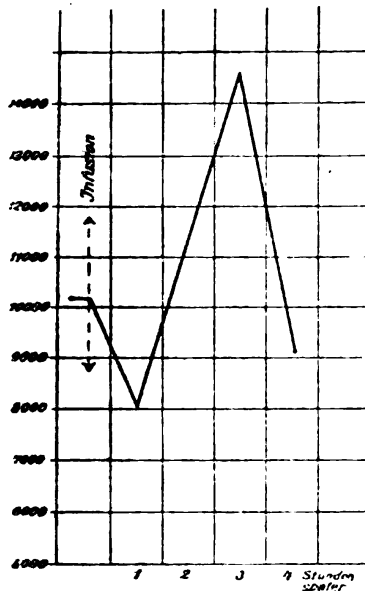
Das leukocytaire Blutbild gleicht nach einer Traubenzuckerinfusion also im großen ganzen dem nach einer Lävuloseinfusion. Es unterscheidet sich von diesem aber dadurch, daß die Lymphopenie nicht so hochgradig wird und in kürzerer Zeit abläuft.

Dextrose und Lävulose sind nun zwar keine körperfremden Stoffe, immerhin sind sie aber relativ hochmolekulare Körper mit einer beträchtlichen kinetischen Reaktionsfähigkeit.

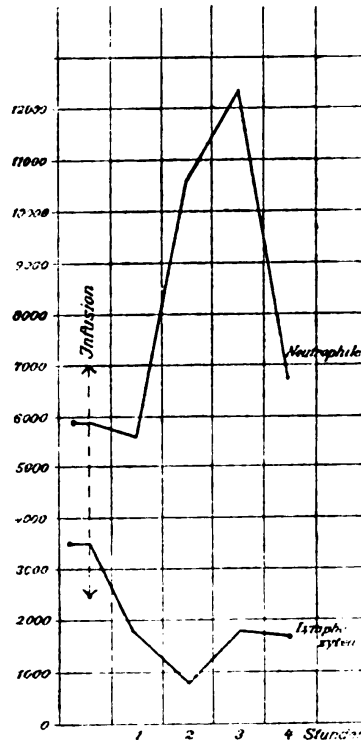
Es wurde deshalb auch aus theoretischen und klinischen Gründen das Verhalten des weißen Blutbildes nach Kochsalzinfusionen untersucht.

Die Kurven 5 und 6 zeigen die Alteration der Leukocyten-

formel nach intravenöser Infusion von 500 ccm physiologischer (0,9% iger) Kochsalzlösung.



Kurve 5.
(Gesamtleukocyten.)



Kurve 6.

Der a priori infolge der Blutverdünnung zu erwartende Abfall der weißen Blutzellen hat bei den Neutrophilen nach 1 Stunde, bei den Lymphocyten erst nach 2 Stunden seinen tiefsten Punkt erreicht. Dann setzt ein Anstieg ein, an dem sich hauptsächlich die Neutrophilen, aber auch die Lymphocyten beteiligen. Auch dieser Anstieg schwingt — bei den Neutrophilen — weit über den vor der Infusion konstatierten Wert hinaus. Schon aus diesem Grunde muß er als eine reaktive Erscheinung des leukopoetischen Systems angesprochen werden. Noch einwandfreier ergibt sich die Berechtigung hierzu aus der Tatsache, daß zur Zeit des Anstieges und des Kurvengipfels noch eine deutliche Hydrämie vorhanden war. Der Hämoglobingehalt betrug nämlich in diesem Falle vor der Infusion 72%; er war nach 1 Stunde auf 65% gesunken und hatte diesen Wert auch noch nach 2 Stunden beibehalten. — Die Mononucleären zeigten einen der Lymphocytenkurve parallelen Abfall und dann einen Anstieg zum Anfangswert. Die Eosinophilenbewegung hatte nach 3 Stunden ihren tiefsten Punkt erreicht und stieg dann wieder

langsam an. Die Mastzellen fehlten nur in der zweiten und dritten Stunde nach der Infusion.

Nach Infusion von 500 ccm hyper tonischer (1,3 % iger) Kochsalzlösung ergab sich eine durchaus gleichsinnige Kurve, nur waren die numerischen Ausschläge etwas stärker.

Vergleicht man die Veränderungen des weißen Blutbildes nach Zuckerinfusionen einerseits und nach Kochsalzinfusionen andererseits, so erscheinen sie auf den ersten Blick als ziemlich identisch. Bei näherem Zusehen ergeben sich aber noch einige Abweichungen.

Nach Infusionen von Lävulose sowohl als auch von Traubenzucker zeigte die Gesamtleukocyten- und Neutrophilenkurve in allen Fällen nach dem initialen Absturz einen kontinuierlichen Anstieg, der stets bis mindestens zur vierten Stunde dauerte. Bei den Kochsalzinfusionen wurde der Kurvengipfel dagegen schon nach drei Stunden erreicht, dann sanken die Gesamtleukocyten- und Neutrophilenzahlen rasch wieder in die Gegend des Ausgangswertes zurück. Noch markanter waren die Bewegungen der Lymphocyten. Bei Verwendung von Lävulose zeigten diese unmittelbar nach der Infusion einen deutlichen prozentualen Anstieg, dann sanken ihre relativen und absoluten Zahlen unaufhaltsam bis mindestens zur vierten Stunde auf ganz abnorm tiefe Werte ab. Nach Traubenzuckerinfusionen trat — nach vorübergehendem relativem Anstieg post infusionem — nur ein prozentualer Abfall bis zur vierten Stunde ein, die absoluten Werte ließen dagegen schon nach der dritten Stunde eine deutliche Aufwärtsbewegung erkennen. Nach Kochsalzinfusionen endlich zeigten die prozentualen und absoluten Lymphocytenzahlen einen gleichmäßigen Abfall bis zur zweiten Stunde, von der dritten Stunde an trat ein ebenso homologer Anstieg ein. Auf die nur nach Lävuloseinfusion konstatierte vermehrte Azurkörnigkeit der Lymphocyten wurde bereits hingewiesen. — Die Mononucleären bewegten sich sowohl unter Zucker- als auch unter Kochsalzwirkung etwa parallel der Hydrämie. An den Eosinophilen dokumentierten sich die Zuckerinfusionen durch eine prozentuale und absolute Vermehrung. Nach NaCl-Infusionen sanken die Eosinophilen ab. Die Mastzellen verschwanden nach Zuckerinfusionen dauernd (d. h. für die ganze Beobachtungszeit), nach NaCl-Infusionen kehrten sie mit dem Schwinden der Hydrämie wieder zurück.

Es zeigt sich also, daß der auf den ersten Blick homologe Ausschlag des weißen Blutbildes nach Zucker- und Kochsalzinfusionen viel feiner abgestimmte Vorgänge überlagert. Mit einem Vergleich

aus der Physik lassen sich die Schwingungen, die an den leukocytären Elementen des Blutes nach intravenösen Infusionen auftreten am besten vielleicht in Parallele setzen zu den Erscheinungen, die beim Auftreffen der Kathodenstrahlen auf die Antikathode ausgelöst werden. Ebenso wie im Röntgenspektrum die Impulsstrahlung unter gewissen Umständen die Eigenstrahlung überlagert, ebenso verdeckt die durch den Impuls der intravenösen Infusion ausgelöste Welle die charakteristischen Schwingungen der einzelnen Komponenten.

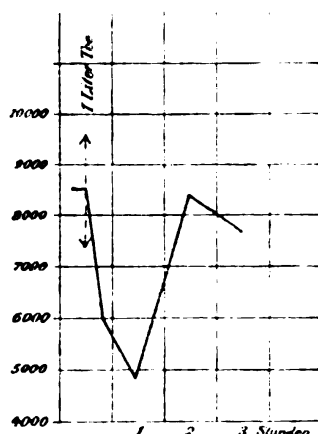
Aus den bisherigen Untersuchungen hatte sich ergeben, daß nach intravenösen Zucker- und NaCl-Infusionen ein reaktiver Ausschlag des weißen Blutbildes auftritt. Dieser Ausschlag ist, soweit sich aus unseren relativ spärlichen Versuchen schließen läßt, spezifisch für die Art der infundierten Lösung. Nun war aber noch die Frage von Interesse, wodurch die den Zucker- und Kochsalzinfusionen gemeinsame neutrophile Leukocytose ausgelöst wird. Nach dem oben angeführten Gleichnis waren wohl die kausalen Momente der charakteristischen Schwingungen erkannt worden, es fehlte aber noch der Einblick in die Entstehung der Impulsbewegung. Die Ursache für die reaktive neutrophile Leukocytose konnte einmal in dem Lösungsmittel, also in dem infundierten Wasser, zu suchen sein, dann konnte sie aber auch in der gelösten Substanz also im Zucker oder Kochsalz liegen.

Es handelte sich also darum, das Verhalten des weißen Blutbildes nur unter Wasserwirkung festzustellen. Da nun eine parenterale Einverleibung von reinem Wasser untunlich erschien, so mußte die Überschwemmung des Körpers mit Wasser von Darmkanal aus erfolgen. Zu diesem Zwecke wurde in einem Selbstversuche morgens nüchtern innerhalb 10 Minuten 1 l ganz dünnen, warmen Tees getrunken. Vor und eine Viertelstunde nach dem Trinken, sowie in den folgenden 3 Stunden wurden das leukocytäre Blutbild und den Hämoglobingehalt bestimmt.

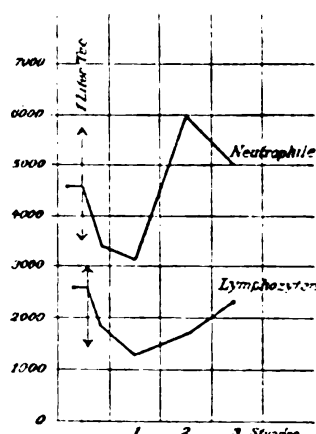
Das Resultat des Versuches ergibt sich aus den folgenden Kurven (7 und 8).

Es zeigte sich, daß eine Überschwemmung des Körpers mit Wasser wohl eine Verdünnung-Leukopenie, aber keine sekundäre Leukocytose auslöst. Die Zahl aller weißen Elemente des Blutes wurde durch die übermäßige Belastung mit Wasser gleichmäßig herabgedrückt; beim Nachlassen der Hydrämie erfolgte aber parallel dem Hämoglobingehalt, der von 86 % auf 81 % gesunken war, die Rückkehr zur

Norm. Nur nebenbei sei erwähnt, daß bei diesem Versuch, ebenso wie bei allen Infusionen eine ganz beträchtliche Vermehrung der Blutplättchen auffiel. Quantitative Bestimmungen dieser Elemente wurden nicht vorgenommen. Auch Untersuchungen über die Gerinnungsfähigkeit des Blutes lagen außerhalb des Rahmens dieser Arbeit.



Kurve 7.



Kurve 8.

Aus der rein mechanisch verdünnenden Wirkung, die eine bruske Überflutung des Blutes mit Wasser auf den Leukocytenbestand ausübt, ist wohl der Schluß gerechtfertigt, daß die Leukocytose nach Zucker- und Kochsalzinfusionen auf die gelösten Körper zurückzuführen ist.

Zusammenfassend läßt sich also sagen: Im Anschluß an intravenöse Infusionen von Dextrose, Lävulose und Kochsalz kommt es zu einer ganz ausgesprochenen Alteration des weißen Blutbildes. Auf einen initialen durch die Verdünnung — bei Lävulose anscheinend auch endogen — bedingten Leukocytensturz folgt eine beträchtliche, weit über die Norm hinauschießende Leukocytose. Diese ist nicht auf die Überschwemmung des Körpers mit Wasser zurückzuführen, sondern sie hat ihre Ursache in den gelösten Stoffen (Traubenzucker, Lävulose, Chlornatrium). Die qualitative Untersuchung des weißen Blutbildes läßt zeitlich und numerisch verschiedene Ausschläge der einzelnen Komponenten erkennen. Diese Ausschläge zeigten in den vorstehenden Untersuchungen eine spezifisch Abstimmung auf die verschiedenen infundierten Substanzen.

Literatur.

- 1) Cohnheim u. Lichtheim, Virch. Arch. Bd. 69. — Magnus, Handb. d. Biochemie. III, 1, 477. — 3. Engels, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 51, 346. — Wahlgren, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 61, S. 97. — 5. Padtberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 63, p. 60. — 6. Raum, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 29. — 7. Leopold, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 60. — 8. Achard et Paiseau, La Presse méd. 1905. — 9. Albu, Virch. Arch. Bd. 166. — 10. Stern, Virch. Arch. Bd. 123. — 11. Rößle, Berl. klin. Wochenschr. 1907, S. 1165. — 12. Nürnberger, Arch. f. Gyn. Bd. 109, S. 772. — 13. A. Thies, Mitteil. aus dem Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 21, S. 239. — 14. Straub, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 249. — 15. E. Albrecht, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1905. — 16. Goldberg, Zeitschr. f. Heilkunde Bd. 17. — 17. Guggisberg, Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 45, S. 334. — 18. Löwit, cit. nach 18. — 19. Goldscheider u. Jacob, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 25, S. 373. — 20. Schwenkenbecher u. Siegel, Arch. f. klin. Med. Bd. 92, S. 303. — 21. Pappenheim, Ergebn. d. inn. Med. 8, S. 183. — 22. Thannhauser u. Pfitzer, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 39.

Aus der medicin. Klinik Würzburg.

Über extrarenale Ödemgenese und Vorkommen von konzentriertem Blut bei hydropischen Nierenkranken.

Von

Privatdozent Dr. Nonnenbruch.

Das klinische Interesse bei der Beobachtung von Nieren- und Ödemkranken und allen Störungen in der Ausscheidung des Wassers und der gelösten Substanzen hat sich in den letzten Jahren von der einfachen Aufstellung der Bilanz zwischen Einnahme und Ausscheidung der einzelnen Stoffe immer mehr auch auf die Verhältnisse im Blut ausgedehnt und auf die intermediären Vorgänge, die sich dabei abspielen. Dabei hat man gelernt, daß die Ursache mancher Zustände, die wir früher ohne weiteres auf die Nieren bezogen haben, oft von Verhältnissen abhängt, die außerhalb der Nieren, also extrarenal, liegen und auf veränderten Beziehungen zwischen Geweben und Blut beruhen oder auf veränderten Eigenschaften der Gewebe oder auch auf einem veränderten Zustand des Blutes selbst, so wie es z. B. bei der jüngst von Ellinger (1) gefundenen Entquellung des Blutes unter dem Einfluß von Purinkörpern angenommen wird.

Die ganze Lehre vom Ödem ist aus ihrer Abhängigkeit von einer gestörten Nierenfunktion etwas herausgerückt, wobei namentlich die vielen Kriegsbeobachtungen von Ödemzuständen bei normaler Nierenfunktion wie auch insbesondere die Untersuchungen von Eppinger (2) über den Einfluß der Schilddrüse und die von Pohle (3) jüngst mitgeteilten Beobachtungen über den Einfluß der Hypophyse auf den Wasserstrom von den Geweben zum Blut mitgewirkt haben.

Zwar soll nicht geleugnet werden, daß es Ödeme gibt, die sekundär in der Folge einer Nierenschädigung auftreten. Die Ödeme, die sich bei langdauernder Erschwerung des Harnabflusses infolge Prostatahypertrophie und dergl. entwickeln, werden von

v. Monakow (4) mit Recht als ein gutes Beispiel hierfür angegeben.

Bei den Ödemen der Kriegsniere, der Scharlachniere und auch bei den nephrotischen Ödemen ist diese Abhängigkeit von der Nierenschädigung viel unsicherer und man kann hier sehr wohl annehmen, daß die periphere Gefäßschädigung, die zum Ödem führt, der Nierenschädigung nicht untergeordnet, sondern ihr beigeordnet ist, also nicht erst sekundär durch sie bedingt wird.

Wir kennen keine Veränderung an den Nieren und keine Funktionsstörung, die zum Ödem führen muß. Wir kennen aber viele Zustände von Ödem ohne irgend eine nachweisbare Nierenschädigung und finden darin eine Unterlage für die selbständige Natur des Ödems. Ich möchte dabei nicht nur von der eigentlichen Ödemkrankheit sprechen, sondern besonders auch der Fälle von „Scharlachnephritis“ und von „Kriegsniere“ mit Ödem und auch mit Blutdrucksteigerung, aber ohne Urinbefund, Erwähnung tun.

Man dachte sich früher, als Strauß und Widal die Bedeutung des Kochsalzes für die Ödementstehung erkannt hatten, daß es zunächst zu einer renal bedingten Retention von Kochsalz und Wasser im Blut, also zu einer Plethora, kommt und dann erst zum vermehrten Übertritt in die Gewebe, d. h. zum Ödem. Es würde also dem Ödem eine renal bedingte Plethora vorausgehen. Bei der extrarenalen Entstehung des Ödems ist diese Plethora nicht notwendig. Hier kann auch ohne vorherige Retention Wasser und Kochsalz in die Gewebe übertreten, und die Folge kann sogar eine Verminderung der Plasmamenge sein. Volhard (5) erwähnt solche Befunde von konzentriertem Blut namentlich bei den Nephrosen. Er meint, daß bei hochgradiger Ödembereitschaft die Blutmenge vermindert sei.

Ich selbst konnte schon früher berichten, daß ich bei der „Kriegsniere“ in den ersten Tagen wiederholt eine ungewöhnlich hohe Blutkörperchenzahl, also eine Bluteindickung, gefunden hatte (6).

F. v. Müller (7) sagt dazu, wenn sich diese Angaben über die Bluteindickung bei beginnenden Ödemen der Nierenkranken bestätigen, so wird man in der Tat die extrarenale Entstehung der Ödeme als bewiesen ansehen können.

Es scheint mir nicht notwendig, daß man diese Bluteindickung in jedem Falle von extrarenaler Ödementstehung findet, ist doch auch bei dem Prototyp des extrarenalen Ödems, bei der Ödem-

krankheit, der Befund von konzentriertem Blut mit erhöhter Blutkörperchenzahl anscheinend etwas sehr Seltenes und wurde z. B. von Jansen (8) nie erhoben. Auch ohne eine renale Störung kann eine Plethora mit niederer Blutkörperchenzahl und vermehrter Plasmamenge und auch mit gleichzeitiger Erniedrigung des Serumeiweißgehaltes bestehen, wie besonders die Beobachtungen bei Ödemkranken gelehrt haben und die Beobachtungen von Veil (9) über die Hydrämie im Stadium der besten Diurese der Herz- und Nierenkranken. Es können also der Bluteindickung bei den extrarenalen Ödemen andere Momente entgegentreten, ohne daß eine ursächliche renale Störung angenommen werden muß.

Unter den zahlreichen Nierenkranken mit Ödemen, die ich daraufhin im Kriege durchuntersuchte, blieben die Fälle mit ausgesprochener Erhöhung der Blutkörperchenzahlen als Ausdruck der Bluteindickung eine Seltenheit und meist fanden wir niedere oder normale Blutkörperchenzahlen. Thannhauser (10) hat in seinem Nierenlazarett unter 800 Fällen nie konzentriertes Blut gefunden.

Seit meiner Rückkehr an die Klinik habe ich nun diese Untersuchungen fortgesetzt und dabei wieder einige Nierenkranke mit Ödemen gefunden, bei denen das Blut ausgesprochen konzentriert war.

Fall 1. Ar. . . ., 44 Jahre, Maurer, aufgenommen 23. Juni 1919, erkrankte Anfang April mit zunehmenden Anschwellungen der Beine und des Leibes. Spärlicher Harn. Keine Atem- und Herzbeschwerden. Ohne besondere Beschwerden lag er seither mit seinen starken Ödemen daheim zu Bett.

Gewicht 67,2 Kilo. Bl.-Dr. 160 mm Hg. Mächtiges Ödem des Leibes, am Rücken und an den Beinen. Pseudochylöser Ascites. Obere Körperhälfte nahezu frei von Ödem.

Urinmenge 300, spez. Gew. 1040, Eiw. + (erstarrt), mikr.: Zyl. ++, Sanguis +.

Datum	Rote	Refr.	Ser. NaCl	Rest-N
24. VI.	5,96 5,87	6,33	0,641	0,040
2. VII.	6,31 6,48	5,76	0,707 0,717	

Es fand sich also hier bei einem Nierenkranken, dessen Zustand man nach Volhard als eine diffuse Glomerulonephritis mit stark nephrotischem Einschlag bezeichnen würde, eine ausgesprochene Erhöhung der

Zahl der roten Blutkörperchen als Ausdruck eines Flüssigkeitsabstroms aus der Blutbahn in die Gewebe und einer dadurch bedingten Verminderung der Blutmenge. Als später die Diurese bei diesem Kranken einsetzte, fiel die Zahl der roten Blutkörperchen auf 3,5 Million.

Fall 2. Schm. . . ., 11 Jahre, aufgenommen 12. September 1919, erkrankte Anfang April mit Anschwellungen, die besonders deutlich im Gesicht waren. Es wurde müde und hinfällig und fand deshalb Aufnahme auf der Kinderklinik, wo ich durch die Freundlichkeit von Herrn Professor Rietschel das Kind mit beobachten konnte.

Mäßiges Ödem, besonders deutlich im Gesicht. Das Gewicht schwankte zwischen 65—69 Pfund. Bl.-Dr. nie erhöht. Urinmengen anfangs 300—400, später (anfangs Oktober) steigend auf 800—1000. Eiw. + (6 ‰), Zyl. +, Sanguis +. Erste Blutuntersuchung am 8. Oktober 1919 (Gew. 67 Pfund).

Rote	Ser.-NaCl	Refr. %	Rest-N
5,96 6,15	0,556 0,555	9,006	0,033 0,037

Es fand sich also hier bei einem ödematösen nierenkranken Kinde ein nicht nur an Blutkörperchen, sondern auch an Eiweiß stark eingedicktes Blut. Im weiteren Verlauf der Beobachtung stieg bei diesem Kind der Rest-N an bis auf 0,091 ‰ und der Serumeiweißwert zeigte ganz auffällige Schwankungen.

Datum	Rote	Ser. NaCl	Ser.-Refr.	Ges.-N, Eiweiß (korrig.)	Rest-N	Gew.
1919						
8. X.	5,96 6,15	0,556 0,555	9,006	.	0,033 0,037	67,4
18. X.	5,37 5,61	0,556 0,556	5,4224			68,6
10. XII.	3,66 3,75	0,608 0,604	8,473	7,91 7,9	0,091 0,093	68,0
16. XII.	4,82 4,79	0,560 0,560	4,042		0,076 0,085	68,4
17. XII.	4,48 4,56	0,521 0,524	4,890	4,4 4,35	0,083 0,075	67,3

Mit diesen Schwankungen gingen keine entsprechenden Änderungen der Blutkörperchenzahl oder des Körpergewichts einher. Da der erste Eiweißsturz am 18. Oktober 1919 so auffallend war, wurde der hohe Eiweißwert am 10. Dezember 1919 nicht nur refraktometrisch bestimmt, sondern auch durch eine Bestimmung des Gesamtstickstoffs und Umrechnung auf Eiweiß unter Abzug des Rest-N gesichert. Ebenso wurden dann die wieder niederen Eiweißwerte am 17. Dezember 1919 doppelt

bestimmt. Eine weitere Würdigung dieser Befunde behalte ich mir noch vor. Sie zeigen zunächst nur wieder das, was ich schon früher betonen konnte, nämlich daß die Schwankungen der einzelnen Werte im Blut — rote Blutkörperchen, Serumeiweiß und Serumkochsalz — weitgehend unabhängig voneinander erfolgen.

Fall 3. H. a. . . ., 26 Jahre, aufgenommen 7. Oktober 1920. Abklingende Glomerulonephritis mit restierender Ödem-bereitschaft.

Im Juli 1920 erkrankte er im Anschluß an Furunkel mit Schmerzen in der Nierengegend, allgemeinem Ödem und blutigem Harn. Bei der Aufnahme im Spital bestanden noch Ödeme an den Beinen. Bl.-Dr. 125 mm Hg. Im Urin wurde manche Tage gar kein Eiweiß, an anderen Tagen eine leichte Eiweißstrübung gefunden nebst Zylindern und Blutkörperchen im Sediment. Bei Bettruhe gingen die Ödeme zurück. (Gewichtsabnahme 7 Kilo in 14 Tagen.)

Datum	Erythrocyten	Serum-NaCl	Serumeiweiß	Rest-N	Gewicht
8. X. 1920	5,81	0,604	—	—	77,7
	6,00	0,613			
28. X. 1920	5,34	0,649	8,749	0,035	70,6
	5,47	0,642		0,035	

Es fand sich also bei drei Nierenkranken konzentriertes Blut bei bestehendem Ödem. In dem ersten Fall handelte es sich um eine Nierenaffektion mit ausgesprochener „epithelialer Schädigung“ (nephrotischer Einschlag Volhard's). Auch in dem zweiten Fall mag eine solche „epitheliale Schädigung“ ausgesprochen gewesen sein, im dritten Fall waren aber nur die Symptome einer Nierengefäßschädigung vorhanden gewesen.

Daß bei den „Nephrosen“ das Blut konzentriert sein kann, ist, wie schon erwähnt, besonders von Volhard betont worden, der diese Fälle als Beweis für die extrarenale Ödementstehung anführt.

Über die Blutbefunde bei den diffusen Glomerulonephritiden dagegen sagt Volhard (11), „daß die Angabe in der Literatur, daß das Blut bei akuter insbesondere hydropischer Nephritis stets eine Blutverdünnung aufweist, einer sorgfältigen Nachprüfung bedürfe.“

Meine früher und heute mitgeteilten Befunde zeigen, daß auch bei der hydropischen diffusen Nephritis das Blut konzentriert sein kann und sie sprechen dafür, daß der Ödembildung bei solchen Fällen keine hydrämische Plethora im Blut vorausgehen muß, sondern daß die Ödembildung auch bei Nierenkranken rein extra-

renal, also unabhängig von der renalen Störung erfolgen kann. Es soll aber nochmals betont werden, daß die Entstehung der Ödeme nicht einheitlich erklärt werden kann und daß der Einfluß einer Nierenschädigung auf die Ödembildung nicht allgemein abgeleugnet werden soll.

Auch bei Fällen ohne ausgesprochen konzentriertes Blut kann diese extrarenale Ödembereitschaft mit der Neigung zur Eindickung des Blutes deutlich werden, wenn man eine einmalige große Flüssigkeitsmenge verabreicht und dabei fortlaufend das Blut und die Diurese verfolgt.

Man stellt diesen Wasserversuch so an, daß man morgens nüchtern das Körpergewicht feststellt, dann genau 1 l Wasser oder Tee innerhalb $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde trinken läßt und nun den Urin stündlich auffängt. Nach 4 Stunden ist der Versuch zu Ende. Die einzelnen Urinportionen werden gemessen und gewogen und es wird nochmals das Körpergewicht bestimmt. Dabei zeigt sich beim Normalen, daß er das zugeführte Wasser innerhalb 4 Stunden meist sogar überschießend wieder ausscheidet, wobei der größte Teil den Körper durch die Nieren, ein wechselnd großer Teil aber auch, wie das Körpergewicht anzeigt, extrarenal verläßt.

Eine fortlaufende Zählung der roten Blutkörperchen zeigt dabei, daß die Blutmenge nach dem Trinken durchaus nicht zuzunehmen braucht, ja daß es sogar zu einer Eindickung des Blutes kommen kann (Veil 12). Diese Eindickung ist allerdings bei dem einfachen Wasserversuch nicht gesetzmäßig. Es kann auch zu einer vorübergehenden Verdünnung des Blutes kommen oder es kann die Blutkörperchenzahl gleichbleiben.

Kommt es zur Eindickung, so ist das ein Zeichen dafür, daß die Wasserabgabe des Blutes die Aufnahme übertrifft. Dies kann die Folge einer reichlichen Urinbildung, aber auch die Folge einer besonders reichlichen extrarenalen Wasserabgabe sein. Beim Gesunden betrug die von uns beim Wasserversuch beobachtete Zunahme der Blutkörperchenzahl nie mehr als einige Hunderttausend. Bei Nierenkranken kann es zu viel stärkeren Schwankungen kommen. Der Wasserversuch scheint mir besonders geeignet, um bei Ödematösen zu prüfen, wie der „Lösungsstrom“ gerichtet ist und um eventuelle Aufschlüsse über die renale und extrarenale Beteiligung bei der Ödembildung zu erhalten.

Kommt es bei schlechter Erledigung des Wasserversuchs zu einer beträchtlichen Verdünnung des Blutes, so mag dies auf einer

renalen Störung beruhen, sind aber auch Fälle zu beobachten, wo es bei schlechter Erledigung des Wasserversuchs zu einer gleichzeitigen Eindickung des Blutes kommt, so spricht dies für eine starke extrarenale Wasserabgabe aus dem Blut. In den ausgedehnten Versuchen, die ich in dieser Richtung an Nierenkranken und anderen Patienten mit Neigung zu Wasserretention anstellte, konnte ich nun so ziemlich alle möglichen Kombinationen der Veränderungen im Blut beobachten. Es wurde regelmäßig das Blut vor dem Trinken und 2 und 4 Stunden nach dem Trinken untersucht. Bei den Versuchen im Krieg bediente ich mich nur der Zählung der roten Blutkörperchen als Maßstab für die Richtung des Lösungsstroms, bei den späteren Versuchen an der Klinik wurden daneben auch fortlaufende Bestimmungen der Refraktion und des Kochsalzes im Serum gemacht.

Für die Frage der extrarenalen Ödementstehung sind vor allem die Versuche von Interesse, wo es bei bestehendem Ödem und ungenügender Diurese zu einer beträchtlichen Eindickung des Blutes beim Wasserversuch kam.

Fall 4. Br. . . . Kriegsnierenentzündung. Ödem ++. Bl.-Dr. 120 mm Hg. Urinmenge 600—1000, Eiw. + ($\frac{1}{2}$ Vol.), Zyl. ++, S. +. Wasserversuch 8^h. 1000 Tee. Ausscheidung in 4 Stunden 290 ccm.

Rote Blutkörperchen	Gewicht vor dem Trinken	59,7
8 ⁰⁰ 4,27	" 12 ⁰⁰	60,17
10 ⁰⁰ 5,72	renalere Wasserverlust	290
12 ⁰⁰ 6,12	extrarenaler "	240
4 ⁰⁰ 4,38	retiniert	470

Fall 5. F. . . ., 57 Jahre, aufgenommen 14. Juli 1919. Mit 48 Jahren Nierenentzündung. Er lag damals 13 Wochen. Seitdem keine Beschwerden, bis er jetzt seit 6 Wochen mit Müdigkeit, Inappetenz, Kopfweh, Erbrechen, Hautjucken und Kurzatmigkeit erkrankte. Seit 3 Wochen Ödeme und Blutharn.

Zeit	Rote	Serumeiweiß	Ser.-NaCl
8 ⁰⁰	4,39	4,72	0,728
(v. d. Tr.)	4,20		0,726
10 ⁰⁰	4,86	4,76	0,755
	4,70		0,756
12 ⁰⁰	4,70	4,59	0,690
	4,54		0,689
4 ⁰⁰	4,76	4,48	0,679
	4,68		0,675

Befund: Ödem ++. Bl.-Dr. 175 mm Hg. Urin: Eiw. + ($\frac{1}{5}$ Vol.),
S. +. Menge 1000—1300. Spez. Gew. max. 1021.

22. Juli 1919 Wasserversuch, 1000 Tee 8⁰⁰.

Gewichtszunahme am Versuchstag 1,1 Kilo.

Fall 6. Mi. . . ., am 20. September 1920 von der med. Poliklinik mit der Diagnose „Nephritis chronica“ überwiesen. Sie war dort seit dem 2. März 1920 in Behandlung gewesen. Es hatten Ödeme ohne Blutdrucksteigerung bestanden und im Urin waren Eiweiß und Zylinder gefunden worden. Während der Beobachtung in der Klinik bot sie das Bild einer ausgesprochenen Ödembereitschaft, ohne daß im Urin noch Veränderungen nachweisbar waren. Bei Bettruhe schwemmte sie aus und ihr Gewicht sank bis auf 50 Kilo. Bei Aufsein bekam sie Ödem im Gesicht und an den Beinen und das Gewicht stieg an bis 54,1 Kilo.

Blutdruck normal. Von seiten der Kreislauforgane bestanden keine Erscheinungen. Am 30. September 1920 Wasserversuch bei Aufsein. Es wurden in 4 Stunden nur 420 Harn entleert, aber außerdem wurden noch, wie die Wage angab, 780 g extrarenal abgegeben.

30. September Wasserversuch, 8⁰⁰ 1000 Tee.

	Zeit	Rote	Ser.-NaCl	Refr.	Gew.
	8 ⁰⁰	3,88 3,89	0,592 0,591	7,2	50,7
	10 ⁰⁰	5,52 5,52	0,552	7,2	
	12 ⁰⁰	5,84 5,78	0,561 0,560	7,2	50,5
	6 ⁰⁰	4,73 4,67	0,615 0,610	7,2	51,8
1. X. 1920	8 ⁰⁰	4,12 4,12	0,608 0,609	6,902	50,5

In diesen 3 Fällen kam es also nach reichlicher Wasserzufuhr trotz schlechter Diurese zu einer Eindickung des Blutes. Die Zunahme der roten Blutkörperchen war dabei eine sehr erhebliche und übertraf bei weitem die bei ähnlichen Versuchen am Normalen beobachteten Werte. In den beiden ersten Fällen handelte es sich um ausgesprochene hydropische diffuse Nierenerkrankungen, in dem dritten Fall waren die früher vorhandenen Nierenerscheinungen ganz verschwunden und es war nur noch eine Ödembereitschaft geblieben. Gerade solche Fälle, wo die Nierenfunktion sich wieder herstellt und auch der Urin ganz normal wird, die Ödeme aber bleiben, scheinen mir deutlich zu zeigen, daß Ödeme und Nierenschädigung einander nicht untergeordnet, sondern beigeordnet sind.

Der Fall 6 ist deshalb besonders wertvoll als Typus der extrarenalen Ödembildung. Die ihm ähnliche Reaktion im Blut in den Fällen 4 und 5 weist auf gleichartige Vorgänge bei der Ödementstehung hin. Letzten Endes ist ja jede Ödementstehung extrarenal, aber es handelt sich darum, ob die Vorgänge, die zum Ödem führen und die seit A. Heineke auf eine Gefäßschädigung zurückgeführt werden, erst die Folge der gestörten Nierenfunktion sind oder ob sie selbständig neben der Nierenschädigung auftreten. Es wird schwer sein, den Einfluß der Nieren auf die Ödembildung in allen Fällen auszuschließen. Die mitgeteilten Beobachtungen scheinen mir aber zu zeigen, daß die Ödembildung nicht immer eine renal bedingte Wasser- und Salzretention im Blut vorausgehen muß, die dann zu einem Überlaufen in die Gewebe führt, sondern daß der Wasserabstrom in die Gewebe sogar zu einer ausgesprochenen Bluteindickung führen kann. Ob die Ursache zu diesem vermehrten Wasserabstrom in dem Zustand der Gewebe oder der Gefäße liegt oder von Veränderungen im Blut selbst abhängt, soll hier nicht weiter untersucht werden.

Wenn in der überwiegenden Mehrzahl der hydropischen Nierenfälle das Blut hydrämisch gefunden wird, so braucht man hierin keinen Beleg für die Richtigkeit der renalen Ödengenese zu erblicken. Die Hydrämie pflegt sich erst mit den Ödemen zu entwickeln (Senator 13). Wie in den Geweben, so kommt es auch im Blut zu einem Ödem und die dabei auftretende hydrämische Plethora ist nicht einfach der Ausdruck einer renalen Insuffizienz der Salz- und Wasserausscheidung, sondern sie hat, wie Veil es ausdrückt, ihre Ursache auch in der Störung der Gefäßendothelien, die eine vermehrte Exsudation ins Blut hinein machen.

Der Zahl der roten Blutkörperchen muß bei solchen Untersuchungen als Maßstab für die Blutkonzentration und für die Veränderungen der Blutmenge der größte Wert beigemessen werden, denn sie kann innerhalb der ganzen Gefäßbahn als der einzige konstante Wert angesehen werden, da sich die roten Blutkörperchen an dem Austausch zwischen Geweben und Blut nicht beteiligen. Ihre Verwertung hat nur die Voraussetzung, daß sich die absolute Zahl während der Beobachtungszeit nicht durch vermehrte Neubildung und vermehrten Zerfall ändert und daß die Verteilung in den verschiedenen Gefäßgebieten eine gleichmäßige ist. Die erste Fehlerquelle ist wohl in der Regel ganz fernliegend. Einen viel schwierigeren Punkt stellt die zweite Fehlerquelle dar. Die Blutkörperchenzahl in einem Kapillargebiet hängt ab von der Weite der Kapillaren,

wie Cohnstein und Zuntz(14) schon vor vielen Jahren in grundlegenden Versuchen zeigen konnten. Enge Kapillaren enthalten relativ viel Plasma und wenig Erythrocyten. Wenn also große Kapillargebiete verengt sind wie bei Splanchnicusreizung, so wird in anderen Gefäßgebieten die Blutkörperchenzahl steigen können, ohne daß die Blutmenge sich geändert zu haben braucht.

Praktisch erscheinen aber die dadurch bedingten Fehler nur sehr gering zu sein. Becher(15) beobachtete im Blut verschiedener Gefäßprovinzen bei Tieren kurz nach dem Tode keine Differenzen in den Erythrocytenwerten. Fehler können vor allem hervorgerufen werden durch die verschiedene Durchblutung des zur Blutentnahme benützten Fingers. Dieser Fehler kann aber ausgeschaltet werden, wenn man vor der Blutentnahme ein heißes Handbad mit nachfolgender Frottage verabreicht, wonach die im Fingerkapillarblut gewonnenen Werte mit denen im Armvenenblut übereinstimmen (Nägeli(16), Bogendorfer und Nonnenbruch(17)). Bei dieser Vorsichtsmaßregel dürften die Änderungen der Blutkörperchenzahl doch einigermaßen zuverlässige Schlüsse auf die Veränderungen der Gesamtblutmenge und auf den Austausch zwischen Blut und Geweben erlauben.

Mehrfach haben sich die Autoren bei ihren Untersuchungen über Blutkonzentrationsfragen und über den Austausch zwischen Geweben und Blut damit begnügt, fortlaufende Refraktometerbestimmungen zu machen in der von Ludwig begründeten Annahme, daß sich der gesamte Serumeiweißgehalt in der Blutbahn bei den verschiedenen Eingriffen nicht ändert, so daß also Änderungen des Serumeiweißwertes ebenso wie solche der Blutkörperchenzahl auf Änderungen der Gesamtblutmenge umgerechnet werden können. Es ist aber später vor allem durch die Untersuchungen von Magnus(18) gezeigt worden, daß mit dem Flüssigkeitsaustausch zwischen Geweben und Blut auch ein erheblicher Eiweißaustausch einhergehen kann und zwar in beiden Richtungen. Die Kapillarwand ist demnach für Eiweiß nicht undurchlässig und Eiweiß kann aus der Blutbahn ein- und ausgehen. Fortlaufende Serumeiweißbestimmungen allein können deshalb keinen zuverlässigen Aufschluß über den Wasseraustausch zwischen Blut und Geweben geben und genügen, wie dies auch Veil(9) sagt, nicht für die Beurteilung der Konzentration, sondern es muß zur Kontrolle stets die Konzentration des Blutes nach seinen morphologischen Bestandteilen bestimmt werden.

Ausgedehnte Versuchsreihen, die ich in dieser Richtung in der

Art der Magnus'schen Versuche mit intravenöser Injektion von Zuckerlösungen, Kochsalz-, Ringer-, Gummi arabikum- und Gelatine-lösungen angestellt habe, konnte ich schon zum Teil mitteilen (19) zum Teil sollen sie noch veröffentlicht werden.

Zusammenfassung.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Nierenkranken mit Ödemen wurde entsprechend den Angaben der Literatur das Blut hydrämisch oder normal konzentriert gefunden. Analog früher mitgeteilten Beobachtungen wurde aber wieder in einigen Fällen ein ausgesprochen eingedicktes Blut mit erhöhter Erythrocytenzahl beobachtet, was als Beweis dafür dienen soll, daß die Ödeme Nierenkranker rein extrarenal entstehen können. Eine extrarenale Ödementstehung muß aber nicht zu einer Bluteindickung führen, dieser wirken vielmehr in den meisten Fällen andere nicht renale Verhältnisse entgegen, so daß man nur sehr selten den besonders beweisenden Befund von konzentriertem Blut vor sich hat. In einigen Fällen konnte die extrarenale Ödembildung dadurch gezeigt werden, daß beim Wasserversuch trotz schlechter Erledigung des Wasserversuchs und Gewichtszunahme das Blut konzentrierter wurde als Ausdruck des starken Abstroms in die Gewebe.

Die Blutkörperchenzählung unter Anwendung der von Nägeli angegebenen Kantelen (heißes Handbad mit Frottage) wird als zuverlässigster Maßstab für die durch den Wasseraustausch zwischen Geweben und Blut bedingten Veränderungen der Blutmenge angesehen. Der Serumeiweißwert kann unabhängig von der Blutkörperchenzahl sehr erheblichen Schwankungen unterliegen. So wurden bei einem Kind mit mäßigen Ödemen innerhalb weniger Tage Serumeiweißwerte beobachtet, die zwischen 4,4% und 8% schwankten, ohne daß sich die sonstigen Verhältnisse entsprechend änderten.

Literaturverzeichnis.

1. Ellinger, Münchener med. Wochenschr. 1920, 49. — 2. Eppinger, Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin 1917. — 3. Pohle, Pflüger's Arch. 182. — 4. v. Monakow u. F. Mayer, Deutsches Arch. f. klin. Med. 128. — 5. Volhard, Mohr u. Stähelin 3. — 6. Nonnenbruch, Zeitschr. f. klin. Med. 87. — 7. F. v. Müller, Veröff. aus d. Geb. des Militärsanitätswesens H. 65. — 8. Jansen, Habil.-Schr. 1920. — 9. Veil, Deutsches Arch. f. klin. Med. 113. — 10. Thannhauser, Zeitschr. f. klin. Med. 89. — 11. Volhard, Mohr u. Stähelin 3, S. 1536. — 12. Veil, Deutsches Arch. f. klin. Med. 119. — 13. Senator, Cit. v. Noorden, Handb. d. Path. des Stoffwechsels 1, 1906, S. 1045. — 14. Cohnstein u. Zuntz, Pflüger's Arch. 42. — 15. Becher, Med. Kl. 1920, 42. — 16. Nägeli, Lehrb. der Blutkrankheiten 1919, S. 52. — 17. Bogendorfer u. Nonnenbruch, Deutsches Arch. f. klin. Med. 133. — 18. Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 44. — 19. Nonnenbruch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 86.

Aus der medizinischen Klinik Düsseldorf
(Geh. Med.-Rat Prof. A. Hoffmann.)

Klinische und experimentelle Beobachtungen über die Herzwirkung des Chinidins.

Von

E. Boden und P. Neukirch.

(Mit 1 Abbildung und 8 Kurven.)

Wenn wir bisher von Herzmitteln sprachen, so verstanden wir darunter Pharmaca, die in irgendeiner Form die Herzkraft hoben, d. h. die verschiedenen Funktionen des Herzmuskels in positivem Sinne beeinflussten.

Nach den grundlegenden Arbeiten von Gaskell und Engemann unterscheiden wir bekanntlich vier verschiedene Partiarfunktionen des Herzmuskels. Die moderne experimentelle Pharmakologie prüft die Herzmittel nach diesen Funktionen. So wissen wir, daß der Kampfer (bei geschädigtem Herzen) die Reizbildung, Reizleitung und Kontraktilität in positivem Sinne beeinflusst, Koffein desgleichen die Reizbildung und Kontraktilität; und Digitalis wirkt — wie wir wissen — auf das vom Vagus losgelöste Herz ebenfalls positiv-chronotrop und positiv -inotrop ein.

Im Gegensatz hierzu haben wir im Chinin und im Chinidin Pharmaca, die, wie wir sehen werden, die Partiarfunktionen des Herzmuskels herabsetzen. Wenn diese Pharmaca trotzdem neuerdings in die Reihe der Herzmittel aufgenommen sind, so müssen die krankhaften Zustände, die wir mit ihnen bekämpfen, in einer Übererregbarkeit dieser Partiarfunktion zu suchen sein. Wir kennen solche Zustände auf dem Gebiete der Herzarhythmien. Wir rechnen mit einer Übererregbarkeit gewisser Partiarfunktionen des Herzmuskels bei Sinustachykardien, bei Extrasystolien, bei paroxysmalen Tachykardien und — soweit unsere bisherige Kenntnis reicht — auch bei absoluten Irregularitäten (Vorhofflimmern).

Die Behandlung Herzkranker mit Chinin ist nicht neu. Sie

hat in der älteren Medizin namentlich in Kombination mit Digitalis, eine gewisse Bedeutung. Neuerdings hat Wenkebach (1) Chinin bei Vorhofflimmern gegeben und in zwei Fällen das Flimmern beseitigt. W. Frey (2) hat dann gezeigt, daß Chinidin wirksamer als Chinin imstande ist, die absolute Irregularität zu beseitigen. Seitdem ist die Behandlung dieser Herzstörung mit Chinin oder Chinidin sehr verbreitet. Von Bergmann (3) hat über günstige Resultate mit Chinidin berichtet. Klewitz (4) dagegen spricht sich recht skeptisch über seine Erfolge mit Chinidin aus.

I. Klinische Beobachtung:

Die klinischen Beobachtungen mit Chinidinum sulfuricum, die der eine von uns (Boden) anstellte, wurden an Herzgesunden und bei Rhythmusstörungen vorgenommen. Das Mittel wurde zum Teil peroral in Dosen 3mal 0,2 bis 5mal 0,4, in seltenen Fällen in höheren Dosen bis 3mal 1 g per os pro die gegeben, zum Teil intravenös in Dosen von 0,2 und 0,4 g. Bei Herzgesunden zeigte sich in 14 Fällen bei peroraler Darreichung keine sichere Wirkung auf Schlagfrequenz, Blutdruck, Diurese und Elektrokardiogramm; bei intravenöser Injektion (0,4 g) traten in 4 von 8 Fällen leichte Frequenzsteigerungen ein, die aber nur kurze Zeit anhielten.

Zwölf Sinustachykardien, die intravenös und peroral behandelt wurden, zeigten keinerlei Änderungen. 22 Fälle von Extrasystolien, vor allem ventrikuläre, schienen günstig beeinflusst — sowohl bei peroraler wie auch bei intravenöser Anwendung; doch ist ja bekanntlich die Beurteilung der Wirksamkeit eines Mittels bei Extrasystolien sehr erschwert, da diese auch ohne erkennbare Ursachen verschwinden können. Bei Überleitungsstörungen zeigte sich in 4 Fällen kein sicherer Effekt.

Sehr günstige Resultate sahen wir von intravenöser Behandlung mit Chinidin bei atrioventrikulären und ventrikulären Tachykardien. 4 Fälle wurden prompt kupert, 2 weitere in der Frequenz stark herabgesetzt.

In 17 Fällen von absoluter Irregularität wurde Chinidin per os gegeben. Die Fälle wurden klinisch und elektrokardiographisch systematisch verfolgt. In 8 Fällen lag ein alter Mitralfehler vor, einmal ein kombiniertes Aorten- und Mitralklappenfehler. In 7 Fällen bildeten das Grundleiden arteriosklerotische oder anderweitige Herzmuskelerkrankungen. In einem Falle handelte es sich um ein Carcinom der Lunge mit konsekutiver Perikarditis. Von diesen 17 Patienten wurden 6 regelmäßig, die P.-Zacke erschien wieder im

Ekg. In einem 7. Falle wurde das bestehende Vorhofflimmern in Vorhofstachykardie mit regelmäßiger Kammertätigkeit übergeführt, wobei jede 2. Vorhofskontraktion eine Kammerkontraktion auslöste. In den übrigen 10 Fällen blieb Chinidin in jeder Anwendungsform auch in höchsten Dosen (3 mal 1 g) wirkungslos; 3 mal traten erhebliche Frequenzsteigerungen, 2 mal auffälliges Absinken der Diurese ein.

Von den 7 Fällen, die regelmäßig wurden, blieb nur einer bei fortlaufender klinischer Beobachtung 9 Monate lang rhythmisch. Nach dieser Zeit wurde auch er arhythmisch und blieb dann unbeeinflusst. Die übrigen 6 Fälle verfielen nach längerer oder kürzerer Zeit wieder in Vorhofflimmern oder -Flattern und konnten dann nur noch in 2 Fällen vorübergehend zu rhythmischer Tätigkeit gebracht werden.

Formveränderungen des Ekg. wurden nicht beobachtet. In 2 Fällen mit erfolgreicher Chinidinbehandlung zeigte sich eine Verlängerung des P.-R. Intervalles. In 8 Fällen traten als störende Nebenerscheinungen bei der Medikation Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle oder Kollaps ein. Ernstere Respirationsstörungen, wie sie von Frey (2) beschrieben worden sind, wurden nicht beobachtet. Kombinationen des Mittels mit Digitalis oder Calcium hatten keinen Erfolg. Einen günstigen Einfluß des Mittels auf Dekompensationszustände wurden nicht beobachtet; im Gegenteil — in 2 Fällen trat eine deutliche Verschlechterung des Kreislaufes mit Nachlassen der Diurese auf. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen hat von Bergmann (9) über einen Fall schwerer Herzinsuffizienz bei Vorhofflimmern berichtet, wo Digitalis unwirksam blieb, dagegen Chinidin durch Regularisierung des Rhythmus auch die Insuffizienz zu beseitigen vermochte. Einen ähnlichen Fall hat A. Hoffmann beobachtet. In solchen Fällen, so selten sie sein mögen, gewinnt die Anwendung des Mittels naturgemäß eminente praktische Bedeutung. Im übrigen aber wird man bei Behandlung des Vorhofflimmerns mit Chinidin vorläufig mit vorübergehendem und unsicherem Erfolge zu rechnen haben.

Die hier gegebene Übersicht über die klin. Wirksamkeit des Chinidins bei Arrhythmien deckt sich fast vollkommen mit den Resultaten, die Winterberg (5) über die klin. Wirkung von Chinin bei Arrhythmien mitgeteilt hat. —

Im Gegensatz zu der variablen Wirksamkeit des Chinidins

bei klinischer Anwendung zeigt das Mittel im Tierexperiment konstant wiederkehrende Änderungen der mechanisch und elektrokardiographisch registrierten Herztätigkeit.

II. Experimenteller Teil.

Santesson (6) zeigte am Froschherzen und Le Fèvre de Arrie (7) am Schildkrötenherzen, daß Chinin Schlagfrequenz und Kontraktionsgröße herabsetzt. Dieselben Beobachtungen machten Hedbom (8) und später Moulinier (9) am Säugetierherzen.

F. B. Hofmann (11) sah am Säugetierherzen unter Chininwirkung eine sehr ausgesprochene Abschwächung der Kontraktionsgröße und Reizbarkeit sowie der Schlagfrequenz. Ferner zeigten Hecht und Rothberger (10), daß nach intravenöser Injektion von Chinin bei Katzen und Hunden stärkere Induktionsströme nötig waren, um die Vorhöfe zum Flimmern zu bringen als am normalen Herzen. Es wurde offenbar die Reizbarkeit der Vorhöfe durch Chinin herabgesetzt.

Experimentelle Beobachtungen über die Wirkung von Chinidin liegen bisher nur von F. B. Hofmann vor (11). Dieser beobachtet an mit Locke'scher Lösung durchströmten Hunde- und Katzenherzen beträchtliche Abnahme der Stärke der Vorhofskontraktionen. Die Schlagfrequenz nahm nicht unwesentlich ab. Die Reizbarkeit gegenüber dem faradischen Strom wurde stark herabgesetzt.

Unsere experimentellen Beobachtungen wurden am isolierten Säugetier- und Menschenherzen ausgeführt. Es standen 9 Kaninchen- und 2 Fötalherzen von 7 und 8 Monaten zur Verfügung. Die Methodik war die von uns auf dem Kongreß für innere Medizin 1914 (12) bereits veröffentlichte und wurde nur speziell für pharmakologische Prüfungen etwas modifiziert: Das isolierte Herz wird in einem Glasgefäß mit Tyrodescher Lösung mit besonderer Ablaufvorrichtung versenkt. Zwei Platin-Blech-Elektroden werden den Kammern gegenüber fixiert und zum Galvanometer abgeleitet. Man erhält so eine Stromkurve, die, wie wir früher in 78 Fällen an isolierten Säugetier- und Menschenherzen zeigen konnten, dem Ekg., das man von der unversehrten Körperoberfläche bei Ableitung I erhält, absolut identisch ist. Bei gleichbleibender Durchströmungsgeschwindigkeit, bei Konstanz der Wärme, des Druckgefälles und der Sauerstoffzufuhr kann man mit dieser Methode mehrere Stunden gleiche Stromkurven erhalten. Gleichzeitig kann man Vorhof- und Ventrikeltätigkeit mechanisch registrieren. Wegen der Konstanz, der so erhaltenen Stromkurven eignet sich diese sog. „fluide“ Ableitungsmethode besonders zu pharmakologischen Prüfungen des Ekg. des isolierten Herzens.

Fig. 1 zeigt die Anordnung der Methode. Die eine Flasche

enthält die Nährlösung (Tyrodesche Lösung), die zweite enthält die gleiche Lösung mit dem zu prüfenden Mittel. Wir gaben Chinidinium sulfuricum in Dosen von 0,01—0,02 ‰. Durch besondere Ablaufeinrichtung konnte der Moment sicher fixiert werden, in dem die zu prüfende Lösung das Herz erreichte.

Fig. 2 zeigt die Stromkurve eines isoliert schlagenden Kaninchenherzens bei dieser fluiden Ableitung. Man erkennt die Vorhofsschwankung P, die Ventrikelschwankung R-S und eine relativ hohe T-Zacke. Die Frequenz betrug 150 in der Minute. Ließ man nun Chinidin einwirken, so trat in 3 Fällen zunächst eine deutliche Sinusarrhythmie auf. Dann zeigte sich in sämtlichen Fällen eine Bradykardie. Fig. 3 zeigt den Effekt von 0,01 ‰ Chinidin auf die in Fig. 2 gegebene Stromkurve des isolierten

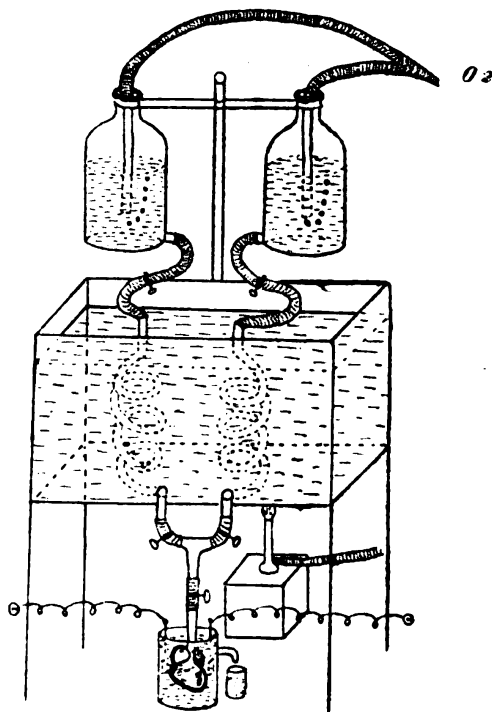


Fig. 1.

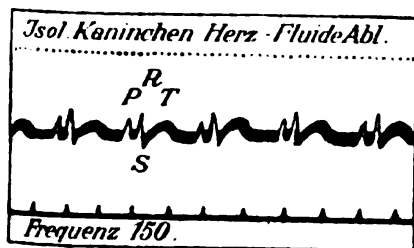


Fig. 2.

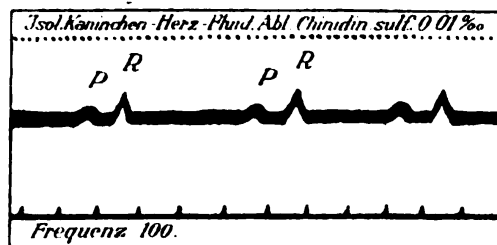


Fig. 3.

Kaninchenherzens. Die Frequenz ist von 150 auf 100 gesunken. Die P-Zacke ist nicht mehr spitz und steil, sondern flacher und breiter. Des Intervall P-R ist im Verhältnis zum Herzrhythmus relativ verringert. Die negative Phase S ist verschwunden, die R-Zacke eigentümlich gespreizt. Die Nachschwankung T ist verschwunden. Der mechanische Effekt der Vorhof- und Ventrikel-

kontraktion wird, wie die Beobachtung zeigt, deutlich kleiner: Die vorher kräftigen systolischen Kontraktionen des Herzens werden immer träger und schlaffer.

Bei weiterer Einwirkung des Mittels (Fig. 4) sinkt die Frequenz auf 90. Die P-Zacke verliert ihre supraventrikuläre Stellung und sitzt dem absteigenden Schenkel der R-Zacke auf. In Fig. 5 endlich ist nach weiterer Einwirkung des Mittels die Frequenz auf 80 gesunken. P ist nicht mehr erkennbar, die Vorhöfe stehen still. Das Kammer-Ekg. zeigt jetzt große diphasische Ausschläge.

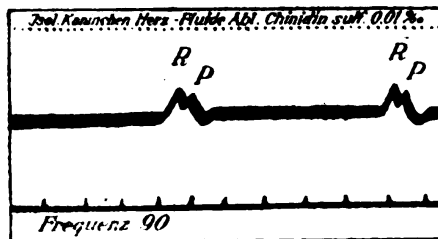


Fig. 4.

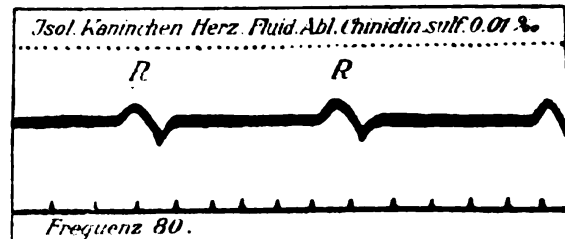


Fig. 5.

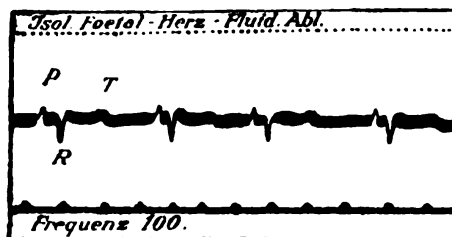


Fig. 6.

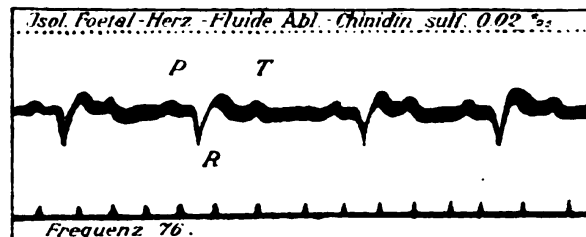


Fig. 7.

Fig. 6—8 zeigt den gleichen Effekt der Chinidinwirkung an einem isolierten Föetalherzen. Es handelt sich um eine 7 Monate alte Frühgeburt. Die Ausgangsstellung zeigt die für das jugendliche Ekg. typische negative führende Hauptschwankung. Frequenz 94. Unter Chinidin (0,02) tritt zunächst eine Bradykardie (Frequenz 76) und Abflachung der P-Zacke auf (Fig. 7). Die R-Zacke wird vertieft und gespreizt. Bei weiterer Einwirkung des Mittels (Fig. 8) verstärkt sich die Bradykardie (Frequenz 60) die P-Zacke verschwindet, und die Ventrikelschwankung wird in große diphasische Schwankungen aufgelöst. Die T-Zacke wird flacher. Unter hohen Dosen (0,06 ‰) wird die Ventrikeltätigkeit stark unregelmäßig und endlich bis zum völligen Stillstand verlangsamt. Wird jetzt mit frischer Tyrodelösung durchströmt, so beginnen die Kammern

nach kurzer Zeit wieder zu schlagen. Dann erscheinen unabhängig davon seltene Vorhofszacken, die allmählich die Verbindung mit den Kammern aufnehmen. In Fig. 9 hat sich das Ausgangsrelief des Ekgs. wieder eingestellt, es schlägt nur noch der Vorhof, wie wir es auch beim Kaninchenherzen (Fig. 4) beobachteten, hinter dem Ventrikel. Die nächste Aufnahme zeigt dann das unveränderte Ausgangsrelief. Wie sehen somit, daß die durch Chinidin verursachten Störungen des Reizablaufes reversibel sind.

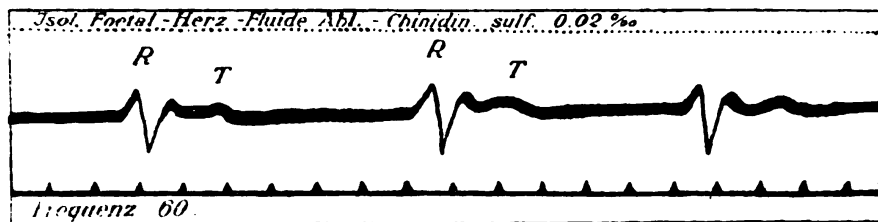


Fig. 8.

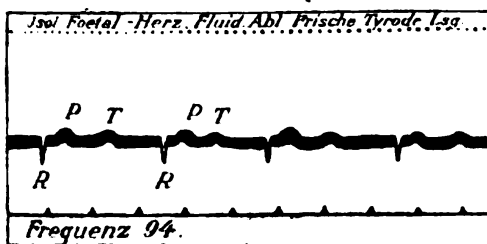


Fig. 9.

Versuche, die Vorhöfe des isoliertschlagenden Kaninchenherzens durch den faradischen Strom zum Flimmern zu bringen, mißlang, auch bei stärkster Reizung. Dagegen gelang es, die Kammern zum Flimmern zu bringen, wobei dann die Vorhöfe mitflimmerten.

Die auf diese Weise ins Flimmern geratenen Herzen konnten zunächst durch kein Mittel, auch nicht durch langes Abstellen der Nährlösung zu rhythmischer Tätigkeit gebracht werden. Nach kurzer Durchströmung mit chinidinhaltiger Lösung (0,02 ‰) setzte auf einmal wieder schlagartig geordnete Vorhofs- und Ventrikel-tätigkeit ein.

Reizte man nun wieder mit stärkstem faradischem Strom, so gelang es nicht mehr, die Kammern zum Flimmern zu bringen. Es traten lediglich Kammertachykardien auf. Das nunmehr frisch mit Tyrodescher Lösung durchströmte Herz ließ sich ebenfalls nicht mehr zum Flimmern bringen. Es ist also analog den erwähnten Versuchen von F. B. Hoffmann (11) anzunehmen, daß durch die Chinidinwirkung die Reizbarkeit des Herzmuskels herabgesetzt wird.

Wurde das isolierte Herz auf konstante Frequenz und auf Konstanz der aus dem Coronarkreislauf sich entleerenden Tropfenzahl eingestellt, so zeigte sich nach Chinidinzusatz schon bei 0,01 ‰ regelmäßig neben der erwähnten Abnahme der Herzfrequenz eine anfängliche Zunahme der Tropfenzahl. Es kann diese Erscheinung wohl nur auf eine Erweiterung der Coronargefäße durch Chinidin zurückgeführt werden. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu einer Mitteilung von F. B. Hofmann (11), der am isolierten Hundeherzen häufig beim Übergang von der normalen Nährlösung zur chinidinhaltigen eine kleine Abnahme der Durchströmungsgeschwindigkeit beobachtete. Jedoch sind wohl die Ergebnisse infolge der verschiedenen Versuchsanordnung nicht miteinander vergleichbar.

Wir erzeugten ferner Tachykardien, indem wir das Stromgefälle verstärkten oder durch Zusatz eines Tropfens Adrenalin zu der Nährlösung. Die so hervorgerufenen Frequenzsteigerungen wurden durch Chinidinzusatz (0,01 ‰) prompt auf die Ausgangsfrequenz herabgerückt. Zusatz von Strophanthin in Dosen von $\frac{1}{30}$ bis 1,0 mg aufsteigend, rief ebenfalls starke Tachykardien, zuweilen mit starker Extrasystolie, hervor. Diese Frequenzzunahme sowie der durch die höheren Dosen von Strophanthin herbeigeführte systolische Herzstillstand wurde jedoch von Chinidin nicht beeinflusst.

In zwei Fällen (isolierte Kaninchenherzen), wo unter Chinidinwirkung die eingangs gezeigten typischen Veränderungen auftraten, setzten wir Calcium in Dosen von 0,04 ‰ der Nährlösung zu. Nach wenigen Minuten verloren sich die Chinidinwirkung auf den Reizablauf und das Ekg., und das Ausgangsrelief stellte sich fast vollkommen wieder her.

Übersehen wir die hier angeführten experimentellen Untersuchungen,¹⁾ so sind sie zum Teil eine Bestätigung der in der erwähnten Literatur vorliegenden Beobachtungen; zum Teil sind sie eine Erweiterung dieser Beobachtungen für das isolierte Säugetier- und Menschenherz. Dazu kommt die Feststellung konstant eintretender Änderungen des Reizablaufes und des Ekgs unter Chinidinwirkung.

Die negativ-chronotrope Wirkung des Chinidins tritt analog

1) Weitere Kurven — die wegen Raummangel hier nicht gebracht werden können — sind bereits auf dem Naturforscher- und Ärztekongreß 1920 in Nauheim demonstriert worden.

den bereits unter Chininwirkung bekannten Beobachtungen an Kalt- und Warmblüterherzen hervor. Auch die negativ-inotrope Wirkung ist erkennbar in dem deutlich sichtbaren Kleiner- und Trägerwerden der Vorhof- und Ventrikelkontraktion. Die negativ-chronotrope Wirkung zeigt sich durch die stets zu beobachtende relative Verlängerung des P-R-Intervalles. Endlich sahen wir entsprechend den Versuchen von F. B. Hofmann (11) am isolierten Hundeherzen gegenüber dem Induktionsstrom eine deutliche Herabsetzung der Anspruchsfähigkeit, also eine negativ bathmotrope Wirkung. Diese Beobachtung Hofmann's wurde auch für das Fötalherz bestätigt.

Neben dieser konstanten Herabsetzung der Partiarfunktionen des Herzmuskels zeigte sich ferner eine konstante Änderung im Reizablauf: der Sinusknoten wird offenbar zunächst in seiner Funktion gehemmt; dafür spricht die geschilderte Sinusbradykardie. Die Änderung der Form des Vorhofs-Ekgs. ist dann als Übergang des Reizursprungs vom Sinusknoten auf die Vorhöfe zu deuten. Der Fortfall der Vorhofs-zacke an supraventrikulärer Stellung und ihr Erscheinen auf dem absteigenden Schenkel des Ventrikel-Ekgs. spricht für ein weiteres Wandern des Reizursprungs an die Atrioventrikulargrenze, bis nach Verschwinden der Vorhofstätigkeit unter zunehmender Bradykardie Ventrikelautomatie eintritt. Die bei weiterer Einwirkung des Giftes eintretende diphasische Auflösung des Ventrikel-Ekgs. in große diphasische Schwankungen (Fig. 5 und Fig. 8.) zeigen eine Schädigung auch der Tawara'schen Schenkel an. Denn das normale Relief des Ventrikel-Ekgs. ist ja durch die synchrone Übertragung des Reizes auf beide Ventrikel gegeben. Auflösung in große diphasische Schwankungen sahen wir am Säugetier- und Menschenherzen bei Durchschneidung oder Schädigung eines Tawara'schen Schenkels (12). Über das Verschwinden der T-Zacke ließen sich Vermutungen aufstellen, die aber bei dem derzeitigen Stand der Kenntnis über die Entstehung dieser Schwankung über den Wert einer Hypothese nicht hinausgehen würden.

Zusammenfassung.

Die klinische Wirksamkeit des Chinidins bei Herzirregularitäten zeigt sich besonders bei Extrasystolien und bei paroxysmalen Tachykardiën; hier vornehmlich bei intravenöser Anwendung. Die Wirkung bei absoluter Irregularität ist unsicher. Von 17 beobachteten Fällen wurden 7 regelmäßig, jedoch sämtlich nur vorübergehend.

Am isolierten Kaninchen- und Fötalherzen zeigt Chinidin konstante Wirkung auf Schlagfolge und Ekg.

I. Es bewirkt Herabsetzung der Reizerzeugung, die sich in einer starken Bradykardie äußert und in Beseitigung von künstlich erzeugten Sinustachykardien.

II. Es führt zur Herabsetzung der Reizbarkeit des Herzens derart, daß das mit Chinidin durchströmte Herz nicht mehr zum Flimmern gebracht werden kann, bestehendes Flimmern durch Chinidin zum Verschwinden kommt.

III. Chinidin bewirkt Verminderung der Kontraktionsgröße von Vorhof und Ventrikel.

IV. Unter Chinidin tritt eine elektive Schädigung der spezifischen Gewebe des Herzens ein. Es verliert zunächst der Sinusknoten, dann auch die Vorhöfe, den supraventrikulären Einfluß und tiefer in den Ventrikeln gelegene Zentren übernehmen die Führung. Im His'schen Bündel zeigen sich konstante Störungen der Reizleitung durch Verlängerung des P-R-Intervalles und Störungen in der Koordination der Leitung der Tawara'schen Schenkel, die sich in einer Auflösung des normalen Kammer-Ekgs in große diphasische Schwankungen dokumentieren.

V. Die unter Chinidin eintretenden Änderungen der Schlagfolge und des Ekgs sind reversibel.

VI. Calcium hebt zum Teil die Wirkung des Chinidins auf.

VII. Die Coronargefäße des isolierten Kaninchen- und Fötalherzens werden bei Durchströmung mit Chinidin anfänglich erweitert.

Literatur.

1. Wenkebach, Die unregelmäßige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung. Leipzig-Berlin, Engelmann 1914. — 2. W. Frey, Über Vorhofflimmern beim Menschen und seine Beseitigung durch Chinidin. Berliner klin. Wochenschr. 1918. Weitere Erfahrungen mit Chinidin bei absol. Irregularität. Ebenda 1918. — 3. v. Bergmann, Zur Chiniditherapie des Herzens. Münchener med. Wochenschr. 1919. — 4. Kleewitz, Über Chinidin bei Vorhofflimmern. Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 1. — 5. Winterberg, Naturforscher und Ärzte-Kongreß, Nauheim 1920. — 6. Santesson, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1893, Bd. 32, S. 327. — 7. Le Fèvre de Arric, Bull. de la Soc. Roy. des sciences med. et natur. de Bruxelles 1912, Nr. 6. — 8. Hedbom, Skand. Arch. f. Physiol. 1899, Bd. 9, S. 33. — 9. Moulinier, Journal de Physiol. et de Pathol. générale 1908, Bd. 10, S. 617. — 10. Hecht u. Rothberger, Experim. Beiträge zur Kenntnis der Chininwirkung bei Herzflimmern. Zeitschr. f. exp. Med. 1918, Bd. 7, S. 134. — 11. F. B. Hofmann, Die Wirkung einiger anorgan. Salze und des Chinins auf die Tätigkeit des Säugetierherzens. Zeitschr. f. Biol. 1915, Bd. 66. Über Vorhofflimmern und seine Unterdrückung durch Chinidin. Zeitschr. f. Biologie 1920, Bd. 71. — 12. Boden u. Neukirch, Über die typische Form der Stromkurve des isol. Säugetier- und Menschenherzens bei indirekter „fluider“ Ab-

leitung. XXXI. Kongreß, Wiesbaden 1914 und Elektrokardiographische Studien am isol. Säugetier- und Menschenherzen bei direkter und indirekter Ableitung. Pfüger's Arch. 1918, Bd. 171.

Nachtrag zur Korrektur. Die inzwischen von E. Schott (dieses Archiv Bd. 134 H. 3 u. 4) veröffentlichte Arbeit „Zur Frage der Chiniditherapie“ bringt bei Ableitung vom lebenden Meer-schweinchen Änderungen des Ekg. nach Chinidin die mit unseren Kurven weitgehend übereinstimmen. Gewisse Unterschiede, wie Fehlen des Auftretens von Kammerautomatie und Vergrößerung statt Verkleinerung der T-Zacke in Schott's Versuchen sind wohl durch die Verschiedenheit der Versuchsanordnung zu erklären. Am isolierten Herzen — unter Wegfall des extrakardialen Nervensystems läßt sich eben die Vergiftung und die damit verbundenen spez. Formveränderungen des Ekg.s weiter treiben als am unver-sehrten Tier.

Die Bedeutung des Bindegewebes bei der Ca-Bekämpfung und seine Stellung im endokrinen System.

Von

Dr. Manfred Fraenkel, Röntgenologe.
Charlottenburg.

Wenn man das Ca auffaßt als eine Alterserscheinung der geschwächten Zelle,¹⁾ deren innere Ursache in dem zu schnellen regressiven Prozeß der Thymus und anderer endokriner Drüsen zu erblicken ist, so war damit der Weg für die über das Ziel der Lokalerkrankung mittels hoher Dosen zu erreichenden allgemeinen Bekämpfung dieser Zellschwächen gegeben und konnte nur ihren Angriffspunkt in der Anreizung quasi in der Verjüngung, in der Aufhebung des zu frühen regressiven Prozesses der Thymus-Schilddrüse u. a. endokriner Drüsen (Ovarien usw.) haben. Dieser Weg ist von mir bislang an einer Reihe von Fällen erfolgreich beschritten worden. Er bedarf natürlich noch des genaueren Ausbaues. Eins wird aber klar: die bisher angewandte hochdosierte Röntgenbestrahlung mit sehr harten Dosen führt nach den heutigen Statistiken nicht einmal zu einem vollen, langandauernden Erfolge bei der Vernichtung des lokalen Ca; wie die Statistiken lehren. Alle Einwände gegen die Verwendung exzessiv hoher Strahlendosen erscheinen so aber auch mit einem Male in einem ganz anderen Lichte, wenn wir von der Voraussetzung ausgehen, daß wir mit einer Strahlentherapie Schaden bringen können und sogar das Carcinom indirekt anzuregen vermögen, wenn ein dem Tumor benachbartes endokrines Organ, das eine carcinomhemmende Eigenschaft entwickelt, radiosensibel ist, und durch zu hohe Dosen geschädigt wird.

Inwieweit die Strahlentherapie nicht direkt also als krebsvernichtend, sondern im Sinne einer Verstärkung der Abwehrvorrichtungen des Körpers wirken kann, ist demnach ein ganz neuer Faktor. Was weiter ganz im Speziellen die Bedeutung der

1) Das Genauere darüber siehe: letzter Band der Strahlentherapie.

Lymphocyten für die Krebsheilung betrifft, so liegen hier neuere Beobachtungen von Ribbert¹⁾ vor, die bei der bekannten starken Beeinflußbarkeit der Lymphocyten durch aktinotherapeutische Maßnahmen von größter Bedeutung für die vorliegende Frage sind. Ribbert hat einen spontanen Untergang von Krebs epithelien einwandfrei festgestellt. Als die Ursache dieser Vernichtung von Krebs epithelien kommt nach Ribbert der Einfluß der Lymphocyten in Frage, deren Zerfallsprodukte für den Krebs nachteilig sind.

Es tritt hier wieder als ein neuer Faktor die Reizstrahlentherapie in Aktion, weil die Reizstrahlen bekanntlich sowohl die vermehrte Erzeugung als auch den Zerfall der Lymphocyten und damit die Auflösung der wirksamen Toxine außerordentlich beschleunigen.

Bei dem Studium über die Strahlenwirkung auf Tumoren fand Simon,¹⁾ daß die Geschwulstzelle unter dem Einflusse der Bestrahlung eine Veränderung ihrer Eigenschaft aufweisen kann, wenn sie nicht in der bekannten Weise der Narbenbildung usw. durch die Bestrahlung vernichtet wird. So sollen nicht zur Verhornung neigende Krebsformen durch Bestrahlung Verhornung aufweisen, Umwandlungen von Adenocarcinomen in Schleimkrebs vorkommen, ja Sarkomzellen unter dem Einflusse der Bestrahlung sich in normale Körperzellen umgewandelt haben. Es würde also danach die Heilung des Sarkoms durch Strahlentherapie sich nicht im Wege der Vernichtung der Sarkomzellen, sondern auf Grundlage einer Zellmetamorphose erklären. Sollte diese Zellmetamorphose tatsächlich vorhanden sein, so würde sich damit die außerordentlich günstige Wirkung der Strahlentherapie auf das Sarkom ohne weiteres erklären. Und so liegt die künftige Aufgabe auch bei der erfolgreichen Ca-Behandlung gleichfalls vielleicht in der Herbeiführung einer solchen Zellmetamorphose.

Wenn wir also annehmen, daß die Ca-Entwicklung eine Alterserscheinung darstellt und wir dem normalen Weg einer Heilung nachgehen, so kann er nur so ablaufen, daß vor allem das vorhandene Bindegewebe infolge des entsprechenden Reizes der Ca-Wucherung einen Wall entgegensetzt. Daß aber leider nur der Ansatz eines solchen natürlichen Heilungsprozesses beobachtet wird, liegt eben gerade darin, daß die Kraft der Epithelwucherung bei weitem stärker ist als der Bindegewebsabwehrreiz. Es muß also ein solcher vielleicht von einem übergeordneten Organ, als

1) Desgleichen A. Theilhaber, München, mittels Diathermie.

welches ich die Thymus und die Thyreoidea ansehe, diese Gewebspartie treffen, um jugendliche Bindegewebszellen mobil zu machen, und dieser Anreiz wiederum wird sich vermehren lassen durch Reizstrahlung jener endokrinen Drüsen.

Wie ist auf der anderen Seite das im Tuberkelknoten vorhandene Bindegewebe beschaffen? Im Bereich des Tuberkels gehen vor allem sehr rasch die Blutgefäße zugrunde. Daher ist der Tbk.-Knoten gefäßlos, besteht vorwiegend aus Granulationszellen oder Fibroblasten und aus epitheloiden und Riesenzellen: Alles drei: Zellen bindegewerblicher Herkunft, mit dazwischen gelagerten Leukocyten. Gehen wir jetzt hier dem Wege der natürlichen Heilungsvorgänge nach, wie sie sich in langsam verlaufenen Fällen bis zu einer gewissen Grenze erkennen lassen, so sehen wir am Knotenrand im Verfolg der phagocytären Bindegewebsaufgabe gegenüber dem Tbk.-Bazillus eine fibröse Umwandlung vor sich gehen, die bis zur fibrösen Umwandlung des ganzen Knotens schreiten kann. Es haben also die den Tbk.-Knoten bildenden proliferierenden jugendlichen Bindegewebszellen als Abwehr, ihre Fähigkeit der Bindegewebsbildung wieder geltend gemacht, haben die durch den Tbk.-Bazillus erzeugte Hemmung in ihrer doppelten Funktion der Phagocytose und Bindegewebsbildung überwunden. Diese jugendlichen Bindegewebszellen zur Entfaltung ihrer vollsten Tätigkeit noch mehr anzuregen, kann allein die Aufgabe von kleinen Strahlenmengen in Form von Reizdosen¹⁾ sein. Hier ist es absolut fehlerhaft und führt — und führte auch — zu eklatanten Mißerfolgen, — als man sich anfangs trotz meiner gegenteiligen Hinweise großer Vernichtungsdosen bediente, weil diese jugendlichen Bindegewebszellen — um die es sich im Gegensatz zu dem Bindegewebe der Ca-Umgebung handelt — ganz außer Stande sind, diesen schädigenden Dosen zu widerstehen, oder gar mit einem Anreiz zu antworten. Im Gegenteil, sie gehen, durch höhere Strahlungen in ihrer Funktion vernichtet, zugrunde und damit wird dem Feind, dem Tbk.-Bacillus, der letzte und wichtigste Schutzwall geopfert. — Geradezu den experimentellen Nachweis für die Richtigkeit meiner Behauptung, daß wir uns hinsichtlich der Ca-Bekämpfung bislang auf falschem Wege befinden, bringt die Arbeit von Keysser „Über Strahlenwirkung bei Impftumoren“: daß nämlich gerade bis anscheinend zur Vernichtung, sogar mit

1) Die Definition der „Reizdosis“ ist Zellfunktionserhöhungsdosis; ihre Spannwerte ist sehr groß; bei Tbc. 3—6 x, bei Ca bis zur Seitz-Wintz'schen Ca-Vernichtungsdosis.

doppelten „Ca-Dosen“ bestrahlte Ca-Knoten leicht auf weitere Tiergruppen sich überimpfen lassen, so daß sich ihre Fortpflanzungskraft nicht nur erhalten, sondern sogar gesteigert hat: als ein Zeichen, daß der Ca-Keim trotz intensivster Bestrahlung lebensfähig geblieben ist. Wenn also ein Ca-Schwund¹⁾ beobachtet wird, so muß er andere bisher unbekannte Ursachen haben, die ich einmal in der endokrinen Drüsenbeeinflussung, das andere Mal in der erhöhten Bindegewebfunktion sehe (siehe Strahlentherapie Bd. 9, 1918, Bd. 9/19, Fortschritte Bd. 26, 1918, Deut. Med. Nr. 47/20, Nr. 9. 21, Zentralbl. f. Gynäk. Nr. 45/20).

Die Bestrahlung endokriner Organe, die ich hiermit anrege, und zu denen ich — zurzeit indirekt auch das Bindegewebe zähle, darf sich selbstredend nicht topisch beschränken.

In der lokalen Ca-Bestrahlung ist diese Aufgabe nicht erschöpft. Die Bestrahlung endokriner Drüsen muß eine systematische sein. Neben der örtlichen Ca-Behandlung mit ihrer Tumorschädigung muß eine zielbewußte Reizstrahlung sämtlicher endokriner Drüsen einhergehen.

Das zwischen den wuchernden Ca-Epithelsträngen gelegene Bindegewebe, daß das sogen. Stroma des Ca bildet, entspricht ursprünglich dem Bindegewebe des Organs, in dem das Ca sich entwickelt, ist also altes, d. h. voll entwickeltes Bindegewebe. Während alle Organellemente und Gewebe, selbst Knochen den Ca-Epithelausläufern — auch den bei Metastasen — auf ihrem destruierenden Wege auf die Dauer nicht standhalten, sondern zugrunde gehen, bleibt einzig das Bindegewebe erhalten und wird zur Bildung des Ca-Stromas verwendet. Es muß das doch wohl auf eine überaus große Widerstandskraft des Bindegewebes schließen lassen, die es auch den hohen Röntgendosen gegenüber beweist, die ja auf das Bindegewebe anreizend wirken. So ist auch der Skirrhus vielleicht als eine nur ins Gegenteil übermäßigen Bindegewebswachstums umschlagende Abwehr anzusprechen, bei dem das vorhandene Bindegewebe auf den durch die Ca-Wucherung ausgeübten Reiz, sei er sekretorischer, von der Ca-Zelle herstammender oder mechanischer Art — durch verstärktes Wachstum antwortet, wofür gerade die Beobachtung spricht, daß 1. in den Randpartien der Geschwulst reichlichere Epithelmassen lagern und 2. Skirrhus-Metastasen zellreichere Strukturen auf-

1) Gerade infolge der Nachbarschaft von wichtigen endokrinen Drüsen und des besonders gearteten Bindegewebes nimmt das gynäk. Ca gegenüber dem anderen „chirurg.“ Ca eine besonders günstige Stellung betr. Strahlenbeeinflussung ein.

weisen als der primäre Herd. Daß ein solches voll entwickeltes Bindegewebe in und um das Ca — noch hohe Dosen als Reizdosen doch empfindet, ist verständlich, nur darf, will man es zur Heilung des lokalen Ca entsprechend dem natürlichen Heilvorgang heranziehen, aber auch diese Dosis nicht eine absolut alles vernichtende Höhe erreichen; denn man muß auch auf das Bindegewebe der nächsten Umgebung diesbezüglich Rücksicht nehmen, das zwar auch höhere Dosen als Reizdosen verträgt, das aber nach dem von mir aufgestellten Gesetz: infolge der Ca-Wucherung in einem über das physiologische erhöhten Funktionszustand befindlich — radiosensibel geworden ist und das wir gleichfalls als Schutzwall — der Ca-Entwicklung entgegenstellen wollen. Seine Funktion zu stärken und zu erhöhen ist das wichtigste Moment mit der Strahlenaufgabe.

Fraglos ist man also bei der Ca-Bekämpfung bisher auf falschem Wege gewesen, wenn man allein das Heil in den höchsten Vernichtungsdosen immer wieder erblickte, worauf ich in einer ganzen Reihe von Arbeiten schon seit langem hinwies. Aber diese ganze Erkenntnis führt weiter zu der Frage nach der Bedeutung und Stellung des Bindegewebes und seiner Zellen überhaupt im Körperhaushalt. Schon die entwicklungsgeschichtlich begründeten engsten Beziehungen zwischen Bindegewebe, Blutgefäßen und Blut geben zu denken und erheben die Stellung des Bindegewebes weit über die eines einfachen Stützgewebes. Die gewaltige Kraft der Bindegewebszellen bei der Bildung von Narben, Callus, in Form des Granulationsgewebes usw. tragen weiter dazu bei, diesen Zellen eine große Bedeutung im Körperhaushalt zuzugestehen und ihre nahe Verwandtschaft mit dem Blut und die Ähnlichkeit ihrer Bedeutung auch im immunisatorischer Hinsicht mit der des Blutes außer Frage zu stellen. Bedenkt man schließlich, daß das Bindegewebe für jedes Organ, jedes Gewebe, jede Zelle den Ernährungsträger, quasi eine Bodenständigkeit darstellt, so müssen sicher engste Relationen zwischen allen diesen Zellen und denen des Bindegewebes bestehen, die bei Veränderung der einen Gruppe auch auf die andere bedeutende Einwirkungen hervorrufen werden.

Im Verlaufe kardiovaskulärer oder renaler Erkrankungen finden sich, wie Hess und Kerl, Münchener Nr. 8, hinweisen, ödematöse Hautschwellung, die mit Blässe oder Cyanose einhergehen, ähnlich wie die pastöse Hautbeschaffenheit bei der Chlorose, die Turgescenz der Haut, wie sie bei Menstruierenden oft in Erscheinung tritt, nur im Gegensatz zu ersteren als flüchtige Erscheinung. Sie besteht

in lokalen Gefäßwandalterationen und Textur der bindegewebigen Hautschicht. Parallel dem klinischen Befund zeigen sich anatomische Veränderungen sowohl des Epithels als auch besonders und wohl primär der bindegewebigen Schichten der Haut in Form von Verquellung der Bindegewebsfaserzüge in den oberen Partien. Das Protoplasma der Bindegewebszellen zeigt Vakuolisierung, daneben bestehen auffallend weite, blutleere Gefäßlumina. Alles ohne Entzündungserscheinung.

In einer Arbeit „Beziehungen der inneren Sekretion zur Schuppenflechte und deren Behandlung mit Thymusreizbestrahlung“ weist Brock darauf hin, daß ähnlich den anderen vasomotorischen und trophischen Hauterkrankungen, die vermutlich auf eine gestörte innersekretorische Drüsenfunktion zurückzuführen sind, die Psoriasis ebenfalls eine durch innere Umstimmungen bedingte Hauterkrankung darstellt. Eingehende Untersuchungen an mehreren Psoriasis-kranken führten zu dem Ergebnis, daß Röntgenreizdosen auf die Thymusdrüse die klinischen Erscheinungen zum Schwinden brachten, Röntgenlähmungsdosen dagegen zur Verschlimmerung führten. Diese Haut-Thymuskorrelation fügt sich in das von mir entworfene Bild endokriner Drüsenbeeinflussung als neues Beweismittel ein.

Wie enge Relationen zwischen Haut und Nebenniere bestehen, zeigt die Braunverfärbung bei Addison. Bei der Pigmentvermehrung muß man unbedingt annehmen, daß es sich um eine vermehrte Tätigkeit der Hautzellen handelt, bei der zuerst, wie Heudorffer nach den Meirovskischen postmortalen Pigmentphänomenen nachweist — die quasi im Vorstadium befindlichen farblosen Granula durch chemische (Oxydation) Vorgänge sich in braune Pigmentkörnchen umwandeln. Bei Addison liegt die Erklärung der Überpigmentierung in der schon vielfach betonten Ansicht, daß die Haut mehr als Oberflächenschutzdecke ist, daß sie im Gegenteil ein lebenswichtiges Organ mit innensekretorischer Wirkung darstellt, wobei die Tatsache grundlegend ist, daß man mittels Hautextrakten Pupillenerweiterung auf enukleierte Froschaugen, also Sympaticusreizung und weiter mittels rein dargestellten Pigments im kleinsten Dosen, gefäßverengernde Wirkung ausübt. Daraus ist nicht nur ein chemischer Zusammenhang zwischen Adrenalin und Pigment erwiesen, sondern Heudorffer kommt daraus mit Recht zu dem Schluß der gleichsinnigen Funktion von Nebenniere und Haut (auf den Sympaticus) in Form der Blutdruckregulierung. Bei Nebennierenausfall tritt das Hautepithel durch seine innensekretorischen Hormone vikariierend und kompensierend ein, und die äußeren Merk-

male dieser inneren Tätigkeit ist die Pigmentverstärkung. Die Pigmentverstärkung, zunehmende Braunfärbung der Haut nach Bestrahlung, fällt sicherlich unter dieselben gesteigerten Funktionen dieses wichtigen Organs als Ausdruck einer auch innensekretorisch erhöhten Tätigkeit. Bei Bestrahlung hat die allgemeine Beobachtung oft gezeigt, daß die Pigmentierung bei schon pigmentreicher, also physiologisch schon stärker gebräunter Haut in Verhältnis wieder noch stärker wird. Darin sehe ich erneut einen Beweis mehr für die Richtigkeit des von mir aufgestellten Strahlengesetzes, der vermehrten Radiosensibilität, eines Organs oder Gewebes, parallel der über das Physiologische hinaus schon vorher gesteigerten oder veränderten Zelltätigkeit. Sicher spielt bei den Strahlenerfolgen auch die Anregung dieser innensekretorischen Drüse, die die Haut darstellt, eine wichtige Rolle und eine gleiche Rolle spreche ich dem Bindegewebe zu.

Verschiedenste konstitutionelle Erkrankungen zeigen auch Änderungen im Bindegewebe. Alterserscheinungen spielen sich an diesen parallel denen der Zellen ab und so ließen sich die Beispiele beliebig vermehren, in denen die bedeutende Stellung und die innigste Anteilnahme des Bindegewebes an allen Zellenveränderungen klar ersichtlich wird. Wie ist es auch anders möglich bei einem Gewebe, welches Träger des gesamten Stoffwechsels und Blutstromes ist, das alles umgibt und mit feinsten Netzen quasi als Filter und Schutz umspannt, und das bei den feineren und intimsten Vorgängen der Lebensäußerungen von Zellfunktionen aller Organe engstens beteiligt ist. Ich denke an das reticulo-endotheliale Milzgewebe, an die zona-reticularis der Nebenniere, den Hinterlappen der Hypophyse, Thymus, Thyreoidea, an die Hodenzwischenzellen mit ihrer ihnen von Steinach zugeschriebenen eminenten Bedeutung des Sexualcharakters die, wie Benda und Waldeyer auch betonen, aus dem Mesenchym stammen, die Hansemann bei winterschlafenden Tieren während des Schlafes vermindert, nach Ablauf desselben vermehrt fand, die nach Dürk bei perniziöser Anämie wie bei allgemeiner Hämochromatose vermehrt und mit Pigmentkörnchen dicht beladen sind — und schließlich an die Haut als sicherlich wichtiges, dem endokrinen System mindestens sehr nahe stehendes, wenn nicht selbständiges Organ mit innensekretorischer Funktion, auf dessen Bedeutung erst E. Hoffmann hingewiesen hat. Ich denke ferner an die enge Mitbeteiligung des Bindegewebes bei den lymphatischen Prozessen. Hier muß auch das Bindegewebe aufgequollen sein, parallel dem ganzen Status, während das höhere Alter

in einem Ausgetrocknetsein des Bindegewebes sich dokumentiert. Warum sollten nicht — nur bislang unerkannt und daher unbekannt — parallel den bereits als immunisatorischen, als die inneren Organe entlastend anerkannten Vorgänge in der Haut (Exantheme nach Hoffmann, Braunpigmentierung nach Addison) sich gleiche Prozesse auch im Bindegewebe abspielen, z. B. bei der Tuberkulose, wo das Bindegewebe nicht nur einen Wall als Abwehr bildet, sondern wo die natürlichen Heilungswege in feineren aktivimmunisatorischen Zellfunktionsvorgängen ihren Ausdruck finden und nur leider in denjenigen Fällen versagen, bei denen eine schwache bindegewebliche Konstitution besteht. Aber die Schlußfolgerungen lassen sich noch weiter fortführen. Wenn ich auch heute noch nicht so weit gehen will, weil Beweise dafür zurzeit nicht erbracht werden können, das Bindegewebe völlig der Haut in Parallele zu stellen, und auch das Bindegewebe als dem endokrinen System zugehörig zu bezeichnen — was es vielleicht doch ist — so will mir doch eines als sicher erscheinen: die Abhängigkeit des Bindegewebes in seiner ganzen ausgedehntesten Zellfunktionsäußerung und Betätigung von dem endokrinen System speziell von Thymus, Nebenniere, Hypophyse, Thyreoidea. Vielleicht ist die Bindegewebszellregulierung die letzte, am längsten bestehende Aufgabe der Thymus bis ins hohe Alter. Hier lassen sich so viele engste Relationen, so viele in die Augen fallende Abhängigkeiten auszählen, daß ein solcher Zusammenhang mir als gewiß erscheint. Man denke z. B. nur an durch Schilddrüsenensaft bedingte Myxödembeeinflussungsmöglichkeit, auf die Sehrt (Münc. Med. Nr. 9) hinweist, bei der auch die geschwollene aufgedunsene Haut und das mit-erkrankte Bindegewebe sich zum Normalen wieder zurückfindet.

Nach Sehrt sind schwere Blutungen bei Frauen mit normalem Uterus ein Zeichen typischer Schilddrüsenhypofunktionen, die durch Schilddrüsenengaben — ähnlich wie ich es für die Röntgenreizdosen angab — bis zur Amenorrhoe behoben werden können. Desgleichen schwinden Beschwerden der Form des Myxödems fruste unter solchen Dosen, ebenso wie sich die als Ursache der Hypofunktion bestehende Beschleunigung der Blutgerinnungszeit und Ablauf zum normalen wandelt. Auch diese Wirkung erzielt man, wie ich nachweisen konnte, nicht nur durch Milz-, sondern auch durch Schilddrüsenreizstrahlen bei allerdings bisher in der Funktion herabgesetzten Schilddrüse (Struma). Nun ist es natürlich bei der Einwirkung auf die Gerinnung durch Milzbestrahlung in den angewandten Fällen möglich, ja sogar wahrscheinlich, daß es sich hierbei um eine

nur nach außen hin nicht so sichtbare und erkennbare bestehende Hypofunktion der Milz handelt. Ein Plus an Dosen, das gleiche gilt wieder auch von den Röntgenmengen, kann, wie Sehrt nachwies, den Zustand ins Umgekehrte bis zu Basedow-Erscheinungen umwandeln. Für die Röntgenstrahlung war mir dies immer schon bekannt und deshalb habe ich immer schon betont, daß bei bestehendem Basedow im Hinblick auf die engen Relationen mit den Ovarien die heute angewandten hohen Dosen bei Leibbestrahlungen z. B. beim Myom auf die Basedow-Beschwerden verstärkend wirken können und so zur Vorsicht mahnen. Ebenso wie ich an vielen Fällen von Strumen in Verbindung mit Myom oder starken Blutungen auf die beiden Wege der Bekämpfung der Blutung und Geschwulst: Schädigungsovar- oder Reizschilddrüsenbestrahlung hinwies. Es gelingt einem zweifellos, und ich habe diese Fälle schon 1907 bis 1910 veröffentlicht, bei Strumen und starken Blutungen allein durch Schilddrüsenreizbestrahlung die Blutungsstärke herabzusetzen. Nur habe ich weiterhin, da sich mir zeigte, daß die Hypofunktion des Strumas auch auf dem umgekehrten Wege der alleinigen Schädigungsovarbestrahlung sich heben läßt, auf diesen Weg der Beeinflussung als den empfehlenswerteren hingewiesen wegen der Gefahr der Strumakapselverwachsung durch Röntgenreizstrahlen, wie sie ja von verschiedener chirurgischer Seite auch tatsächlich als entstanden beschrieben wurde. Nach meinen Ausführungen über die Reizstrahlenwirkung auf das Bindegewebe, zumal wenn dasselbe sich nach dem von mir aufgestellten Gesetz: (sonst nicht radiosensible Organe und Gewebe werden in einem über das physiologisch normale hinaus gereizten Zustand radiosensibel) in einem hier durch die Drüsenschwellung bedingten Reizzustand befindet, waren diese Verwachsungen auch nichts Unerwartetes, und sie werden jetzt von v. d. Hutten-Gießen einwandfrei durch Bestrahlung einer Halsseite mit Abdeckung der anderen und anschließender operativer Entfernung durch die reichlich vorhandenen Verwachsungen der mit $\frac{2}{3}$ der Seitz-Wintz'schen Dosen bestrahlten Seite bewiesen.

Die Blockadenschäden haben nun nach Sehrt eine weitere Änderung dieser Befunde (Hypofunktion) derart herbeigeführt, daß einmal eine vermehrt vorhandene Hypofunktion der Schilddrüse konstatiert wurde gegen früher, daß weiter aber neben der verfrüht eintretenden Gerinnungszeit ¹⁾ der Gerinnungsablauf noch erheblicher als sonst dilatiert ist, und daß dementsprechend größere Schild-

1) Des Blutes.

drüsengaben zur Hebung dieser Zustände erforderlich werden. Das kann nur in einer durch die Blockade herbeigeführten Verstärkung der Hypofunktion beruhen und findet seinen Beweis durch die auf Erkundigung in chemischen Fabriken festgestellte Tatsache, daß auch die zur Verarbeitung gelangten Hammelschilddrüsen in diesen Zeiten im Gegensatz zu früher in der Zusammensetzung der jodhaltigen Eiweißkörper ein geringeres und unterwertiges Sekret liefern.

Schließen wir aus diesen wichtigen Ergebnissen auf die gleiche Zusammensetzung des menschlichen Schilddrüsensekrets, so ist im Zusammenhang mit dem weiter oben ausgeführten eine erhöhte Ca-Erkrankungsziffer heute erklärt.

Diese engen Wechselbeziehungen beleuchtet so recht folgender Fall, den ich in der *Deutsch. med. Wochenschr.* fand:

Den Übergang eines Falles von Diabetes insipidus in Myxödem beschreibt San-Rat Strauss, Biebrich, bei dem an Diabetes insipidus erkrankten 9 Jahre alten Knaben. Im 13. Jahre ließen Urinmenge und Durst allmählich immer mehr nach, gleichzeitig aber blieb der Junge in der Schule zurück, er wurde unförmlich dick, das Wachstum hörte auf, er war schläfrig, so daß er stets bei der Arbeit einschlieft. Schließlich bot er im 15. Jahre das Bild des Myxödems, während die Urinmenge normal geworden, der Diabetes insipidus also geheilt war. Er erhielt jetzt Schilddrüsen-tabletten. Die Schläfrigkeit schwand, Ansehen wurde das normaler, das Wachstum setzte wieder ein.

Diabetes insipidus und Myxödem sind hier nicht etwa als zwei miteinander in keiner Verbindung stehende Krankheiten anzusehen, sondern das Schwinden der einen Störung steht mit dem Auftreten der anderen in direkter Verbindung. Denn je mehr der Diabetes insipidus zurücktrat, um so mehr trat das Myxödem im Erscheinung.

Der Diabetes insipidus wird wohl jetzt allgemein als eine Erkrankung aufgefaßt, welche durch einen auf die Pars intermedia der Hypophyse einwirkenden Reiz und dadurch bedingte Überfunktion der Pars intermedia entsteht (U m b e r bei Kraus und Brugsch, *Spez. Pathologie und Therapie* Bd. I).

Als Reiz auf die Pars intermedia können die verschiedensten Dinge wirken. Soluetische Geschwülste oder Veränderungen durch Meningitis basilaris syphilitica, bei denen Diabetes insipidus häufig auftritt, oder andere Geschwülste des Vorderlappens der Hypophyse, solange die Geschwult auf die Pars intermedia als Reiz wirkt. Und in diesem Fall könnte man annehmen, daß von vornherein die Schilddrüse hypoplastisch war und daß der Vorderlappen der

Hypophyse vikariierend für die Schilddrüse eintrat. Der Vorderlappen wurde dadurch hypertrophisch und vergrößert.

„Ausfall oder die Einschränkung der Funktion der Schilddrüse haben eine Hypertrophie der Hypophyse zur Folge, eine durch Hyperplasie der Drüsenzellen bedingte Volumsvergrößerung des Hypophysenvorderlappens.“ (Biedl, Innere Sekretion S. 320.)

Der vergrößerte Vorderlappen der Hypophyse wirkte dann als Reiz auf die Pars intermedia und verursachte so den Diabetes insipidus. Dann aber atrophierte der übermäßig in Anspruch genommene Vorderlappen, jetzt fiel der Reiz immer mehr weg, und damit ging der Diabetes insipidus zurück, aber es erschien immer deutlicher das Myxödem, welches durch den vikariierend eintretenden Vorderlappen der Hypophyse bis dahin verhütet war. „Das harmonische Wechselspiel innerer Drüsen macht es wahrscheinlich, daß die Funktionsstörung einer endokrinen Drüse auch solche anderer nach sich zieht. Es ist anzunehmen, daß zunächst kompensatorische Ausschläge in positiver Richtung hier liegen, später dann negative als Erschöpfungsfolgen.“ (Brugsch, l. c. S. 1009.)

Daß Hypophyse und Schilddrüse in innigen Wechselbeziehungen stehen, beweisen noch folgende Angaben aus der Literatur: Es wäre heute anzunehmen, daß sich Thyreoidea und Hypophyse in gleichem Sinne beeinflussen (Kocher bei Kraus und Brugsch l. c. S. 910).

Zunahme der Hypophyse oft bis auf das Doppelte nach Thyreoidektomie (Brugsch l. c. S. 459).

Die Hypophyse wurde in einigen Fällen von Myxödem vergrößert nachgewiesen (Scholz, l. c. S. 549).

Beteiligung der Hypophyse im Sinne einer Unterfunktion bei Basedow. (Hofstätter, Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1919 H. 1 und 2).

Schilddrüse und Hypophyse beeinflussen sich in gleichen Sinne. Ausfall oder die Einschränkung der Funktion der Schilddrüse haben eine Hypertrophie und Vergrößerung des Hypophysenvorderlappens zur Folge. Der vergrößerte Vorderlappen der Hypophyse kann durch Druck und dadurch ausgeübten Reiz auf die Pars intermedia Diabetes insipidus hervorrufen.

Rössle berichtet in der Medizinischen Gesellschaft zu Jena über einen Fall von Myxödem bei Thyreoaplasie, bei dem eine „als vikariierend aufzufassende Hypertrophie des Hypophysenvorderlappens“ bei der Sektion gefunden wurde.

Ich darf hier an die Beobachtungen von Löb und Michow erinnern, daß einmal bei Ca und Tbc. die Struma eine sehr häufige Be-

gleiterscheinung ist, ferner daß Ca wie Tbc. Gewebe von zugeführtem Jod viel größere Mengen aufnimmt wie gesundes Gewebe, Versuche, die kürzlich wieder Jess-Giessen an einer größeren Beobachtungsreihe festgestellt hat. Diese Affinität des kranken Gewebes beider Erkrankungen bedingt wohl anfangs eine stärkere Arbeitsleistung der Schilddrüse. Überarbeitet durch den nach Jod bestehenden Gewebshunger, der vielleicht gleichzeitig ein Abwehrmoment darstellt, tritt die prognostisch ungünstige Hypofunktion, die Struma auf. Strahlenreiz solcher Drüse führt zu einem doppelten Vorteil: einmal wird die Abwehrmöglichkeit wieder hergestellt. Wissen wir doch, daß nach den Untersuchungen von Sellei, über Einfluß des Jod bei Tbc. nach Jodgaben der Lymphocytengehalt sich vermehrt und ihm legt Sellei das Vermögen bei, die Fetthülle der Tuberkelbazillen zu lösen und so diesen zu schädigen.

Zweitens erzielt das wieder mehr bereitete Jod als sog. Eigenstrahler bezüglich der Sekundärstrahlung ein weiteres Plus an Strahlenwirkung.

1913 Heft 2, Radiumtherapie beschrieb ich die Wirkung auf Wunden, die unbestrahlt und andere die bestrahlt zur Ausheilung gelangen, wie es G. Schwarz vorher schon mitgeteilt hatte. Hier sowohl wie bei Transplantationsversuchen zwecks schnellerer Anheilung mittels Bestrahlung war mir aufgefallen, daß Thymus- und Thyreoidereizstrahlung bei abgedeckten Wunden und Transplantationsfällen gleichfalls und zwar erhebliche Heilungsbeschleunigung erzielte.

Die Verschiedenheit der jugendlichen Bindegewebszellen im Gegensatz zu voll entwickelten einerseits, die Differenzierung des Bindegewebes bei Jugendlichen und dem höheren Alter andererseits zeigen, daß große Umwandlungen vor sich gegangen sein müssen, die sich eng an die Vorgänge des Organsystems überhaupt anpassen, wofür ja die Veränderungen im Granulationsgewebe vom Anbeginn bis zur Narbenbildung quasi das beste Muster darstellen. Setzen wir einmal als richtig voraus, daß die Thymus mit der ihr eigenen regressiven Altersmetamorphose als Regulationsapparat des Bindegewebes in Frage kommt, dann werden sofort alle die Vorgänge klar, die sich im Körper an der Thymus und am Bindegewebe in den verschiedenen Phasen abspielen müssen. Kommen zu der Thymus-Rückbildungen im Alter noch eine Schilddrüsenhypofunktion z. B. hinzu, so läßt sich die Ca-Neigung auf Grund der hohen Statistik der Ca-Fälle bei Strumen endgültig aus der weiteren Schwächung des dem Epithelwuchern sonst die Parallele

haltenden Bindegewebes erklären, zumal die Thymushypofunktion auch den durch den Geschwulstreiz bedingten Antrieb der Bindegewebsentfaltung zum Stillstand bringen kann. Thymusanreiz andererseits durch Reizstrahlung selbst bei schon in dem regressiven Stadium sich befindlicher Drüsen wirkt anreizend auf die Bindegewebsentfaltung zum Schutz gegen maßloses Epithelwuchern. Vielleicht fällt auch unter dieser Rubrik der Übergang des Ulcus- in das Ca-Ventrikuli. Prof. Strauß hat kürzlich wieder seine Ansicht der Ulcuse Entstehung als Diathese betont. Vielleicht ist diese Diathese eine Thymusschwäche und damit eine schlechte Bindegewebsregulierung. Die mangelhaft entwickelte Thymus kann nicht auf die Bindegewebswucherung als Heilungsvorgang vermehrten Einfluß üben; das sonst von der Submukosa bei dem für Magen spezifischen Ulcus rodens zum Verschuß aufwachsende Bindegewebe hält nicht Schritt mit der Epithelwucherung der Mukosa, wird von dieser überflügelt und so kommt es selbst und gerade bei Jugendlichen zur Ca-Entfaltung mit seinem foudroyanten Verlauf. (Bei den zwar seltenen Fällen jugendlicher Magencarcinome unter 30 Jahren findet sich leider in der Literatur keine Mitteilung über Anhaltspunkte hinsichtlich mangelhafter Thymusentwicklung.)

Und das gleiche gilt *ceteris paribus* für die Ca-Entwicklung überhaupt.

Schon die beobachtete Rückbildung der Tumormassen durch Strahlen muß auf den Gedanken bringen, daß sich hier mehr abspielt, als eine bloße Vernichtung von Tumorzellen, denn selbst nekrotische Tumorpartien bilden sich doch nicht stets zurück. Es müssen hier also große vitale Anreizvorgänge im Spiele sein, die natürlich bei der erstmaligen Bestrahlung der Tumormassen bei getöteten Tumortieren, wie es Keysser vorgenommen hat, nicht zur Geltung kommen können. Die Schlußfolgerung seiner wichtigen Versuchsreihen führt ihn aber zu der Erkenntnis, daß „den indirekt auf die Krebszelle wirksamen biologischen Faktoren, vielleicht nur den normalen Abwehr- und Schutzvorrichtungen des Organismus eine überragende Rolle zukommt, da die Strahlenwirkung nicht in einer direkten Geschwulstzellschädigung zu sehen ist. Die Folge daraus müßte aber voraussichtlich die Notwendigkeit ergeben, die Strahlenbehandlung der Geschwülste auf eine ganz andere Basis zu stellen“. Er bestätigt so meine schon lange und immer wieder betonte, durch Beobachtungen belegte Ansicht über den neuen Weg der Ca-Bekämpfung durch endokrine Drüsenreizstrahlung.¹⁾

1) Das genauere darüber s. neueste Bde. der Strahlentherapie.

Zusammenfassung.

I. Bei bestehendem Ca. bietet das geschwächte Bindegewebe die Möglichkeit des Weiterwachsens, weil es nicht widerstandsfähig ist. Das Bindegewebe in seiner Widerstandskraft zu stärken und in seiner Abwehr zu unterstützen, die auch gleichzeitig die Abwehrvorrichtungen des Körpers umfassen, ist der neue Weg der Zellfunktionserhöhung durch Strahlen, die ich hier vorschlage.

II. Die Definition dieser Reizstrahlen ist also ein Funktionserhöhungsreiz. Er hat mit dem alten Begriff der reizkleinen Dosen nichts zu tun. Die große Spannweite dieser von mir eingeführten Strahlenanwendungen läßt sich daraus erkennen, daß bei der Tb. mit seinem jugendlichen Bindegewebe geringe Dosen von 3—6 X in Frage kommen, während bei dem vollentwickelten Bindegewebe das Ca die angeblich ca-zellzerstörende Vernichtungsdosis gerade noch als Reizstrahlung wirksam ist.

III. Es gibt daher schon aus dieser Erkenntnis heraus keine sicheren Ca-Vernichtungsdosen, sie gibt es aber auch nicht aus dem Grunde, weil die Ca-Zellen gar nicht, auch relativ nicht strahlenelektiv sind (Beweis: meine Tierversuche und Keysser's Impftumorenversuche).

IV. Das gynäk. Ca nimmt eine besondere Stellung ein gegenüber den anderen, die ich einmal als chirurg. Ca bezeichnen will, und zwar weil Bindegewebe und endokrine Drüsen hier in besonders für Strahlen günstigen Verhältnissen sich vorfinden. Das endokrine Ovar mit seiner gewaltigen Beeinflussungsgröße, mit seiner engsten Relation zur Thyreoidea und indirekt Thymus — Nebenniere — wird selbst durch die sogenannten Ca-Vernichtungsdosen gerade noch angereizt, ebenso das dort befindliche, vollentwickelte Bindegewebe. Daher die beobachteten, bislang unerklärlich gebliebenen Erfolge beim gynäk. Ca im Gegensatz z. B. auch zum Mamma-Ca.

V. Es handelt sich also darum:

1. die Abwehr zu fördern durch endokrine Drüsenfunktionserhöhung,
2. die Bindegewebszellfunktion anzuregen und zu stärken,
 - a) durch direkte Bestrahlung,
 - b) auf dem Umwege über die Thymusreizbestrahlung,

weil Thymus und Bindegewebe durch meine experimentellen Nachweise in besonderen Relationen stehen. Das Bindegewebe hat also nicht nur eine benachbarte Stellung im endokrinen System, sondern ist nach meiner Ansicht zum endokrinen System direkt zugehörig.

VI. Als ein wichtiger Teil der Reizstrahlenanwendung gilt nach neuesten Beobachtungen diese Beeinflussung des Bindegewebes und seiner Zellen, dem, über seine Bedeutung als Stützgewebe — hinaus — durch seine Stellung als Schutz und Filter, als Mutterboden für alle Zellengewebe, als Träger der Blutgefäße, durch seine engsten Relationen zum Blut (auch entwicklungsgeschichtlich) eine bedeutende Stellung im endokrinen System, auch in Form immunisatorischer Zellfunktion zukommt.

Diese engen Beziehungen zu diesem System, bei denen seine Abhängigkeit von den verschiedenen Entwicklungsphasen der Thymus und Thyroidea auch experimentell ins Auge springt, zeigt sich bei verschiedenen konstitutionellen Erkrankungen, in Altersprozessen und bei Bestrahlungen.

Seine neue Bedeutung bei der Tbk.- und Ca-Bekämpfung liegt in einer erhöhten innensekretorischen Wirkung seiner Zellen (durch Strahlenreiz) auf das erkrankte Gewebe. Da nach den experimentellen Arbeiten von Keysser Ca-Zellen selbst durch höchste Dosen nicht dauernd vernichtet werden, liegt in dieser festgestellten durch Reizstrahlen erhöhten Zellfunktion der neue Weg der Ca-Bekämpfung.

Über atrioventrikuläre Automatie und sinuaurikuläre Leitungsstörung beim Menschen.

Von

Ernst Edens.

(Mit 30 Kurven.)

Während sich Leitungsstörungen zwischen Vorhof und Kammer recht häufig finden, sind Leitungsstörungen zwischen Sinus und Vorhof verhältnismäßig selten. Grundsätzlich bietet die Leitungsstörung hier wie dort dasselbe Bild (s. Fig. 1), obwohl die Anatomie der Leitungsbahn zwischen Sinus und Vorhof noch nicht geklärt und jedenfalls von der atrioventrikulären Verbindung verschieden ist. Klinisch bestehen aber doch wichtige Besonderheiten, die sich hauptsächlich in den Folgen der Störung ausdrücken. Die Betrachtung des Vagusdruckversuches wird uns so gleich nähere Auskunft darüber geben. Während der Vagusdruck bei atrioventrikulären Leitungsstörungen, wie bekannt, nicht selten eine bedrohliche Verlangsamung der Kammerschlagzahl herbeiführt, ist das bei sinuaurikulären Leitungsstörungen nicht so der Fall, weil sehr bald die mit recht hoher Automatie begabte Gegend des Atrioventrikularknotens in Tätigkeit tritt; so sehen wir in Fig. 2, wie der durch Vagusdruck erzeugte Herzstillstand durch eine atrioventrikuläre Systole abgebrochen wird. Die Kammerautomatie ist geringer, deshalb vergeht oft ein langer Zeitraum — 6 Sek. und mehr — bis sie bei einer Blockierung der vom Vorhof kommenden Reize rettend eingreift.

Was in dem soeben wiedergegebenen Beispiel von sinuaurikulärer Leitungsstörung bei der Vagusreizung eingetreten ist, findet sich bei etwas ausgesprochenen Leitungsstörungen zwischen Sinus und Vorhof als spontane Erscheinung: ein Atrioventrikulär-rhythmus.

Der atrioventrikuläre Rhythmus, die atrioventrikuläre Auto-

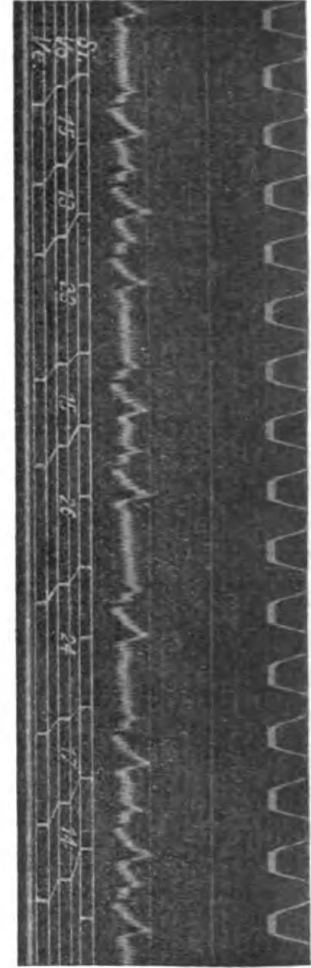


Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3.

matie ist im Tierversuch während der letzten Jahre wiederholt untersucht worden, dagegen wissen wir über die Klinik der atrioventrikulären Automatie noch sehr wenig. Zumal die wichtige Frage nach dem Einfluß unserer hauptsächlichsten Herzmittel auf die atrioventrikuläre Automatie ist noch nicht systematisch bearbeitet worden. Der Grund dafür liegt in der Seltenheit der Erkrankung. Es schien mir deshalb berechtigt, meine Beobachtungen an einigen einschlägigen Fällen mitzuteilen. Dabei werden an gegebener Stelle auch die Ergebnisse der Tierversuche und die spärlichen klinischen Angaben berücksichtigt werden.

1. Fall. 30jähriger Schuhmacher. Früher gesund. Im Juni 1915 zum Militärdienst eingezogen, im Oktober 1916 Naseneiterung, Rheumatismus im rechten Bein und linker Schulter, im Dezember 1916 zum erstenmal Herzbeschwerden, im Februar 1917 zum erstenmal unregelmäßige Herztätigkeit festgestellt, im Mai 1917 Bronchitis, damals Herztätigkeit immer noch unregelmäßig. von Oktober 1917 bis Februar 1918 als Schuhmacher beschäftigt, dann ins Lazarett. Beschwerden: Atemnot und Schwindelgefühl nach Anstrengung. Befund: Herz von normaler Form, Lage und Größe. L = 15, Mr = 5,4, Ml = 8,9. Über dem Herzen leises systolisches Geräusch, 2. Pulmonalton nicht verstärkt. Puls 52 bis 60, unregelmäßig; Zahl nach Gepäckmarsch und 1 Stunde später unverändert. Blutdruck 128:80 mm Hg nach Riva-Rocci. Wa negativ. Sonst kein krankhafter Organbefund.

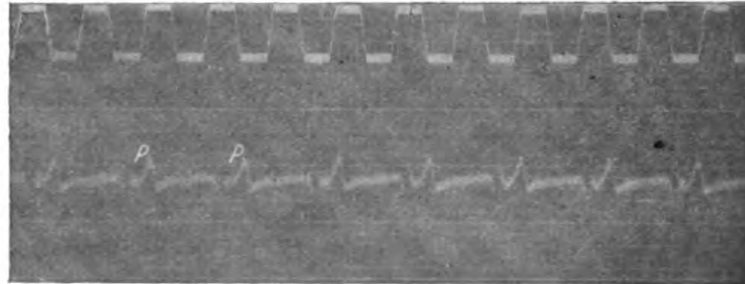
Im Elektrokardiogramm (Fig. 3) sieht man die Abstände der P-Zacken voneinander stetig zunehmen, d. h. die Überleitungsdauer wächst nicht nur absolut, sondern auch relativ, so, wie dies abweichend von der Wenckebach'schen Regel zuweilen vorkommt (Edens 1), bis endlich eine Vorhofskontraktion ganz ausfällt und nun die atrioventrikuläre Automatie einspringt (5, 6; 10, 11). Das P-R-Intervall ist verlängert, es beträgt 0,22". Nach Vagus- und Bulbusdruck nimmt der Ausfall von P-Zacken und entsprechend die Zahl atrioventrikulärer, oder ganz vorsichtig: automatischer Schläge von supraventrikulärer Form zu. P-Zacken sind in den automatischen Vorschwankungen nicht nachweisbar, wahrscheinlich, weil P und R zusammenfallen, d. h. die Kontraktionsreize vom mittleren Teil des Knotens ausgehen. Koffein war ohne nachweisbare Wirkung auf die Unregelmäßigkeit, ebenso Salizyl, das auf die Möglichkeit hin versucht wurde, es könne noch ein rheumatischer Prozeß im Herzen stecken.

Nach 1 mg Atropin. sulf. subkutan nimmt die Zahl der atrioventrikulären Schläge an Häufigkeit zu; während die Schlagzahl

1) Edens, Lehrbuch der Perkussion und Auskultation S. 433.

des automatischen Rhythmus gewöhnlich etwa 51 in der Minute beträgt, steigt sie nach 15' auf 69, nach 30' auf 80 und schließlich auf 84 Schläge. Zunächst sind gewissermaßen als Störenfriede noch einige Vorhofssystolen nachweisbar, die auch regelrecht auf die Kammer übergeleitet werden, so nach 15,30 und 45 Minuten. Nach 60 Minuten besteht jedoch ein ununterbrochener atrioventrikulärer Rhythmus von 84 Schlägen, der vom unteren Abschnitt des mittleren Knotenteiles ausgehen dürfte, da P als rudimentäre Zacke nach R zu sehen ist*) (Fig. 4). Durch Atropin ist also nicht, wie man hätte vermuten können, die Leitung zwischen Sinus und Vorhof so gefördert worden, daß ein regelmäßiger Sinusrhythmus eingetreten wäre, sondern die Steigerung der atrioventrikulären Automatie durch das Atropin überwiegt und macht diese Gegend zum endgültigen Schrittmacher der Herztätigkeit, mag es sich nun um eine unmittelbare Reizwirkung des Atropins auf die Reizbildung in der Atrioventrikulargegend oder um eine Ausschaltung der Vagushemmung auf diese Reizbildung oder um beides handeln.

Fig. 4.



Mitteilungen über das Auftreten von atrioventrikulären Systolen nach Atropin liegen vor von Belski,¹⁾ Petzetakis, Gallavardin und Dufour,²⁾ Wilson,³⁾ Hecht⁴⁾ und Riehl,⁵⁾ aber erst Eckl⁶⁾ hat gezeigt, daß es sich hierbei um eine ziemlich gewöhnliche Erscheinung handelt, er fand sie in 22 von 60 Fällen. Und zwar berichtet Eckl, daß der atrioventrikuläre Rhythmus nicht im Beginn der Atropinwirkung auftritt, wo die Sinusschlagzahl durch das Atropin noch verlangsamt ist, sondern zu einer Zeit, wo die Sinusschlagzahl ihre ursprüngliche

*) Zahn, Pflüger's Arch 1913, 511, Bd. S. 247.

1) Zeitschr. f. klin. Med. 1909, 67. Bd., 515.

2) Arch. d. mal. d. cœur 1914, VII, 1.

3) Arch. of int. med. 1915, VI, 989.

4) Wiener klin. Wochenschr. 1917, S. 165.

5) Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1919, XI, 257.

6) Wiener med. Wochenschr. 1919 Nr. 8.

Höhe schon wieder erreicht oder überschritten hat; das Atropin muß also unmittelbar die Reizbildung in der Atrioventrikulargegend fördern. Als Schluß aus der Arbeit Eckl's ergibt sich, daß atrioventrikuläre Systolen nach Atropin wohl eine gewisse Empfindlichkeit der atrioventrikulären Reizbildung für die Atropinwirkung voraussetzen, doch kann diese Empfindlichkeit angesichts der zahlreichen Fälle Eckl's nicht als eigentlich krankhaft bezeichnet werden. So müssen wir wohl auch den vorliegenden Fall einschätzen. Das in unserem Falle beobachtete Versagen der Atropinwirkung auf die sinuaurikuläre Leitung kann nicht als allgemeine Regel aufgefaßt werden, denn Eyster u. Ewans,¹⁾ sowie Lewine²⁾ berichten in einer ganzen Anzahl von Fällen über Wiederherstellung der gestörten Leitung zwischen Sinus und Vorhof durch Atropin.

Es wurde nun die Wirkung der Digitalis studiert. Nach 0,45 g in 1½ Tagen stellt sich als paradoxer Erfolg ein regelmäßiger P-R-Rhythmus ohne Änderung der ursprünglichen Schlagzahl von 60 ein; daß P-R-Intervall ist von 0,22 auf 0,23" gewachsen, die P-Zackenform unverändert; nachdem im ganzen 0,9 Digitalis und 30 Tropfen Tinct. Strophanti in 4½ Tagen gegeben waren, ist die Vorhofsschlagzahl, wo sie auf Grund etwas zahlreicher regelrecht übergeleiteter Reize beurteilt werden kann, von ursprünglich 60 auf 53 gefallen, es treten wieder atrioventrikuläre Schläge auf, deren Frequenz etwa 44 Schläge in der Minute beträgt. P-Zacken sind bei den automatischen Schlägen nicht sichtbar, also offenbar in den R-Zacken verborgen, der Sitz der Automatie mithin in den mittleren Knotenteil zu verlegen. Die Besserung der Leitung im Beginn ist wohl darauf zurückzuführen, das kleine Gaben reizend wirken, wo größere lähmen. Daß unter Digitalis eine vom oberen Knoten ausgehende hohe Automatie eingetreten wäre, kann auf Grund des langen P-R-Intervalls ausgeschlossen werden. Wichtiger ist die im Verlauf der Digitalisbehandlung eintretende Herabsetzung des atrioventrikulären Rhythmus von 51 auf 44 Schläge, da Brandenburg³⁾ nach mäßigen Digitalisgaben beim Frosch eine Steigerung der atrioventrikulären Reizbildung beschreibt. Unser Fall beweist demgegenüber, daß beim Menschen schon mäßige Dosen die Reizbildung dieser Gegend herabsetzen können, und steht in Einklang mit den Erfahrungen von Rothberger und Winterberg,⁴⁾ die fanden, daß am intakten, vom Zentralnervensystem isolierten

1) Arch. of int. med. 1915, XIV, S. 832.

2) Das. 1916, XVII, S. 153.

3) Arch. f. Anat. u. Phys. 1904, Supplem. S. 213.

4) Pfüger's Arch. 1913, 150. Bd., S. 239.

Hundeherzen die Reizbildungsfähigkeit des Tawara'schen Knotens durch Strophantin im Vergleiche zu den anderen anatomischen Zentren nur in untergeordneter Weise gehoben wird.

2. Fall. 40jähriger Mann. 1909 Rheumatismus, seit 1916 Herzbeschwerden, Anfälle von Bewußtlosigkeit, Schwindel, Herzangst. Herzgröße: L = 16,2; Mr = 5,3; Ml = 10,0; systolisches Geräusch an Spitze und Basis, zweiter Pulmonalton nicht deutlich verstärkt. Die Pulszahl schwankt zwischen 36—42, nach 2stündigem Gepäckmarsch mit 10 kg: Puls 44, nach 20 Minuten Ruhe 40. Der Blutdruck schwankte zwischen 155/70 bis 120/60 mm Hg nach Riva-Rocci. Wa negativ, auch sonst kein wesentlicher krankhafter Organbefund.

Der Kranke zeigte ein wechselndes Verhalten der Herz-tätigkeit. Zeitweilig sehen wir eine normale, regelmäßige, aber langsame Schlagfolge von 40 in der Minute, zeitweilig ist der Puls unregelmäßig, aus rascheren und langsameren Schlägen zusammengesetzt. Wie das Elektrokardiogramm (Fig. 5) lehrt, folgen dabei meist auf zwei regelrecht übergeleitete — das P-R-Intervall beträgt 0,15" — Schläge, deren Abstand im Mittel 1 sec. (also = 60 Schläge in der Minute) beträgt, eine längere Pause ohne Zeichen der Vorhofs- und Kammertätigkeit; dann setzen ein oder zwei automatische atrioventrikuläre Systolen ein mit einem durchschnittlichen Abstand von nicht ganz 2 Sec. (= 33 Schläge in der Minute). Gewöhnlich schließt sich aber schon an die erste atrioventrikuläre Systole eine Systole von linksseitigem ventrikulärem Typus; in der Nachschwankung der ersten Systole steckt dabei eine P-Zacke, die wegen ihres regelmäßigen Auftretens als Ausdruck einer atrioventrikulär ausgelösten Vorhofssystole anzusehen ist. Nach diesem Verhalten zu schließen, liegt offenbar eine Störung der sinuaurikulären Leitung vor, derart, daß zwar eine Frequenz von 40 ohne Ausfall von Vorhofssystolen bewältigt werden kann, daß aber sofort Ausfälle und nun auch automatische atrioventrikuläre Systolen auftreten, sobald die Frequenz steigt. Der Ursprung der atrioventrikulären Automatie muß im unteren Teil des Knotens liegen, da die ventrikuläre R-Zacke der Vorhofszacke P weit vorausgeht. Die scheinbare ventrikuläre Extrasystole ist durch die sehr spät fallende, atrioventrikulär erzeugte Vorhofssystole ausgelöst, denn sie tritt nur dann, aber dann auch regelmäßig auf, wenn die P-Zacke spät fällt; fällt diese früh, so bleibt die Zacke vom ventrikulären Typus aus. Das zeigt sich besonders deutlich bei dem gleich zu besprechenden Vagusdruckversuch. Die ventrikuläre Form der Zacke beruht offenbar darauf, daß durch den tiefen Sitz der atrioventrikulären Automatie

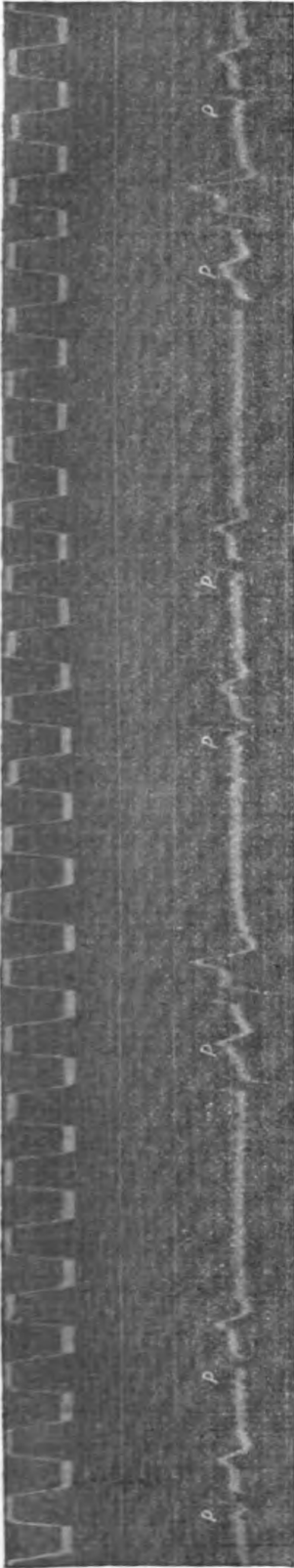


Fig. 5.



Fig. 6.



Fig. 7.

der rechte Reizleitungsschenkel stärker beansprucht wird als der linke und infolgedessen die linke Kammer vor der rechten in Erregung gerät. Winterberg,¹⁾ der die gleiche Erscheinung in einem Fall von Leitungsstörung sah, neigt zu derselben Auffassung. Auf Vagusdruck (Fig. 6) und zwar rechts mehr als links, nehmen die Ausfälle von Vorhofssystolen zu, was ausgegeglichen wird durch eine größere Zahl atrioventrikulärer Systolen. Auf Atropin reagiert unser Fall wie der vorhergehende, nach 60 Minuten herrscht reine atrioventrikuläre Automatie, deren Frequenz allerdings geringer ist als im ersten Fall, denn sie beträgt nur 55 Schläge; auch hier liegt der Ursprung der atrioventrikulären Schläge vorwiegend im unteren Teil des Knotens, denn meist geht R dem P voraus. Nur ausnahmsweise liegt P vor R, der Ursprungsreiz also im oberen Teil des Knotens.

Sehr interessant ist die Wirkung des Suprarenins (1 ccm einer 1‰ Lösung subkutan), denn es stellt nach 30 Minuten eine regelmäßige Vorhof-Kammer-Schlagfolge her. Die nächste, nach 45 Minuten aufgenommene Kurve (Fig. 7) zeigt aber, daß es sich wahrscheinlich nicht etwa um einen ordnungsmäßigen Sinusrhythmus, sondern um eine atrioventrikuläre Automatie handelt. Wir wissen aus dem Tierversuch, daß bei einer in dem oberen, sog. Coronarteil des Knotens sitzenden Automatie P in normalem oder fast normalem Abstand R vorausgehen kann (Zahn,²⁾ Meek u. Eyster³⁾; Lewis, White u. Meakins⁴⁾; Ganther⁵⁾; in solchem Falle zu entscheiden, ob der Vorhof vom Atrioventrikularknoten oder Sinus aus erregt wird, ist nur möglich, wenn die P-Zacke atrioventrikulären Ursprungs eine ungewöhnliche Form zeigt. Das ist im Tierversuch meist auch der Fall und Lewis⁶⁾ hat systematisch durch Reizung der verschiedenen Abschnitte des Vorhofs die diesen entsprechenden Formen der P-Zacke festzustellen versucht. Dabei ergaben sich freilich erhebliche Schwankungen, doch zeigten die vom Atrioventrikularknoten erzeugten Vorhofssystolen eine negative P-Zacke. Es finden sich aber auch positive Zacken (Williams u. James⁷⁾, Lewis, White u. Meakins⁴⁾) und

1) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1919, VIII, 1/2.

2) l. c.

3) Heart 1914, V.

4) Das.

5) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1919, 129. Bd., 3/4.

6) Mechanism of the heart beat.

7) Cit. nach Hoesslin.

v. Hoeßlin¹⁾ erwägt deshalb, ob es nicht beim Menschen atrioventrikuläre Rhythmen mit positiver P-Zacke geben könne. Auf Grund der genannten Fälle und Beobachtungen von Rothberger u. Winterberg²⁾, nach denen die positive oder negative Form nicht nur vom Ausgangspunkte der Erregung, sondern auch von dem Verhältnis der Aktionsströme des rechten und linken Vorhofs abhängt, muß die Möglichkeit zugestanden werden. Unser eigenes Material wird sogleich eine weitere Stütze für diese Annahme liefern. Betrachten wir daraufhin noch einmal Fig. 7. Die P-Zacken sind positiv, zeigen aber Schwankungen des Rhythmus, die sich weder durch Leitungsstörung noch durch Extrasystolen erklären lassen. Diese sonderbaren Schwankungen werden aber sofort verständlich, wenn man nicht nur die Abstände der P-Zacken voneinander, sondern auch die Abstände der P-Zacken von den R-Zacken berücksichtigt. Die P-Zacken folgen nämlich einander in um so längerem Abstand, je kürzer der P-R-Abstand ist und umgekehrt, ein Verhalten, das sich nur durch ein Wandern des Ursprungsreizes innerhalb des Knotens erklären läßt: die Schläge mit regelrechtem (0,14") P-R-Intervall stammen entsprechend den Ergebnissen des Tierversuchs aus dem oberen Knoten und haben eine höhere Schlagzahl, die Schläge mit verkürztem P-R-Intervall stammen aus dem mittleren Knoten und haben eine niedrigere Schlagzahl. Diese gesetzmäßig miteinander verbundenen Schwankungen des Vorhofs- und Kammerrhythmus und P-R-Intervalls zwingen zu der Annahme, daß die Vorhofssystolen atrioventrikulären Ursprungs sind, obwohl die Form der P-Zacken positiv ist.

Der Digitalisversuch ergab dasselbe Resultat wie im vorhergehenden Fall.

Nach 3 Tagen (Fig. 8), an denen je dreimal täglich 10 Tropfen Tinctura Strophanti gegeben wurden, finden wir einen regelmäßigen P-R-Rhythmus von 40 Schlägen mit einem normalen P-R-Intervall von 0,15" und normaler Form der P-Zacke. Zwei Tage später nach 0,35 g Digipan langsamer, nicht ganz regelmäßiger Puls zwischen 25 und 30 Schlägen (Fig. 9); das Bild beherrschen atrioventrikuläre Systolen vom unteren Knoten (R geht P voraus), doch werden auch atrioventrikuläre Systolen aus dem oberen Knoten beobachtet (P-R-Intervall verkürzt). Schließlich finden sich auch

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1920, 133, 5/6.

2) Pfüger's Arch. 135. Bd., 522.

Fig. 8.

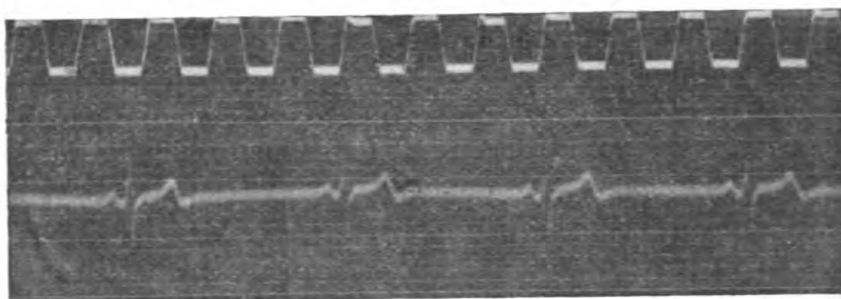


Fig. 9.

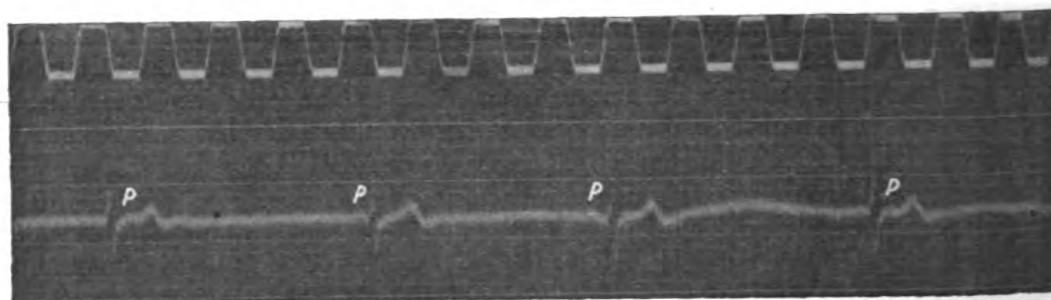


Fig. 10.

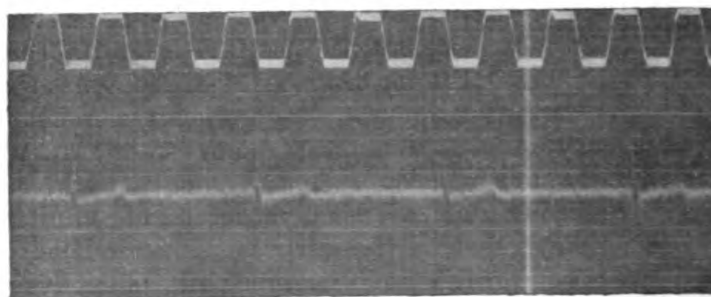
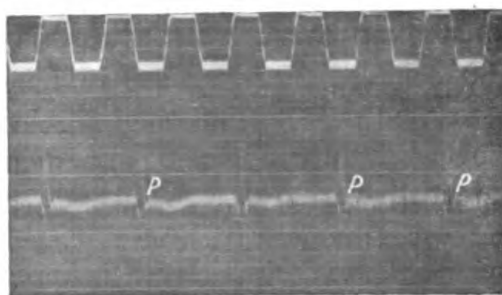


Fig 11.



Schläge mit normalem P-R-Intervall, jedoch ist die Form der P-Zacke etwas verwischt, so daß es sich hier wohl auch um atrioventrikuläre Schläge handelt.

Ob der P-R-Rhythmus im Beginn der Digitalisbehandlung vom Sinus oder oberen Knoten ausgeht, läßt sich nicht ganz sicher entscheiden. Der Vergleich mit dem vorhergehenden Falle zusammen mit der regelrechten Dauer des P-R-Intervalls und der regelrechten Form der P-Zacke spricht für einen Sinusrhythmus. Bemerkenswert ist wiederum die Verlangsamung des atrioventrikulären Rhythmus durch etwas größere Gaben des Mittels.

Der Fall, den ich jetzt folgen lassen will, bietet für die Beurteilung der atrioventrikulären Automatie besonders klare Verhältnisse, weil ein vollständiger dauernder Sinusvorhofsblock besteht.

3. Fall. 20jähriger Mann, hatte als Kind Scharlach, mit 12 Jahren Gelenkrheumatismus, seitdem Herzbeschwerden. Herz: Mr = 5 cm, Ml = 9 cm; systolisches Geräusch an der Basis, geringe Verstärkung des 2. Pulmonaltones. Puls 44, von mittlerer Füllung und Spannung, regelmäßig. Nach Gepäckmarsch Puls 88, $\frac{1}{4}$ Stunde später 64, $\frac{1}{2}$ Stunde später 56 in der Minute.

Das Elektrokardiogramm zeigt in der Ruhe eine regelmäßige Schlagzahl von 44—48 (Fig. 10). P-Zacken fehlen oder finden sich höchstens hier und da am Fuß des aufsteigenden Schenkels der R-Zacke angedeutet, der Ursprungsreiz geht also vom mittleren Teil des Atrioventrikularknotens aus. Vagusdruck rechts und links ist ohne deutlichen Einfluß auf die Schlagzahl und die Form des Elektrokardiogramms, dagegen tritt nach 5 Kniebeugen eine Beschleunigung auf 84 Schläge ein, wobei sich als regelmäßige Erscheinung eine rudimentäre P-Zacke nach R. bemerkbar macht (Fig. 11). Atropin (1 mg subkutan) steigert die Schlagzahl von 48 auf 70 Schläge, ohne aber sonst das ursprüngliche Bild des Elektrokardiogramms zu ändern.

Suprarenin (1 ccm einer 1 ‰ Lösung Suprar. hydrochl. subkutan) bewirkt wie Atropin eine Erhöhung der Frequenz und zwar bis auf 72, gleichzeitig stellt sich aber vor R regelmäßig eine P-Zacke mit negativer Form in Ableitung II und etwas kurzem Abstand (0,13") ein, der Sitz des Ursprungsreizes liegt also jetzt im Coronarteil des Knotens (Fig. 12). Hin und wieder wird die regelmäßige Schlagfolge durch Extrasystolen aus dem unteren Knoten gestört, bei denen die P-Zacke dem R folgt. Es ist bemerkenswert, daß die nun folgenden Schläge nicht sogleich wieder vom

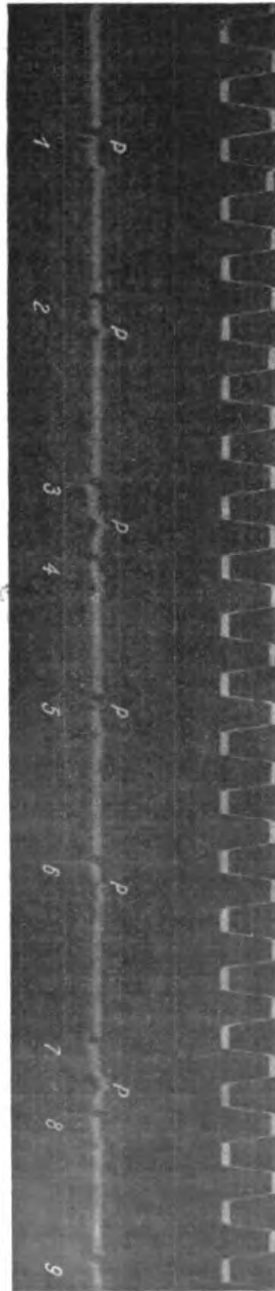


Fig. 13.

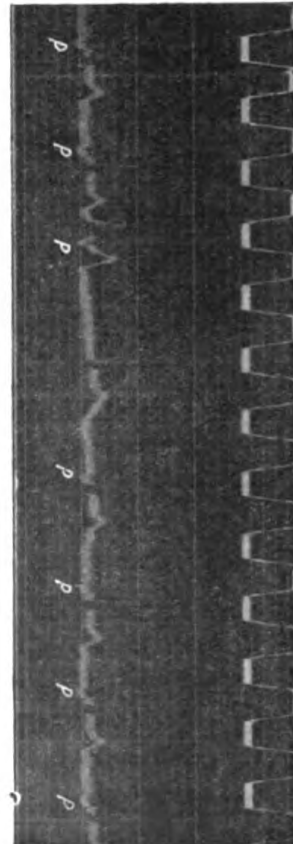
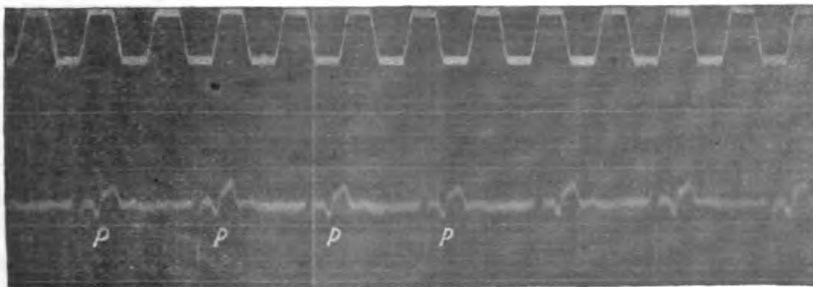


Fig. 12.

Coronarteil ausgehen, sondern schrittweise dorthin zurückwandern: der ersten Systole nach der Extrasystole geht überhaupt kein P voraus, und der nächsten ein P mit verkürztem Abstand. Die Intervalle der automatischen Schläge fallen um so länger aus, je weiter nach unten im Knoten die Reizbildung sitzt, wie wir das schon im vorhergehenden Fall kennen gelernt haben.

Besondere Aufmerksamkeit beansprucht der Digitalisversuch im vorliegenden Fall, weil er ein reines, durch keine Sinustätigkeit gestörtes Bild von der Wirkung des Mittels auf die Reizbildung in der Atrioventrikulargegend gibt. Da sehen wir nach 0,9 g Digitalis in $2\frac{1}{2}$ Tagen eine geringe Steigerung der Schlagzahl auf 52 ohne Änderungen der Form des Elektrokardiogramms. Aber schon nach 1,2 g Digitalis in drei Tagen tritt die uns jetzt schon bekannte Herabsetzung der Reizbildung ein, die Schlagzahl sinkt auf 40. Gleichzeitig tritt nach R eine P-Zacke auf, d. h. der Ursprungsreiz ist nach dem unteren Knoten verlegt (Fig. 13). Er sitzt hier aber nicht an einer festen Stelle, sondern wandert, wie die Änderungen in der Form der Vorschwankungen und der Wechsel in den Abständen der Kammerschläge beweisen. Hand in Hand verschiebt sich damit die Lage der P-Zacke. Sie rückt, wenn der Ursprungsreiz nach dem unteren Knochen zu wandert, weiter von der R-Zacke ab. Ob außerdem bei der Verlängerung des R-P-Intervalles eine Leitungsstörung durch die Digitalis mitpricht, muß unentschieden gelassen werden. Sehr interessant ist es nun zu beobachten, wie die späte Vorhofssystole ihrerseits wieder eine Kammersystole auslöst, sobald der Abstand der Vorhofssystole von der vorausgehenden Kammersystole groß genug geworden ist, d. h. sobald der von der Vorhofssystole ausgehende Reiz nicht mehr in die refraktäre Phase der Kammer fällt. Nachdem die Digitalis abgesetzt ist, verschwinden die Schwankungen des R-P-Intervalles, jedoch bleibt noch 12 Tage lang die Zackenfolge R-P bestehen (Fig. 14), und zwar finden wir in Ableitung I P positiv, in II u. III negativ. Am nächsten Tage fallen wie ursprünglich P und R wieder zusammen; die Reizbildung ist wieder in den mittleren Teil des Knotens gerutscht und begegnet hier offenbar keinen Leitungsschwierigkeiten mehr.

Fig. 14.



Ein überraschendes Ergebnis hatte der jetzt nochmals angestellte Suprareninversuch: außer einer geringen Steigerung der Schlagzahl nach 20 Minuten blieb jede der beim ersten Male beobachteten Wirkungen aus, offenbar, weil die Digitaliswirkung noch anhält. Ein interessanter Antagonismus zwischen der Wirkung der beiden Mittel auf die atrioventrikuläre Automatie.

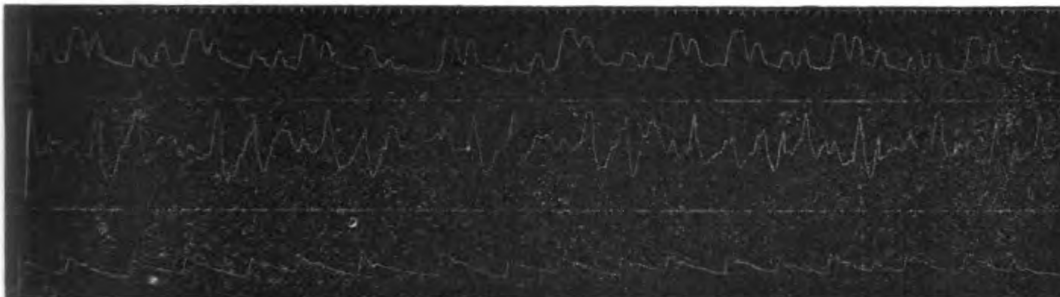
In der Literatur finde ich nur einen Fall, der einen weitergehenden Vergleich mit dem vorliegenden gestattet, den Fall von White. Bei einem 37jährigen Manne mit sonst gesundem Herzen und negativem Wassermann wurde eine Vorhofstachykardie von 92 Schlägen durch 2,4 g Digitalis in Vorhofflimmern, an dessen Stelle 10 Tage später eine atrioventrikuläre Automatie trat, umgewandelt. Die Schlagzahl des atrioventrikulären Rhythmus betrug 40—45; der Ursprungsreiz lag im unteren Knoten, denn die P-Zacke folgte der R-Zacke, und zwar betrug der R-P-Intervall 0,123—0,235 Sek. Anstrengung steigerte die atrioventrikuläre Schlagzahl auf 54—56 Schläge. Atmung führte zu respiratorischer Arrhythmie, Druck auf den rechten und linken Vagus zu längeren Pausen, eine Verlängerung des R-P-Intervalls (von 0,231 auf 0,332 Sek.) wurde aber nur durch rechtsseitigen Vagusdruck herbeigeführt. Digitalis blieb ohne Einfluß auf die Frequenz, doch trat schließlich Bigeminie auf, wobei auffallenderweise der 2. Schlag von genau der gleichen atrioventrikulären Form war wie der Hauptschlag und gleichzeitig die P-Zacke verschwand, d. h. der Ursprungsreiz in den mittleren Knoten rückte. Nach dem Absetzen der Digitalis erschien wieder eine P-Zacke nach der R-Zacke, jedoch mit einem stark verlängerten Intervall (bis zu 0,42 Sek.); später ging das Intervall auf 0,17 Sek. zurück. Atropin steigerte die Frequenz des atrioventrikulären Rhythmus bis auf 80. Dabei wurde eine Verlängerung des RP-Intervalles von 0,131 auf 0,162 Sek. beobachtet, während auf der anderen Seite das durch Digitalis verlängerte RP-Intervall durch Atropin von 0,378 auf 0,32 Sek. zurückgeführt wurde. Man sieht, die Befunde Whites weichen von unseren in mehreren Punkten ab, als da sind ursprünglicher Sitz der Reizbildung im unteren Knoten, deutliche Hemmung des atrioventrikulären Rhythmus durch Vagusdruck, Verlegung der Reizbildung durch größere Gaben Digitalis vom unteren in den mittleren Knoten. Da bei dem Kranken während einer kurzen Beobachtungszeit eine einfache Beschleunigung der Herztätigkeit in Vorhofflimmern und dann in atrioventrikuläre Automatie überging, so muß man wohl mit einem frischeren Krankheitsprozeß im Herzen rechnen, der das typische Verhalten des Atrioventrikulär-rhythmus verwischt.

Nach diesen ziemlich durchsichtigen Fällen können wir uns einem verwickelteren zuwenden.

4. Fall. 25jähriger Fischer, Landsturmmann. Als Kind Diphtherie, 1906 Lungenspitzenkatarrh, 1910 Gelenkrheumatismus mit $\frac{1}{2}$ jährigem Krankenlager. Seitdem Herzbeschwerden, die sich jedoch soweit besserten, daß der Kranke arbeiten und 1915 eingezogen, die Ausbildung ohne

wesentliche Beschwerden ertragen konnte. Oktober 1915 wieder Herzbeschwerden, Druck, Herzklopfen, Atemnot bei Anstrengungen. Februar 1916 Aufnahme ins Lazarett. Herz nach links vergrößert (Röntgenaufnahme), Herzstoß ein Querfinger außerhalb der Mammillarlinie; Herztöne rein, Puls unregelmäßig, zwischen 40 und 55, ziemlich zahlreiche frustrane Kontraktionen. Blutdruck etwa 110 mm Hg nach Riva-Rocci. Schilddrüse mäßig vergrößert. Wassermann negativ. Sonst kein erwähnenswerter Organbefund.

Fig. 15.



Der Deutung des Sphygmogramms (Fig. 15) stellten sich unüberwindliche Schwierigkeiten entgegen. Aber auch das Elektrokardiogramm (Fig. 16) bietet ein verwirrendes Bild. Es lichtet sich etwas, wenn man zunächst nur die Kammerzacken berücksichtigt. Da sieht man bestimmte Gruppen, die ihre Zusammensetzung, wie hier vorausgenommen sein mag, im ganzen Krankheitsverlauf soweit bewahren, daß sie als ausgeprägte Individuen angesehen werden dürfen. Am häufigsten sind die Gruppen mit 4 Kammerzacken, die Vierfüßer; ferner sehen wir noch Dreifüßer und Zweifüßer. Nur an einer Stelle schließen sich als Ausnahme an einen Vierfüßer zwei überzählige Schläge unmittelbar an (11—16). Innerhalb der Gruppen ist die verschiedene Form der Vorschwankungen bemerkenswert. In den Vierfüßern zum Beispiel sieht jede Kammerzacke anders aus: die erste Vorschwankung könnte ihrer Form nach einer normal ausgelösten Kammerystole entsprechen, die zweite fällt auf durch die tiefe S-Zacke, und hohe T-Zacke die, dritte ähnelt der ersten, doch ist ihre S-Zacke kleiner und die Höhe der R-Zacke größer, die vierte zeigt den Typus einer linksseitigen Extrasystole. Abweichungen kommen vor, wie man aus der Kurve sieht; vor allem die zweite Zacke kann durch eine weitere Vertiefung der S- und Erhöhung der T-Zacke (man vergleiche 6^a und 20 mit 30, 43, 56) ebenfalls Extrasystolenform annehmen. Bei den Zweifüßern hat die erste Kammerzacke meist



Fig. 16b.



Fig. 16a.

eine normale Form, die zweite nähert sich mehr oder weniger dem Bild einer linksseitigen Extrasystole. In den Dreifüßern der Kurve sieht wieder die erste Zacke wie eine normale R-Zacke aus, die beiden folgenden haben einmal apicalen Extrasystolentypus, das andere Mal fällt nur die zweite durch eine tiefe S- und hohe T-Zacke auf während die dritte der ersten Zacke ähnelt. Auf Feinheiten brauchen wir nicht einzugehen, da sie für die Auffassung des vorliegenden Krankheitsfalles keine wesentliche Bedeutung haben. Zur groben Charakterisierung genügen aber, wenigstens zunächst, die bis jetzt gemachten Feststellungen. Um das geschilderte merkwürdige Verhalten der Kammertätigkeit zu verstehen, müssen wir uns jetzt der Tätigkeit der Vorhöfe zuwenden. Betrachten wir zuerst die zweite Hälfte der Kurve und da wiederum die Hauptgruppen, die Vierfüßer. Da sehen wir, daß sie meist durch eine P-Zacke mit wechselndem, aber meist verkürztem Intervall eingeleitet werden (33, 42, 46); hin und wieder fehlt die P-Zacke (29), vermutlich, weil sie mit der R-Zacke zusammenfällt. Auf den ersten Blick scheint es darnach, als ob eine atrioventrikuläre Automatie vorliege deren Ursprungsreiz innerhalb des Knotens wandert, so, daß P bald vor R auftritt, bald gleichzeitig mit P. In dieser Annahme werden wir bestärkt, wenn wir im ersten Teil der Kurve eine Periode negativer P-Zacken entdecken (9—27). Bedenklich muß uns andererseits stimmen, daß zum mindesten ein Dreifüßer (50) und ein Zweifüßer (40) durch eine mit regelrechten Abstand (0,17 Sek.) vorausgehende P-Zacke eingeleitet werden: bei dem 53. Schläge finden wir sogar ein deutlich verlängertes PR-Intervall (0,23 Sek.). Verfolgen wir die Schlagfolge des Vorhofs noch genauer, so bemerken wir zu unserer Überraschung, daß die positiven P-Zacken einen ganz regelmäßigen, von der unregelmäßigen Kammertätigkeit unbeeinflussten Rhythmus innehalten, die Vorhöfe schlagen hier also unabhängig von den Kammern. Dagegen schlagen die Kammern nicht ganz unabhängig von den Vorhöfen, denn wir haben ja soeben gesehen, daß einigen Kammerschlägen eine P-Zacke in regelrechtem oder auch etwas verlängertem Abstand vorausgeht. Man könnte vielleicht einwenden, bei der ziemlich hohen Schlagzahl des atrioventrikulären Rhythmus und der Vorhofstätigkeit müßten gewissermaßen zufällig solche Stellen hin und wieder vorkommen; es finden sich aber auch sonst noch Anzeichen dafür, daß eine Überleitung von Vorhofsreizen stattfindet. Bei den Vierfüßern hat die dritte Zacke gesetzmäßig die Form einer normal übergeleiteten Systole, sollte die also nicht wirklich übergeleitet sein?

Bei dem 3., 27. und 44 Schlag ist nun tatsächlich in der Nachschwankung des zweiten Schlages eine deutliche P-Zacke festzustellen, an anderen Stellen spricht die Form der Nachschwankung sehr dafür, daß eine P-Zacke drinsteckt (48, 57, 61). Ist dem so, dann wären die Vierfüßer als zwei, durch einen übergeleiteten Vorhofsreiz aneinander geleimte Zweifüßer anzusehen und andererseits müßte bei den Zweifüßern nachweisbar sein, daß der nach dem zweiten Schlag fallende Vorhofsreiz nicht die Bedingungen zur Überleitung gefunden hat und deshalb der Ausbau zum Vierfüßer unterblieben ist. Tatsächlich ist bei 24, 41 und 54 der Abstand der P-Zacke von der vorausgehenden Vorschwankung so gering, daß der Vorhofsreiz offenbar noch in die refraktäre Phase gefallen ist. Als Grundform der Pulsunregelmäßigkeit unseres Falles ist danach eine atrioventrikuläre Bigeminie anzusehen (9, 10, 17, 18, 23, 24). Dreifüßer entstehen dann, wenn aus irgend einem Grunde einmal vom zweiten Bigeminus des Vierfüßers die letzte atrioventrikuläre Systole fehlt, dementsprechend bieten die drei Schläge der Dreifüßer (37, 38, 39, 63, 64, 65) dasselbe Bild wie die drei ersten Schläge der Vierfüßer. Nur ausnahmsweise kommt es zu einem Dreifüßer durch eine dem Zweifüßer angehängte automatische Systole (50, 51, 52.) Eine jede der Gruppen kann durch einen automatischen atrioventrikulären (1, 5, 9, 11, 17, 19, 22, 25, 29, 33 u. a.) oder durch einen vom Vorhof übergeleiteten Schlag (40, 50, 53) eingeleitet werden, dann aber führen die inneren Bedingungen zu einem Ausbau der Gruppe nach dem Grundsatz der Bigeminie. Diese Auffassung wird dadurch bestätigt, daß in den (übrigens seltenen) Perioden, wo der unabhängige Vorhofsrythmus aufgehoben ist und eine reine atrioventrikuläre Automatie herrscht (erster Teil der Kurve und die Gruppenbildung dieselbe ist wie in den Perioden des unabhängigen Vorhofsrythmusses; die Auffassung wird nicht dadurch erschüttert, daß die Form der Vorschwankungen innerhalb der Gruppen gewisse Schwankungen zeigt und zwar vor allem eine wechselnde Neigung der zweiten Bigeminusschläge zum Extrasystolentypus. Es wurde ja schon kurz darauf hingewiesen, daß besonders beim atrioventrikulären Rhythmus automatische Schläge aus dieser Gegend die Form einer ventrikulären Extrasystole darbieten können, weil Ursprungsreize, die im atrioventrikulären Reizleitungssystem entstehen, die Leitung eines zweiten in der Nachbarschaft gebildeten Reizes nach der einen oder anderen Kammer verschieden beeinflussen. In der erwähnten Arbeit Winterberg's findet sich ein so reiches Material

zu dieser Frage und eine so eingehende Erörterung der Verhältnisse, daß wir hier von einer näheren Begründung absehen dürfen. Uns genügt es zu wissen, daß die verschiedenen Formen der Vorschwankung in unserem Falle alle atrioventrikulären Ursprungs sein können, also die Einheitlichkeit des Bildes nicht stören. Zum Schluß ein Wort zur Unabhängigkeit des Vorhofsrythmus trotz erhaltener Reizleitung und trotz höherer Schlagzahl (die Auszählung der Kurve zur Zeit der unabhängigen Vorhofstätigkeit ergab $P = 80$ und $R = 112$ Schläge in der Minute) des Atrioventrikularrhythmus. Die rückläufige Reizleitung scheint eben weniger leicht gangbar zu sein als die rechtläufige, denn retrograd von Kammersystolen ausgelöste Vorhofssystolen sind überhaupt eine seltene Erscheinung. Die Unabhängigkeit der Vorhofsrythmusses in unserem Fall ist also nichts Auffallendes; sie ist aber auch nichts ganz Feststehendes, denn im ersten Teil sehen wir sie durch den Atrioventrikularrhythmus durchbrochen.

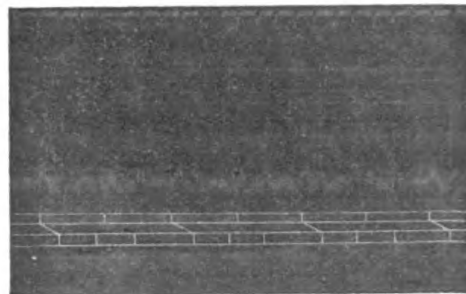
Vagus- und Bulbusdruck hatten keinen nachweisbaren Einfluß auf die Vorhofs- und Kammertätigkeit.

Atropinversuch. Unmittelbar vor der Einspritzung von 1 mg Atropin sulf. subkutan betrug die Vorhofsschlagzahl 82, die Gesamtzahl der Kammerzacken (überwiegend in Zwei- und Vierfüßergruppen angeordnet) 115, das Verhältnis der übergeleiteten Kammerschläge (= PR) zu den anatomischen Kammerschlägen (av R) 1: 2, 5. Wir wollen das künftig in der abgekürzten Form bringen: $P = 82$, $R = 115$, PR: av R = 1: 2,5.

20 Minuten nach der Einspritzung (Fig. 17) finden wir eine deutliche Vereinfachung des elektrokardiographischen Bildes, nur Dreifüßer, von denen der erste Schlag als übergeleitet, der zweite und dritte als automatisch anzusehen sind. Die Vorhofsschlagzahl ist auf 90 gestiegen regelmäßig.

Da auch atrioventrikulär ausgelöste Vorhofssystolen, wie wir gesehen haben, eine positive P-Zacke liefern können, so muß an die Möglichkeit gedacht werden, daß die erst und dritte Systole aus dem Coronarteil des Knotens stammen; die regelmäßige Schlagfolge des Vorhofs wäre dann durch die Regelmäßigkeit des Atrioventrikularrhythmus zu erklären. Gegen

Fig. 17.

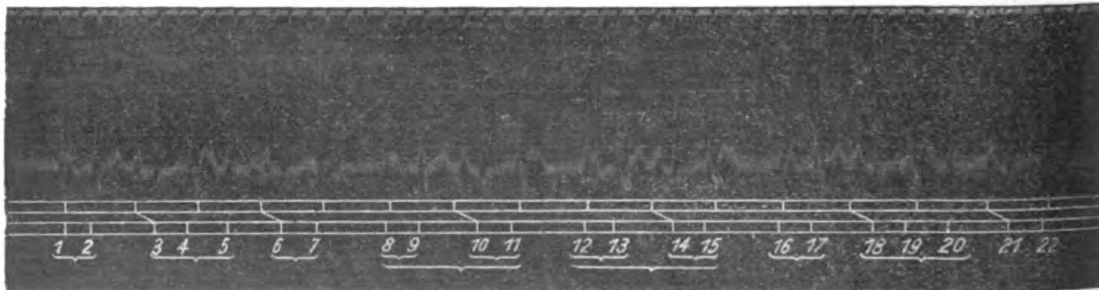


diese Annahme sprechen aber die verschiedene Form der ersten und dritten Vorschwankung und das lange PR—Intervall. $P = 90$, $R = 135$, $PR : av R = 1 : 2$.

Man sieht, die Steigerung des Sinusrhythmusses hat dazu geführt, daß die Gruppen der Kammerschläge durch eine regelrecht übergeleitete Systole eröffnet werden. Gleichzeitig ist aber auch die atrioventrikuläre Automatie erheblich gestiegen, so daß eine Überstimmung des Sinusrhythmusses durch den Atrioventricularrhythmus im weiteren Verlauf zu erwarten ist.

30 Minuten nach der Einspritzung (Fig. 18) hat sich diese Erwartung erfüllt. Zu Anfang finden sich noch einige (3, 4, 5 und 18, 19, 20) Dreifüßer — es ist gerade dieser Teil der Kurve wiedergegeben —, überwiegend treffen wir aber Zweifüßer, und zwar einmal solche, die mit einem automatischen Schlag (1, 2, 8, 9, 12, 13 u. a.), dann auch solche, die mit einer übergeleiteten Systole beginnen (6, 7, 10, 11, 14, 15). Im weiteren Teil der Kurve gibt es nur noch Zweifüßer, die sich aber immer zu Vierfüßern derart zusammenschließen, daß sich an einen automatischen ein übergeleiteter Zweifüßer anhängt (8, 9—10, 11; 12, 13—14, 15). $P = 93$, $R = 124$, $PR : av R = 1 : 3$.

Fig. 18.



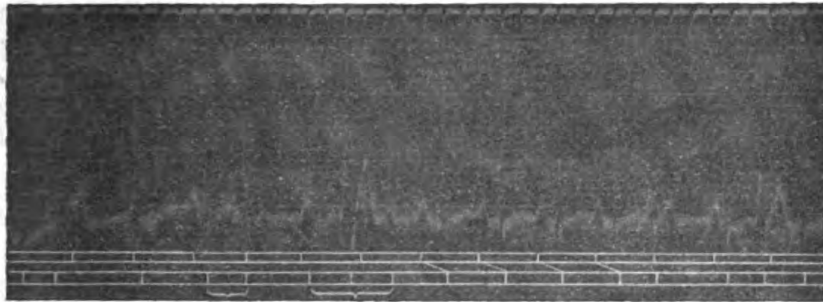
Während der nächsten halben Stunde — so lange wurde die Beobachtung fortgesetzt — tritt keine wesentliche Änderung ein, abgesehen von einem mäßigen Rückgang der Vorhofs- und Kammererschlagszahl: $P = 81$, $R = 108$.

Wir sehen also auch in diesem Falle eine Steigerung der atrioventrikulären Automatie, die nach 30 Minuten ihren Höhepunkt erreicht. Eine Verschiebung des Ursprungsreizes findet dabei nicht statt, denn die Form des Elektrokardiogramms bleibt unverändert.

Eine sehr eindrucksvolle Änderung der Herztätigkeit brachte der Suprareninversuch (0,7 ccm einer 1‰ Lösung von Suprarenin. hydrochl. subkutan).

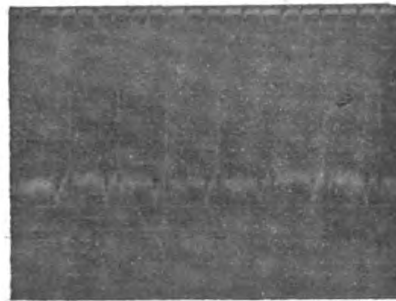
5 Minuten (Fig. 19) nach der Einspritzung sieht man schon ganze Reihen regelrecht übergeleiteter Schläge, während die automatischen Schläge fast den Eindruck von Störenfrieden machen und auch keine rechte Gelegenheit mehr zur Bildung der bekannten Gruppen finden. Die P-Zacken sind in allen drei Abteilungen positiv; obwohl das stillschweigend für alle Kurven gilt, wenn nichts anderes bemerkt ist, so sei es doch hier mit Rücksicht auf den weiteren Verlauf des Suprareninversuchs besonders hervorgehoben. Die günstige Suprareninwirkung ist wohl auf die Erhöhung der Sinusfrequenz zurückzuführen, denn wir finden $P = 93$; $R = 108$.

Fig. 19.



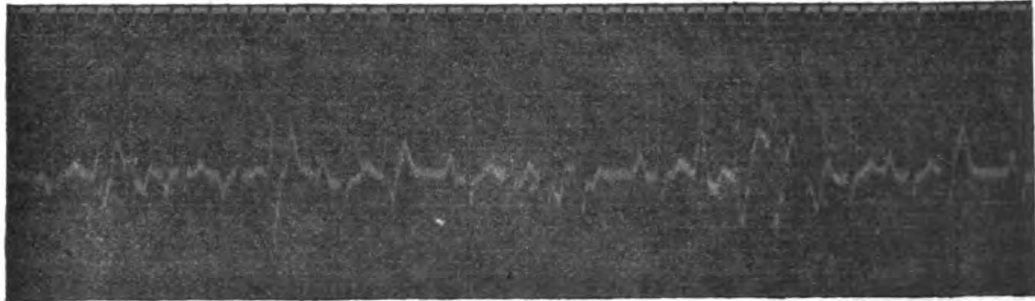
10 Minuten nach der Einspritzung ist die Herztätigkeit vollständig regelmäßig, die Schlagzahl 110 in der Minute (Fig. 20). Es war damit zum ersten Mal gelungen, die ungewöhnlich schwere Unregelmäßigkeit ganz zu beseitigen. Gewiß ein erfreuliches Ergebnis, wenn man bedenkt, wie ungünstig Störungen der Schlagfolge die Arbeitsleistung des Herzens beeinflussen (W e n k e b a c h). Und doch ist die Freude nicht rein, denn bei genauerem Zusehen bemerken wir, daß alle P-Zacken negativ sind, und zwar in allen drei Ableitungen. Wir haben also gar keinen Sinusrhythmus mehr wie vor 5 Minuten, sondern das Suprarenin hat jetzt den oberen Teil des Atrioventrikularknotens zum Schrittmacher des ganzen Herzens erhoben. Das legt die Befürchtung nahe, daß das Suprarenin möchte weiterhin, mit dem Steigen der in den Kreislauf gelangenden Menge, den soeben erzeugten günstigen Grad atrioventrikulärer Automatie selbst wieder zerstören.

Fig. 20.



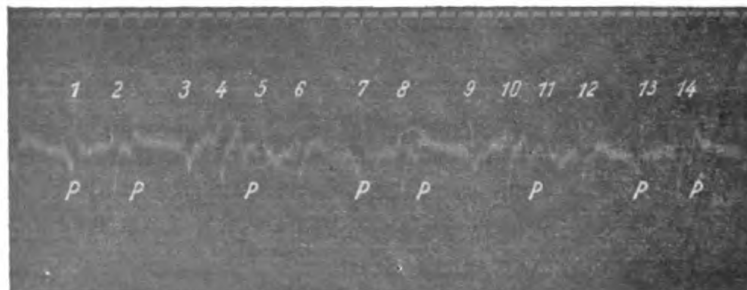
20 Minuten nach der Einspritzung ist die Befürchtung Tatsache geworden (Fig. 21). Positive und negative P-Zacken, überleitete Schläge und automatische Schläge, zum Teil überleiteten Schlägen ähnlich, zum größeren Teil von extrasystolischer Form, alles geht durcheinander, von den gewohnten Gruppen, Zwei-, Drei- und Vierfüßern, ist nichts mehr nachweisbar. R 125

Fig. 21.



30 Minuten nach der Einspritzung. Man sieht schon wieder überwiegend Zwei- und Vierfüßer (Fig. 22), zuweilen hängen sich aber noch an einen Zweifüßer zwei oder drei Schläge von ventrikulärem Typus und stören dadurch das gewohnte Bild. Der Abstand zwischen den beiden Zweifüßern der Vierfüßer ist kürzer als sonst, die Verbindung der beiden Zweifüßer wird wahrscheinlich hergestellt durch einen atrioventrikulär ausgelösten Vorhofsreiz, der dem 2. Schlag des ersten Zweifüßers angehört. Dafür spricht wenigstens, daß bei einzelstehenden Zweifüßern der 2. Zacke eine P-Zacke angeschlossen ist (2, 8, 14); die 2. Zacke geht hier also vom untern Knoten aus. Die P-Zacken sind durchweg negativ. R = 115.

Fig. 22.



40 Minuten nach der Einspritzung. Nur Zwei- und Vierfüßer, die Vierfüßer alle durch atrioventrikuläre Schläge eingeleitet. P

ist wieder positiv, doch scheinen hin und wieder Vorhofssystolen auszufallen, die Schlagzahl ist deshalb nicht sicher bestimmbar. $R = 115$.

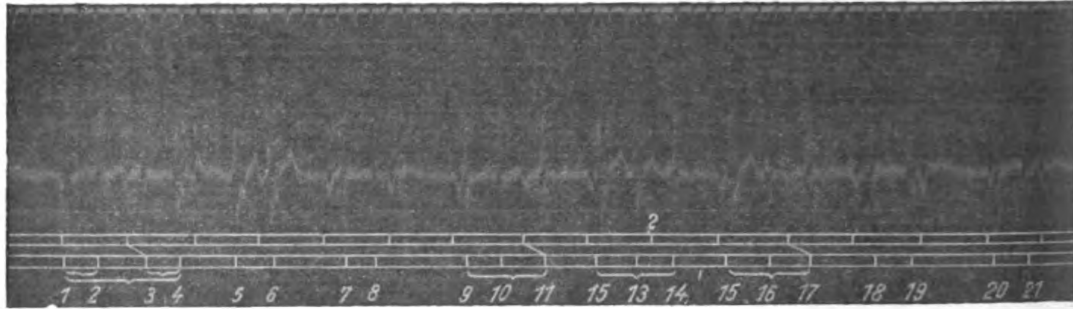
60 Minuten nach der Einspritzung. $P = 87$, $R = 116$, PR: av $R = 1 : 3$. So gut wie nur Vierfüßer. P positiv, P-Rhythmus regelmäßig.

Beachtenswert an diesem Suprareninversuch ist die Reihenfolge der durch das Mittel beeinflussten Regionen: Sinus, oberer Atrioventrikularknoten, unterer Atrioventrikularknoten; die Reihenfolge ist ein Gradmesser für die Empfindlichkeit der betreffenden Zentren gegenüber kleinen Gaben, wie sie im Beginn des Versuchs zur Wirkung gelangen. Sobald aber größere Mengen resorbiert sind, wird das Bild ziemlich auf den Kopf gestellt; die Ursprungsreize aus dem unteren Knoten (Systolen von ventrikulärer Form mit folgender P-Zacke) treten stärker in den Vordergrund und der Sinusrhythmus geht unter. Die Sache liegt wohl so, daß die empfindlichen Regionen zuerst gereizt aber auch zuerst überreizt werden; die empfindlichsten Regionen haben also die geringste Widerstandsfähigkeit, so daß auf der Höhe der Wirkung die am wenigsten empfindlichen unter den gereizten Teilen das Bild beherrschen. Nun wird es im Tierversuch meist ohne zu große Schwierigkeiten gelingen, feste Beziehungen zwischen Gabe und Wirkung nachzuweisen. Bei kranken Menschen dürfen wir aber nur von Fall zu Fall urteilen, da hier die Wirkung nicht nur durch die physiologische Einstellung der Erfolgsorgane, sondern auch, und zuweilen wohl maßgebend, durch deren krankhafte Veränderungen bestimmt wird. Es ist also nicht zu erwarten, daß die in unseren Fällen beobachtete Suprareninwirkung bei anderen kranken Herzen immer ebenso ausfallen wird. Wir müssen vielmehr auf Unterschiede gefaßt sein. Solche Unterschiede werden natürlich auf der einen Seite die Sicherheit unserer Behandlung stören, auf der anderen Seite aber Aufschluß über Sitz, Ausbreitung und Schwere der Erkrankung vermitteln und dadurch diagnostisch wertvoll sein.

Digitalisversuch. Der Kranke erhielt zunächst 5 Tage lang 3mal täglich 0,05 g Digitalispulver. Zu Beginn des Versuches war $P = 81$, $R = 108$; im übrigen die gewohnten Zwei- und Vierfüßer. Am dritten Tage begegnen wir hin und wieder Gruppen (Fig. 23), die durch einen automatischen Schlag vom ventrikulären Extrasystolentypus eingeleitet werden; eine Erscheinung, die sonst nicht zu beobachten war und wohl auf eine

Steigerung der Reizbildung im unteren Knoten zurückgeführt werden muß. Ferner sind alle P-Zacken negativ geworden, aber auffallenderweise folgt der Rhythmus dieser negativen P-Zacken nicht dem Rhythmus der atrioventrikulären Kammerschläge, sondern ist völlig regelmäßig, d. h. unabhängig von der Kammertätigkeit.

Fig. 23.



Die negative Form der P-Zacken beweist, daß kein Sinusrhythmus vorliegt, und da auch vom Vorhof, soweit wir wissen, die Teile, wo kein spezifisches Gewebe ist, als Bildungsstätte eines regelmäßigen Kontraktionsreizes der vorliegenden Frequenz (81) nicht in Betracht kommen (Meek u. Eyster l. c.), so muß die Vorhofstätigkeit vom Atrioventrikularknoten ausgehen. Wir haben es also mit einer Dissoziation innerhalb des Knotens zu tun, der Art, daß die vom oberen Teil regierte Vorhofstätigkeit unabhängig von der Kammertätigkeit ist, während umgekehrt Vorhofsreize, die nicht in die refraktäre Phase der Kammerschläge fallen, regelrecht übergeleitet werden. $P = 81$, $R = 102$. Daß es sich aber um keinen ganz fest verankerten Zustand handelt, zeigt die Aufnahme vom 5. Tage, wo ein Teil der P-Zacken positiv gefunden wird; im übrigen Zwei- und Vierfüßer. In den folgenden Tagen, nachdem die Digitalis schon abgesetzt war, gewinnt der Coronarteil des Knotens allein die Führung und, da gleichzeitig die Automatie der weiter unten liegenden Knotenteile zurückgeht, auch die Führung der Kammern. Mit der einheitlichen Führung erfolgt auch (am 11. Tage) eine einheitlichere Gestaltung des Pulsbildes, es gibt nur Dreifüßer, deren erstem und drittem Schlag eine negative P-Zacke vorangeht, während der Mittelschlag nach seiner Form ein atrioventrikulärer Schlag aus einem tieferen Teile des Knotens ist: $P = 74$, $R = 111$ (Fig. 24). Damit haben wir die auffallende Tatsache, daß durch die Digitalis dieselbe Gruppenbildung geschaffen worden ist, die wir schon beim Atropin (20 Mi-

nuten nach der Einspritzung) kennen gelernt haben. Die Ähnlichkeit ist aber nur äußerlich, wie sich zeigt, wenn wir die Schlagzahlen und den Sitz der Kontraktionsreize berücksichtigen. Beim Atropin ein hoher Sinusrhythmus und hoher Atrioventrikularrhythmus, $P = 90$, $R = 135$, $PR: av R = 1:2$. Bei der Digitalis ist der Sinusrhythmus erloschen, dafür ein Coronarrhythmus von 74 eingetreten, der nur durch die Tätigkeit des unteren Knotens zu einem Gesamtrhythmus der Kammer von 111 Schlägen gehoben wird.

Fig. 24.

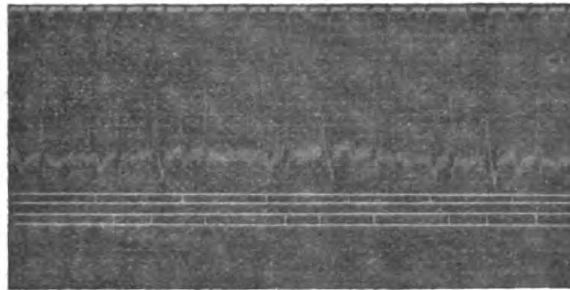
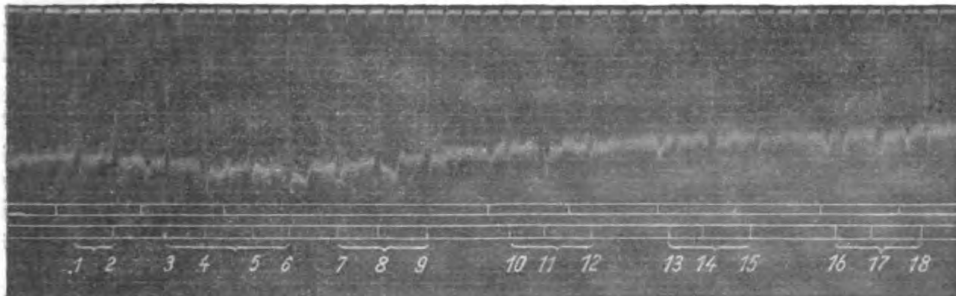


Fig. 25.



Aber die Herrschaft des Coronarteils des Knotens ist nur ein Zwischenspiel, am 15. Tage (Fig. 25) sehen wir schon wieder einen Teil der P-Zacken positiv (vor 1, 5, 12, 15; wer an den beiden letzten Zacken zweifelt, vergleiche damit die entsprechende Zacke vor 18). Der Vorhofsrythmus läßt sich aber nicht ganz sicher feststellen, da viele P-Zacken in den Vor- und Nachschwankungen untergehen; immerhin kann die Schlagzahl des Coronarrhythmus an geeigneten Stellen bestimmt werden, sie ist gesunken und beträgt 67 Schläge in der Minute. Am 20. Tage sind alle negativen P-Zacken endgültig verschwunden und es herrschen wieder die alten Zwei- und Vierfüßer.

Die Digitalis hat also in unserem Fall zunächst die Automatie des unteren Knotens gesteigert, ferner durch Hemmung des Sinusrhythmus und wohl auch unmittelbare Reizung des oberen Knotens einen Coronarrhythmus entstehen lassen. Im Anfang erfaßt dieser nur die Vorhofstätigkeit, die Tätigkeit der tiefer gelegenen Teile des Knotens läuft daneben selbständig weiter: Dissoziation der Reizbildung innerhalb des Knotens. Im weiteren Verlauf, nachdem das Mittel schon abgesetzt ist, übernimmt der Koronarrhythmus die Führung von Vorhof und Kammer, der untere Knoten macht sich nur noch durch interpolierte Systolen bemerkbar. Schließlich allmähliche Rückkehr zum ursprünglichen Bilde.

Zum Schluß wurde ein Versuch gemacht durch Mittel, die allgemein und auf das Herz beruhigend wirken, eine Besserung herbeizuführen. Dabei wurde in Betracht gezogen, daß wegen der früher erwähnten Vergrößerung der Schilddrüse ein gewisser Grad von Hyperthyreose bestehen könne; eine etwas gesteigerte allgemeine Erregbarkeit, Labilität der Vasomotoren, leichte Neigung zu Schweißen sprachen in demselben Sinne. Kurze Versuche mit Chinin und Bromural, mit Aspirin, das ja zuweilen bei solchen Zuständen günstig wirkt, länger dauernde Anwendung von Antithyreoidin waren ohne sichtbaren Erfolg geblieben. Jetzt wurde noch einmal alles zusammengefaßt und dem Kranken dauernd 3 mal täglich 1 Pulver von folgender Zusammensetzung gegeben: Chinin sulfur. 0,1, Bromural 0,3, Morphin. hydrochl. 0,01. Dazu 2 mal tägl. 0,05 Antithyreoidin. Die Kur wurde eingeleitet durch eine fünftägige Bettruhe mit Herzeisblase. Am 4. Tage der Kur und Bettruhe finden wir Zwei- und Vierfüßer, wie sonst, nur sind alle P-Zacken negativ; dabei ist der Vorhofsrythmus regelmäßig. Wir haben also eine Dissoziation innerhalb des Knotens. Die Vorhofstätigkeit wird vom Coronarteil aus geleistet, die Kammerschläge von einem tieferen Teil des Knotens aus. Fällt eine Vorhofssystole nach einem Kammerschlag aber nicht mehr in dessen refraktäre Phase, so wird der Vorhofsreiz übergeleitet (Fig. 26; 5, 9) und dadurch ein Paar von Zweifüßern, ein Vierfüßer, gebildet.

Am 5. Tage der Kur und letzten Tage der Bettruhe hat sich eine bemerkenswerte Änderung eingestellt (Fig. 27). Es gibt nur noch Vierfüßer, die ihre Entstehung aus Zweifüßern dadurch besonders deutlich verraten, daß die Kuppelung sehr viel länger als sonst ist. Der Vorhof schlägt ganz regelmäßig, doch folgt gesetzmäßig auf zwei negative P-Zacken eine positive. Es muß zuge-

geben werden, daß die Negativität nicht so ausgesprochen ist, wie in früheren Kurven, doch läßt ein Vergleich mit den anderen Ableitungen — auf eine Wiedergabe mußte verzichtet werden, um die Arbeit nicht noch mehr mit Abbildungen zu belasten — keinen Zweifel an der negativen Komponente. Wahrscheinlich handelt es sich um eine gleichzeitige Erregung des Vorhofs vom Sinus und Knoten aus, wie Ganter l. c. dies im Tierversuch beobachtet hat. $P = 78$, $R = 104$, $PR = av R = 1:3$.

Fig. 26.

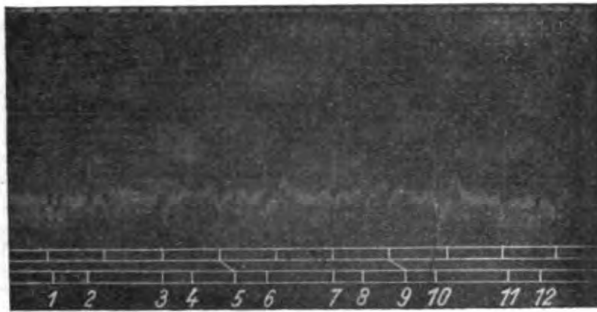
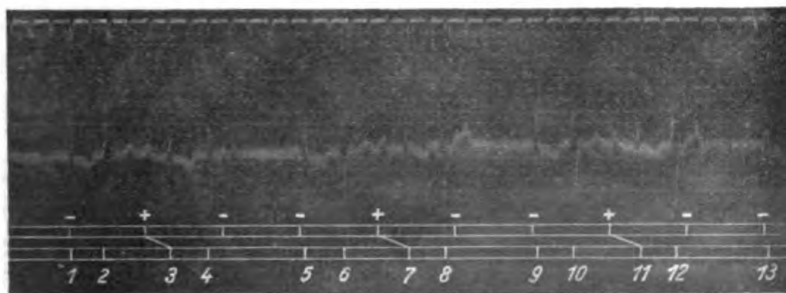


Fig. 27.



Am 7. Tage ist die Vorhofsschlagzahl noch weiter gefallen, sie beträgt jetzt 70. Damit ist aber eine wenig glückliche Phasenverschiebung zwischen Vorhofs- und Kammerrhythmus eingetreten (Fig. 28). Während in der vorhergehenden Kurve von drei Vorhofssystolen zwei in die refraktäre Phase der Kammer fielen und nur eine übergeleitet wurde, wird jetzt jeder Vorhofsreiz übergeleitet. Da wir zu Beginn dieser Untersuchung schon gefunden haben, daß die Grundform der Unregelmäßigkeit eine Bigeminie ist, so wundert es uns nicht, wenn nun jeder Vorhofsreiz von zwei Kammersystolen gefolgt ist. $P = 70$, $R = 140$, $PR: av R = 1:1$. Also trotz Herabsetzung der Reizbildung eine erhebliche Zunahme der Kammerschlagzahl. Das ist ein Widerspruch, von dem man annehmen sollte, er könne auf die Dauer nicht bestehen bleiben. •

Fig. 28.

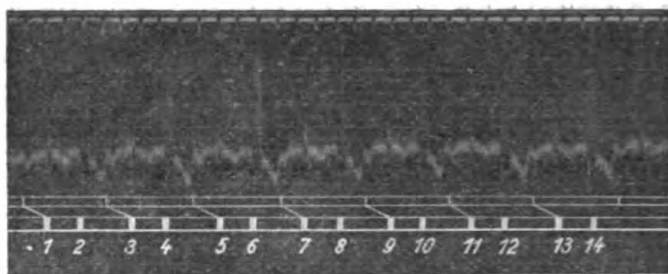
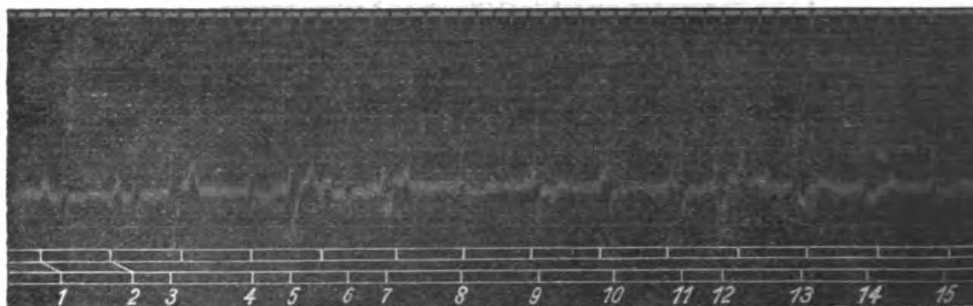


Fig. 29.



Die Aufnahme am nächsten, 8. Tage bestätigt diese Vermutung (Fig. 29). Das Herz gibt zeitweilig seine bisher so zähe festgehaltene Neigung zur Bigeminie auf und es bildet sich ein einfacher Atrioventrikularrhythmus aus, dessen Schlagzahl etwas niedriger als die des Vorhofs ist. Überholt der Vorhof die Kammer, so sehen wir dementsprechend übergeleitete Kammerschläge (1, 2). Hin und wieder fällt ein Bigeminus dazwischen und stört die gesetzmäßige Interferenz zwischen Vorhofs- und Kammerrhythmus.

In den nächsten Tagen kommt aber die Bigeminie wieder zum Durchbruch und bleibt von nun an dauernd bestehen (Fig. 30). Die P-Zacken sind negativ und stehen in festem Verhältnis zu den Kammerzacken; es handelt sich also nicht mehr wie früher um einen unabhängigen Vorhofsrythmus, sondern um eine einheitliche atrioventrikuläre Bigeminie. Der Ursprungsreiz des ersten Schrages liegt wohl an der Grenze zwischen oberem und mittlerem Knoten, denn die P-Zacke geht der R-Zacke um eine ganz geringe Zeitspanne voraus, zu Zeiten

Fig. 30.



fällt auch P mit R zusammen. Der zweite Schlag entspringt aus dem unteren Knoten, denn P folgt der R-Zacke. Auch als der Kranke eine Woche das Lazarett verläßt und in dieser Zeit ohne Behandlung bleibt, ändert sich das Bild nicht. Vagusdruck und Atmung waren ohne Einfluß auf die Bigeminie und ihre Frequenz.

Wir dürfen also wohl annehmen, daß es jetzt gelungen ist, die starke, anfangs geradezu verwirrende Unregelmäßigkeit der Herztätigkeit auf die einfachste Form zurückzuführen, die in diesem Fall zu erreichen war: eine atrioventrikuläre Bigeminie.

Das gibt uns Veranlassung, zum Schluß darauf hinzuweisen, daß die Automatien der sekundären und tertiären motorischen Zentren des Herzens eine Neigung zum Zwillings Schlag haben. So finde ich unter meinen Fällen eine junge, sonst herzgesunde Frau, bei der nach Anstrengungen Anfälle von atrioventrikulärer Bigeminie auftraten, einen 21 Jahre alten Mann mit Mitralinsuffizienz und atrioventrikulärer Bigeminie, einen 60jährigen Mann mit Arteriosklerose, atrioventrikulärem Block und ventrikulärer Bigeminie u. a. mehr. Wenckebach spricht über diese Frage ausführlich in einer seiner früheren Arbeiten¹⁾ und auch Nicolai und Plesch²⁾ berichten über einen einschlägigen Fall.

Zusammenfassung.

Bei sinuaurikulären Leitungsstörungen werden längere Kammerstillstände durch die hohe Automatie des Atrioventrikularknotens verhindert.

Bei sinuaurikulären Leitungsstörungen kann ebenso wie bei atrioventrikulären Leitungsstörungen die Überleitungsdauer nicht nur absolut, sondern auch relativ von Schlag zu Schlag wachsen.

Vorschwankungen vom Typus ventrikulärer Extrasystolen können atrioventrikulären Ursprungs sein.

Die Schlagzahl der atrioventrikulären Automatie nimmt vom oberen nach dem unteren Knoten zu ab.

Vorhofssystolen atrioventrikulären Ursprungs können eine positive P-Zacke zeigen.

Die P-Zacke atrioventrikulärer Vorhofssystolen kann in Ableitung I positiv, in Ableitung II und III negativ sein.

Es kann, trotz ungestörter Reizleitung zwischen Vorhof und

1) Beiträge zur Kenntnis der menschlichen Herztätigkeit. I. Arch. f. Anat. u. Physiologie 1918.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr. 51.

Kammer, neben einer atrioventrikulär erzeugten Kammertätigkeit ein unabhängiger Vorhofsrythmus bestehen.

Vagus- und Bulbusdruck hatten in unseren Fällen keinen nachweisbaren Einfluß auf die atrioventrikuläre Automatie; körperliche Bewegung steigerte in einem Fall die atrioventrikuläre Schlagzahl.

Atropin steigert die atrioventrikuläre Automatie in allen Abschnitten des Knotens.

Digitalis steigert nur in kleinen Dosen und dann auch nur in geringem Maße die Schlagzahl bei atrioventrikulärer Automatie, schon mäßige Dosen können die Schlagzahl herabsetzen.

Digitalis begünstigt besonders die Automatie des unteren Atrioventrikularknotens.

- Unter Digitalis kann es zu einer Dissoziation zwischen der Tätigkeit des oberen und mittleren oder unteren Knotens kommen.

Suprarenin steigert die Entstehung von Ursprungsreizen im Sinus sowie im oberen, mittleren und unteren Abschnitt des automatisch schlagenden Knotens. Die Empfindlichkeit der genannten Regionen gegen Suprarenin scheint in der angegebenen Reihenfolge zu sinken, die Widerstandsfähigkeit zu steigen.

Eine seltene Form der Anämie.¹⁾

Von

Dr. W. Knoll, Chefarzt der bündner Heilstätte Arosa.

(Mit 1 Tafel).

Der im folgenden beschriebene Krankheitsfall scheint mir dazu zu berechtigen, etwas genauer analysiert zu werden, einmal, weil der dabei erhobene Befund dunkelblau verfärbter, durch die Haut durchscheinender Inguinaldrüsen bisher beim Lebenden nicht beschrieben ist, und ferner, weil sich im strömenden Blut mehr weniger spindelförmige Zellen fanden, die sowohl morphologisch als in ihrem Zusammenhang mit anderen Elementen desselben Blutes interessante Ausblicke bieten.

Krankengeschichte. Anamnese: H. H., Knabe, 9 Jahre alt. Geringe Tbk.-Belastung. Der einzige ältere Bruder sehr blaß und mager. Patient hatte im ersten Lebensjahr eine schwere Darmerkrankung, war von jeher zart und blaß, Rachitis nie nachweisbar. Januar 1920 Tonsillotomie zur Beseitigung häufiger Nasenkatarrhe, Mittelohrentzündung und behinderter Nasenatmung. Gegen die schon 1919 bestehende Anämie werden alle möglichen Mittel ohne Erfolg versucht. Ein Aufenthalt auf der Lenzer Heide wird durch eine Masernerkrankung unterbrochen. Seit her rapide Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Zunahme der Anämie. Anfang November fieberhafte Bronchitis, seit 10. November hohe Temperaturen, Kopfschmerz, Puls 120 in der Ruhe, Röntgen Hilusdrüsen und strangförmige Schatten nach dem rechten Unterlappen, Herz nach links etwas vergrößert, bis vor kurzem kein Geräusch, Milz von jeher unter dem Rippenbogen zu fühlen, seit 1 Woche als druckempfindlicher Milztumor drei Querfinger vor Rippenbogen. Leberdämpfung rechts etwas verbreitert, fühlbare Lymphdrüsen als druckempfindlich. Im Stuhl keine okkulte Blutung, Urin frei. Pirquet negativ. Für den schweren Allgemeinzustand auffallend frisch und geistig lebhaft. Blutstatus: Anfang November 1920 Rote 2 500 000, Kernhaltige 5 900.

Status am 21. November 1920 in Arosa: wie oben, daneben paravert. Dämpfung h. r., darüber rauhes Atmen. Über r. Unterlappen abge-

1) Nach einem Vortrag vor dem Ärzteverein Arosa vom 4. Januar 1921.

schwächt, rauh ohne Rhi. und Reiben. Systol. Geräusch über Spitze und Basis ohne verst. II. Pulmonalton. Puls 144, regulär, leicht unterdrückbar. Milztumor wie oben, Leber mit scharfem Rand ein Querfinger unter Rippenbogen. Lymphdrüsen: eine bohngroße Cervicale, ferner bds. mehrere bis bohngroße verschiebliche Inguinaldrüsen, derb, etwas druckempfindlich. Nervensystem: Ataxie beim Gehen, Romberg, Patellarreflexe eher schwach, aber ausgeprägter Fußklonus, bds. Babinski. Occipitalneuralgie. Nystagmus.

Blutstatus vom 21. November: Rote 940 000, Kernhaltige 9975 nach Hayem-Sahli, darunter 29,2% Erythroblasten, z. T. große Makroblasten, z. T. Normoblasten mit gut erhaltenen und pyknotischen Kernen, zahlreiche Mitosen. Das Protoplasma der Ebl. z. T. ganz basisch, nach Giemsa rein blau, z. T. polychromatisch. Nur wenige Ebl. mit normaler Färbung des Protoplasmas. Anisocytose leichten Grades. Größe der R. selten unter 5 μ , nie über 8 μ , gleichmäßig etwas blaß tingiert, ab und zu auch polychromatisch. — Einzelne Maulbeerformen, auch größere bis 9 μ Exemplare, die kein Hgb. mehr aufweisen, sondern nur ein basisch färbbares Gerüst mit unregelmäßigen Anhäufungen basischrom. Substanz.

Ferner fanden sich 7,8% großer Zellen, die in keine Kategorie ganz passen wollten. Sie werden später besprochen.

Die Monocyten zeigen fast durchweg stark polymorphe Kerne.

Das Blut ist hell und wässrig, seine Gerinnungszeit entschieden herabgesetzt. Blutplättchen erheblich vermindert.

Bakterien im Ausstrich mittels Färbemethoden nicht auffindbar.

Das ganze Blutbild erweckt sofort den Eindruck einer isolierten Störung der Erythropoese, während die Ausbildung der Granulocyten kaum wesentlich beeinträchtigt ist.

Das hervorstechendste klinische Symptom ist unstreitig die extrem anämische ins Gelbliche spielende Farbe des Integuments und der Schleimhäute, die zunächst an eine Perniciosa denken läßt. Das entscheidende Blutbild dagegen läßt diese Deutung von vornherein ausschließen. Wir müssen vielmehr eines jener Krankheitsbilder heranziehen, wie sie von Jaksch und Hayem als Anaemia pseudoleukaemica infantum umschrieben worden ist. Nägeli bezeichnet diese Formen der Anämie als eine biologische Variante einer beliebigen Anämie, wie sie im frühen Kindesalter vorkommen kann.

Verlauf: In den nächsten Tagen Temperaturanstieg mit atypischen, weder für Tuberkulose noch für eine septische Allgemeinerkrankung sprechenden Kurven. Blutwassermann (hyg. Institut Zürich) negativ. Romberg wurde schon nach einigen Tagen negativ, ebenso der Nystagmus, während die Patellarreflexe noch

schwach blieben und auch der Fußklonus bis zum Ende der Beobachtung erhalten blieb. Babinski nach 3 Tagen nicht mehr auszulösen. Milz bis 27. Nov. noch um einen Querfinger vergrößert, nachher stabil. Am 28. Nov. bemerkte ich zum ersten Male, daß die Inguinaldrüsen sich als bläuliche Gebilde unter der Haut abzeichneten und mit deren gelblichem Kolorit deutlich kontrastierten. Im Laufe der nächsten Tage wurde diese Erscheinung immer deutlicher, ohne daß eine nachweisbare Vergrößerung der Drüsen oder eine erheblichere Schmerzhaftigkeit damit verbunden gewesen wäre. Die Erscheinung betraf alle palpablen Inguinaldrüsen beiderseits, die von gut Bohnengröße bis Erbsengröße schwankten. Die Cervikaldrüse I. war trotz leichter Schmerzhaftigkeit noch völlig frei. Die Drüsen der Inguinalgegend waren alle gut beweglich, die Haut darüber nicht verändert. Besonders deutlich konnte die Erscheinung gemacht werden, wenn man die Drüsen unter der angespannten und dadurch ganz anämisch gemachten Haut bewegte, wobei man mit Sicherheit einmal die Drüsennatur der Gebilde und dann auch die Tatsache feststellen konnte, daß keine aktive Hyperämie vorlag.

Um eine Verwechslung mit über den Drüsen verlaufenden Venen auszuschließen, habe ich jeweils diese peripher durch Fingerdruck ausgeschaltet und mich davon überzeugen können, daß die blauen Gebilde in gleicher Form und Ausdehnung bestehen blieben. Ich wußte darum annehmen, daß auch die Inguinaldrüsen an der schweren Systemerkrankung des erythropoetischen Apparates im Sinne einer erythroblastischen Metaplasie teilgenommen hatten, wie wir dies bei ähnlichen Krankheitsbildern auch von Milz und Leber annehmen müssen und wie es durch anderweitige pathologisch-anatomische Befunde bestätigt ist (Nägeli S. 419).

Am 7. Dez. 20 ging Pat. in andere Behandlung über. Der behandelnde Arzt gibt folgende Daten:

Der Allgemeinzustand verschlechterte sich zusehends. Am 14. Dez. erfolgte ein Kollaps, der Sauerstoffatmung nötig machte, und veranlaßte, daß Pat. wieder ins Tiefland versetzt werden mußte. Zu Anfang der Beobachtung, ab 7. Dez. waren die dunkelblauen Inguinaldrüsen zu sehen und zu fühlen, die Cervikaldrüse zeigte diese Erscheinung jedoch nicht. Letzter Status: Leib stark aufgetrieben. Besonders in Seitenlage starke Vorwölbung der oberen Bauchhälfte. Zunehmende Schwäche. Milztumor derb, ca. 2 Querfinger vor dem Rippenbogen, durch vergrößerten linken Leberlappen etwa 2—3 Querfinger

nach abwärts verdrängt. Lebertumor weich, druckempfindlich, bis fast Nabelhöhe. Ascites nicht sicher nachweisbar. Puls 250 – 160. Blutbefund: s. u.

Im Tiefland verschlimmerte sich der Zustand immer mehr. 7. Dez, Infusion von 75 ccm Citratblut seines Onkels. Allgemeinbefinden und Atmung momentan etwas besser. Temp. jedoch abends bis 39°, bis 21. Dez. anhaltend, von da ab Temperaturabfall. Blutbefund siehe unten. Die Leber hatte seit der Rückkehr noch zugenommen, r. bis fast Spina ant. sup. und unter Nabel, war von derber Konsistenz und druckempfindlich. Die Milz dagegen neben dem Rippenbogen eben noch als weicher Tumortastbar, hatte die Konsistenz gegenüber früher durchaus verändert. Ödeme der Beine, des Bauches und Rückens, die Drüsen waren nicht mehr blau durchscheinend zu sehen, hatten sich nicht vergrößert. Dieser Befund konnte noch von zwei anderen Beobachtern erhoben werden. Welche Rolle dabei das Ödem spielte, kann ich nicht entscheiden. Pectechien am Bauch. Lebhaftige Schmerzen in den Beinen und Kopfschmerzen. Atmung sehr rasch nur mit Sauerstoff erträglich. Herz: dilatiert, Galopprrhythmus. Bewußtsein bis 2 Stunden vor dem Tode klar. Exitus 25. Dez. 1920.

Der Befund metaplastisch veränderter Lymphdrüsen *intra vitam*, stellt meines Wissens ein *Novum* dar, und ist darum unter Umständen pathognomonisch und diagnostisch zu verwerten. Differentialdiagnostisch kommt noch in Frage: Apoplexie in Lymphdrüsen, bei bestehender hämorrhagischer Diathese. Dabei dürfte es sich doch meist nur um eine einzelne Drüse und nicht wie bei uns um symmetrisches Befallensein der Drüsen derselben Region handeln, auch fehlten damals die sonst wohl vorhandenen Blutungen in Haut und Schleimhäute vollständig. Eine Drüsenmetastase eines stark vaskulären Sarkoms, an das man denken könnte, würde wohl nie gleich symmetrisch auftreten und müßte im Verlaufe der Beobachtung zur Vergrößerung der befallenen Drüsen führen. Das Blut ließe sich dort durch Druck wenigstens teilweise als intravaskulär nachweisen, während bei unserem Falle gerade durch Druck und Anämisieren der darüberliegenden Blutpartie die dunkelblaue Färbung besonders deutlich zutage trat. Außerdem fehlt hier ein Primärtumor, der sich bei so schwerer Kachexie hätte bemerkbar machen müssen.

Gegen echte Leukämie, bei der die Erscheinung myeloisch veränderter Lymphdrüsen pathologisch-anatomisch auch zu erheben ist, spricht das gesamte Blutbild insbesondere auch das Fehlen der Mastzellen und die geringe Zahl der Eos. und My.

Der Befund deckt sich durchaus mit den bei verschiedenen Formen kindlicher aleukämischer Anämien insbesondere bei der

Anaemia pseudoleukaemica infantum Jaksch-Hayem anlässlich der Sektion gefundenen myelisch veränderten Lymphdrüsen, die histologisch einwandfrei myeloisches Gewebe ergeben haben. Vgl. dazu die einschlägigen Kapitel in Nägeli sowie neuestens auch Kraus und Brugsch Bd. 8 Splenomegalien von H. Hirschfeld S. 227 ff. Auch in solchen Drüsen wurden die Eos. und Mastzellen fast völlig vermißt, was uns ebenfalls in unseren Blutpräparaten als charakteristisch auffiel. Die Deutung als myeloide speziell erythroblastische Umwandlung sicher lymphatischen Gewebes ist darum wohl das Gegebene.

Prognostisch möchte ich darin ein *Signum mali ominis* erblicken, was sich bei unserem Falle auch bestätigt hat. Die Erscheinung hat sich zudem unter unseren Augen entwickelt, indem im ersten Status am 21. Nov. 20 noch nichts davon zu sehen war, während der Befund 14 Tage später mit absoluter Sicherheit zu erheben war und auch am folgenden Tage von meinem Assistenzarzt Dr. Graf bestätigt werden konnte. Eine kleine Cervikaldrüse ist nicht verfärbt, so daß wir daraus schließen dürfen, daß nicht alle Lymphdrüsen auf einmal diese Veränderung erleiden. Ob die im Röntgenbild vergrößerten Hilusdrüsen auch mit solcher Veränderung zu erklären sind, entzieht sich meiner Kenntnis. Mesenteriale Lymphdrüsen kommen, weil sie der Inspektion nicht zugänglich sind, ebenso wie die Hilusdrüsen für unseren Befund klinisch nicht in Betracht.

Die Blutbefunde: Schon der einweisende Arzt fand schwer anämische Veränderungen, Anfang Nov. 20 R. 2,5 Mill., Kernhaltige 5900, Polychromasie, Anisocytose, zahlreiche polychromatophile Erythroblasten vom Normoblastentypus. Geringe relative Lymphocytose, Verarmung an Ma. und Eos., Hgb. 35—40 %, unkorrigiert F. J. ca. 0,8.

Unser eigener Befund vom 23. Nov. ergab bereits R 0,94 Mill., Kernhaltige 9975, davon Leuk. 6285 Erythroblasten 2912 ferner als besonderen Befund 778 große mehr weniger spindelförmige Zellen, deren nähere Beschreibung folgt. Hgb. 30 % F. J. 1,1.

Während sich die R. bis 10. Dez. etwa auf derselben Höhe hielten, nahmen die Kernhaltigen enorm zu. Dabei war die Vermehrung der Leuk. zunächst eine erheblichere als die der Erythroblasten, rund 17000 gegenüber 4600. Die Spindelzellen stiegen auf rund 900 am 3. Dez., um dann wieder auf 500 zu sinken.

Hgb. 25 % F. J. stieg etwas bis 1,5 am 3. Dez.

Im prozentualen Verhältnis der einzelnen Arten prägt sich dies noch deutlicher aus, 23. Nov. total 63 %, Leuk. 10. Dez. 80,6 %. Erythroblasten 23. Nov. 29,2 %, 10. Dez. 17,0 %.

Myelocyten waren nur in geringer Menge bis 5,0 % vorhanden, Eos. gar nur in 0,2 %, während Ma. ganz fehlen.

Die Spindelformen gingen von 7,8 % am 23. Nov. auf 2,4 %, am 10. Dez. zurück. Die Erythroblasten zeigten bis dahin alle den postembryonalen Typus der Normoblasten resp. Makroblasten mit relativ großem Kern und nur schmalem Protoplasmasaum. Die große Mehrzahl war polychromatisch, nur ganz vereinzelt mit pyknotischen Kernen hatten schöne Hgb.-Färbung.

In den Präparaten vom 17. und 23. Dez. also aus der letzten Lebenswoche finden sich neben den an Zahl weit überwiegenden Normo- resp. Makroblasten noch eine Anzahl sicherer Megaloblasten mit relativ kleinem fein strukturiertem Kern und großem Protoplasmasaum mit intensiver Hämoglobinfarbe neben 32 % vom Normoblastentyp 4,25 % Megaloblasten am 17. Dez., 76 % Normoblasten gegenüber 5,0 % Megaloblasten am 23. Dez. In absoluten Zahlen am 17. Dez. 16600 Normoblasten, 1700 Megaloblasten. Vom 23. Dez. waren die Zahlen nicht zu bestimmen.

Die R. sanken am 17. Dez. auf 560 000 Hgb. 13 % F. J. 1,1, während die Leukocyten auf 40600 standen. Darunter sind rund 11 000 N, 6700 L 1200 Mono, 1400 Myelocyten und 400 Eos.

Die Leukoc. haben also im ganzen gegenüber der ersten Zählung eine Vermehrung von 400 % erfahren. Die Vermehrung betrifft in erster Linie die N. dann die L., in viel geringerem Maße die My., während die Mono sozusagen unbeeinflusst blieben.

Demgegenüber zeigen die Erythroblasten eine Vermehrung um etwa 350 %, an welcher Zahl die Makroblasten mit 7800 gegenüber 800 am meisten beteiligt sind und die Megaloblasten vom 17. Dez. ab auftraten.

Es wurden jeweils mindestens 400 meist mehr, bis zu 800 Kernhaltige durchgezählt.

Der Blutbefund vom 17. Dez., der von Nägeli zu Hause aufgenommen ist, stellt außerdem fest, Serumfarbe gelb-chylös. Eiweißgehalt 4,5—5 %, Refraktion 45,5, Serumviskosität 1,38.

Es ergibt sich also eine unaufhaltsame, durch keine Maßnahmen zu beeinflussende rapid progrediente Anämie, die sub finem vitae auch Anklänge an die Perniciosa sowie hämolytische Züge aufweist.

Die Schädigung betrifft auch im Blutbild bis zum Schluß

eigentlich nur die roten Elemente, während die Granulopoese wesentlich nicht gestört ist und namentlich unreife Formen nicht in besonders großer Zahl auffindbar waren. Umgekehrt bestand eine sichere und erhebliche neutrophile Leukocytose und auch eine relative Lymphocytenvermehrung.

Hämatologisch interessiert ganz besonders der Befund großer 15—20 μ in der Länge messender Zellen, Fig. 1—7 u. 18, die folgendermaßen zu charakterisieren sind:

Großer, ovaler bis runder Kern, der sich nach Giemsa in den oxychromatischen Partien hell-lila färbt, während die basichromatischen als deutlich unterscheidbare dunkelviolette Plasmosomen mit feinsten retikulären Verbindungen sichtbar sind; mindestens 2 meist 3—5 hellbläulich gefärbte Nucleolen vervollständigen das Bild. Um die Nucleolen steht ein einfacher bis mehrfacher Ring besonders feiner, dunkler Plasmosomen, so daß sie wie von einer besonderen Membran umgeben erscheinen. Bei stärkeren Vergrößerungen löst sich diese aber in einzelne dicht stehende körnige Elemente auf. Der Kern liegt entweder exzentrisch und das Protoplasma, das sich mit basischen Farbstoffen (bei Giemsa tiefblau) intensiv färbt, umgibt ihn allseitig, doch so, daß auf der einen Seite eine größere am Rande sehr dunkel gefärbte Zunge sich vorschiebt. Dies gilt besonders für die größeren Formen. Die kleineren dagegen haben ausgesprochene Spindelform; längsgestellten ovalen Kern und in der Längsachse beiderseits ausgezogenes Protoplasma, daß in je einer mehr weniger stumpfen Spitze endigt. Auch hier ist die basische Farbe mehr auf den Rand der Zelle und die genannten ausgezogenen Spitzen konzentriert. Die Zellen erwecken auf diese Weise ganz den Eindruck von großen Bindegewebszellen, die sich allmählich aus der spindelförmigen Gestalt in die mehr kugelige zusammenzuziehen streben.

Im Triacidpräparat zeigt die Zelle einen rötlichen Kern mit dunkelgrünen Plasmosomen und leuchtend hellgrünen Nucleolen. Das Protoplasma ist ebenfalls rot gefärbt, am Rande intensiver als dicht um den Kern.

Die wenigen großen Plasmazellen unserer Präparate Fig. 8 unterscheiden sich sowohl durch den dunkler gefärbten Kern mit scholligem Basichromatin, ohne sicher nachweisbare Nucleolen, durch den hellen Hof, die charakteristischen Vakuolen im Plasma und die viel geringere Basophilie dieses letzteren von den Zellen

mit Spindelform. Sie sind zudem höchstens queroval mit exzentrisch stehendem Kern.

Ursprünglich glaubte ich Myeloblasten vor mir zu haben. Namentlich die zuletzt beschriebenen Formen aber ließen mich doch daran denken, daß es sich hier um noch frühere Stadien handeln müsse, die den Gefäßendothelien resp. adventitiellen Zellen sehr nahe standen. Die Spindelform kommt doch sonst keiner Spezies der Zellen im freien Blute zu.

Auch die in den Lehrbüchern abgebildeten Myeloblasten sind alle mehr weniger runde Gebilde mit zentral gelegenen Kernen ohne jene typischen unipolaren oder bipolaren Ausziehungen des Protoplasmas.

Es muß sich also um Formen handeln, die als die gemeinsame Vorstufe der Erythroblasten einerseits, der Myeloblasten andererseits anzusehen wären, d. h. um eben mobilisierte und noch nicht weiter differenzierte Gefäßwandzellen.

Unter dieser Voraussetzung war zu erwarten, daß sich auch in den massenhaften Erythroblasten, die zu einem erheblichen Teil den Typus der Makroblasten Größe 10—11,5 ev. sogar 13 μ mit großem Kern, typischen abasichromatischen Kerngerüst und relativ schmalem, basischem oder polychromatischem Protoplasma zeigten, Anlehnungen an die eben beschriebenen Zellformen würden finden lassen. Als solche hätten zu gelten: Spindelform und Nucleolen. Beides geht den reiferen Erythroblasten auch vom Makroblastentypus ab. In der Tat war es uns möglich, in allen Präparaten solcher Zellen nachzuweisen.

Sie zeigen folgende Charakteristica: 1. 10—13 μ große polychromatische Zellen mit zentralem hell- bis dunkelviolettem Kern, mit deutlichem schon teilweise radiärgestellten oxychromatischem Kerngerüst, dessen Farbe zwischen gelb und rosa schwankt und etwa der Hämoglobinfarbe entspricht, während das an zwei entgegengesetzten Seiten des Kernes deutlich ausgezogene Protoplasma die grau-grünliche Farbe des polychromatophilen Erythroblasten aufweist.

2. Zellen mit denselben Kerneigenschaften, die daneben ein basophiles oder dunkel-polychromatisches den Kern rings als schmaler Saum umgebendes Protoplasma zeigen. Sie sind 10—11 μ groß und enthalten im Kern mehrere größere durch Farbe und Licht-

brechung deutlich als solche kenntliche Nucleolen. Die Nucleolen sind von einer basichromatischen Schicht eng umgeben und heben sich so in bläulicher bis rötlicher Farbe vom übrigen Protoplasma und auch vom abasichromatischen Kerngerüst, zu dem sie in Beziehung stehen, deutlich ab (Fig. 9—17).

Auch diese Formen der Makroblasten lassen im Kern noch den Aufbau aus einzelnen granulären Formelementen erkennen, während die reiferen Formen sich in dieser Beziehung mit ihren zusammenhängenden Schollen von Basichromatin, das zudem meist auch intensiver mit deutlichem Stich ins blaue gefärbt ist, sofort unterscheiden. Das ganze Kerngefüge ist noch viel lockerer und nähert sich damit den Stammzellen.

Es besteht in dieser Beziehung ein ähnlicher Unterschied im Kernbau zwischen Spindelzellen und reifen Makroblasten wie zwischen Myelocyten und Leukocyten.

Ich gehe wohl nicht fehl, wenn ich diese Formen mit den oben genannten und beschriebenen Spindelzellen in genetischen Zusammenhang bringe und sie als unreife nicht völlig differenzierte Abkömmlinge der ersten ansehe.

Ich möchte in diesem Zusammenhang noch auf die Tatsache hinweisen, daß es bei diesen unreifen Makroblasten sehr oft einwandfrei gelingt, nachzuweisen, daß die intranuclären achromatischen Bahnen bereits Hämoglobinfarbe zeigen, während das Cytoplasma noch ganz basophil oder zum mindesten in der Mischfarbe blaugelb, stark polychromatisch erscheint. Es ist dies an anderem Objekt eine Bestätigung einer schon früher aufgestellten und begründeten Auffassung von der physiologischen Entfernung der Erythroblasten¹⁾.

An einzelnen wenigen Exemplaren (Fig. 7) der großen basophilen Zellen fand ich die bekannte Azurgranulation der unreifen Myelocyten, wie Nägeli einen solchen in seinem Buche T. 18 Nr. 2 abbildet. Hätte die Schädigung in unserem Falle auch auf die Granulopoese im selben intensiven Sinne eingewirkt, so hätten wir diese Zellen viel häufiger finden müssen und auch die folgenden Formen, die Myelocyten müßten vermehrt sein. Wir haben es darum mit Sicherheit mit einer im wesentlichen die Erythropoese, diese aber in ganz extremer Weise in Anspruch nehmenden Schädigung zu tun,

1) Deutsches Arch. f. klin. med. Bd. 102.

die klinisch und hämatologisch dem ganzen Bilde ihren Stempel aufzwingt.

Dabei ist noch ein anderes Moment wichtig, das uns fast wie ein Experiment einen Blick in den Ablauf der einzelnen Phasen der Blutregeneration unter dem Einfluß der noxe tun läßt.

Die Schädigung der Erythropoese führte zunächst zu ein nur diese betreffende Insuffizienz des Knochenmarkes. Ihm wurde das lymphatische System, vor allem die Milz, aber auch die Lymphdrüsen substituiert.

Nachdem auch diese Etappe versagt hatte, tritt in letzter Linie die Leber in Funktion, während gleichzeitig die Erscheinungen des Milztumors nicht durch Verdrängung, sondern tatsächlich zurückgehen, wie sich neben dem Zurückgehen der Milz unter den Rippenbogen, namentlich durch die Veränderung der Konsistenz, weich statt hart, wie vorher mit Sicherheit ergibt. Dafür wurde die vorher weiche Leber, deren Rand unter dem Rippenbogen deutlich zu tasten war, in ein gewaltiges bis unter den Nabel reichendes derbes Gebilde umgewandelt.

Die Erythropoese hat also in unserem Falle während des extrauterinen Lebens in umgekehrter Reihenfolge den Weg zurückgemacht, den sie im embryonalen Leben schon zurückgelegt hatte. Damals: Leber lymphatisches System, Knochenmark, heute Knochenmark, lymphatisches System, Leber, Exitus.

Der Fall nimmt darum eine ganz besondere Stellung in der Literatur der Anämie von pseudoleukämischem Charakter ein und wäre am besten als progressiv-metaplastische Anämie zu bezeichnen.

Leider sind wir zur definitiven Klärung der ganzen Sachlage namentlich nach der Seite der Ätiologie auf Vermutungen angewiesen, die wir aus dem klinischen Bild und dem hämatologischen Befund schöpfen müssen. Die Autopsie wurde verweigert.

Von der perniziösen Anämie trennt unser Krankheitsbild sicher der Blutbefund, indem hier trotz schwerster Schädigung der erythropoetischen Funktion aller in Betracht kommenden Organe doch der postembryonale Typus der Regeneration durch alle Stadien durchgehalten wird. Auch der Befund von Spindelzellen spricht keineswegs dagegen, der Befund solcher mit unreifer azurophiler Granulation noch speziell dafür, in dem er uns den Zusammenhang der Spindelzellen mit einer niedrigeren Stufe der Granulocytenreihe vor Augen führt.

Die Megaloblasten und Megalocyten in den Präparat von 17. und 23. Dez. zeigen uns nur, daß kurz vor dem Exitus der embryonale Regenerationstypus neben dem postembryonalen der aber doch das Bild beherrscht, mit herangezogen wurde. Damit gewinnt unser Bild eine gewisse Anlichkeit mit einigen noch unklaren Fällen der Literatur, die Nägeli S. 371 anführt, bes. mit dem Fall von Kusunoki.

Klinisch spricht gegen echte Perniciosa das Alter, das Fehlen der Remissionen, das vorhandensein veränderter Lymphdrüsen, hämatologisch außer dem Gesamtbild noch besonders der gegen das Ende sinkende Färbeindex, die Serumfarbe und das Auftreten hämolytischer Erscheinungen. Die Blutplättchen sind wohl sehr vermindert, aber abnorm große sind nicht vorhanden. Ganz besonders ins Gewicht fällt auch die Vermehrung der N. in unserem Falle die bei echter Perniciosa fehlt und einer Neutropenie Platz macht.

Was unser Krankheitsbild aus dem Rahmen der Jaksch-Hayen'schen Pnaemia pseudoleucaemica infantum heraushebt, ist einmal der klinisch einwandfrei erhobene, aber im Verlaufe wieder verschwundene Befund erythroblastisch veränderter Inguinaldrüsen und das Auftreten der Spindelzellen als, wie ich sie heute auffassen muß, gemeinsamer Stammzellen des Erythrocyten und Granulocyten-systems.

Der pathologisch einseitig auf die Erythropoese wirkende Reiz hat hier nur die eine der beiden physiologischen Funktionen dieser Zellen zur Auswirkung gelangen lassen, während die andere kaum gestört war.

Das Sistieren der Erythropoese in den Lymphdrüsen, als welches ich das Verschwinden der blauen Farbe in den Inguinaldrüsen auffassen muß, fällt zeitlich mit dem Rückgang des Milztumors einerseits mit der raschen und enormen Zunahme des Lebertumors andererseits zusammen. Ich nehme darum an, daß es zu einer Erschöpfung dieser Hilfsquellen im lymphatischen System gekommen ist und als letzte Etappe die Leber zur Erythropoese übergang.

Ich halte es durchaus nicht für ausgeschlossen, daß diese klinische Erscheinung in unserem Falle nur darum so deutlich wurde, weil sich die Insuffizienz des Knochenmarks sehr rasch vollzog, und weil insbesondere nur die pathologische Erythropoese nicht aber im selben Maße auch die Leukopoese enorm gesteigert war. Langsamere Ausbildung der Metaplasie und Mitbeteiligung der Granulocyten hätten das Bild verwischen können.

Aus der Literatur kenne ich nur einen Fall einer von Fer-

rata und de Negreros-Rinaldi¹⁾ beschriebenen perniziösen Anämie, bei der den unseren ähnlichen Zellen im strömenden Blute gefunden wurden. Auf Tafel V bilden sie in Figg. 24 und 25 zwei Zellen ab (bei uns Figg. 19 u. 20) die sie als Promegaloblasten ansprechen und wegen der dort vorhandenen leichten Hämoglobintintinktion des Protoplasmas um den Kern zu den polychromatischen Formen stellen. Die Zellen entsprechen genau unseren auf Figg. 1—7 u. 18 dargestellten Elementen. Nur fehlt bei uns die Hämoglobinfarbe im Plasma. Die Form und Größe ist absolut identisch. Ebenso das am Rande deutlich stärker basophile Protoplasma, die Kernform, Struktur und die in der Mehrzahl vorhandenen dunkel konturierten und im übrigen hellen Nucleolen.

Wie in unserem Falle handelte es sich dort um eine unter schweren pathologischen Bedingungen einhergehende Regeneration diesmal vom embryonalen Typus. Dabei kam es zu Hämoglobinbildung in einer Zelle, die ihrem ganzen Typus nach eine Vorstufe darstellt. Ferrata und Negreros stellen sie allerdings eben deswegen hinter die rein basophil tingierten Formen ohne Hämoglobin. M. E. zu Unrecht, denn ihre Form, ihre Struktur und Färbbarkeit in Kern und Plasma, auf die es uns hier ankommt, und die durch die voneinander unabhängige Beobachtung von uns beiden, die doch zum selben Resultate führte, über allen Zweifel gestellt ist, weist ihnen doch einen früheren Platz in der Reihe an. So wie die Verhältnisse liegen, haben wir Zellen vor uns, die unter pathologischen Verhältnissen ins Blut gelangten und einerseits (Fall Ferrata) Hämoglobin führen und der embryonalen Reihe der Megaloblasten angehören, andererseits wie in unserem Falle noch kein Hämoglobin erkennen lassen, dafür im einzelnen Exemplaren in der azurophilen Granulation den Zusammenhang mit der Granulocytenreihe zeigen, während drittens in unseren Falle die verschiedensten Übergänge, über die Ferrata'schen Proerythroblasten bis zu den Normoblasten erkennbar sind, und Megaloblasten bis kurz vor dem Exitus fehlen. Es müssen also Zellen sein, die allediese drei Möglichkeiten in einem bestimmten Stadium der Entwicklung noch in sich tragen und da kommen wir mit Notwendigkeit zum Begriff der mobilisierten, aber noch nicht weiter differenzierten Gefäßwandzelle.

F. und de N. geben an, daß Hämocytoblasten, nach ihnen

1) Virchow's Archiv Bd. 215, S. 77 ff.

die wenigst differenzierten Vorstufen der Erythrocyten und Granulo-cytenreihe vereinzelt im fließenden Blut auch ohne vorhergehendes Vorkommen von Myeloblasten und reiferen Zellen der weißen Serie vorkommen.

Zellen von dem Habitus der unserigen finden sich nach eigenen Beobachtungen ebenfalls in einzelnen Exemplaren sowohl in Blut-abstrichen von myeloischen Leukämien wie von Anämien des per-niziösen Typus, es handelte sich mit Ausnahme unseres Falles aber stets um ganz seltene Ausnahmen. Ich kann also grundsätzlich die Befunde von F. und de N in dieser Beziehung auch für unsere Zellen bestätigen.

Mit F. und de N. halte ich es ferner nicht für ausgeschlossen, daß unsere Zellen ab und zu mit Türk'schen Reizungsformen, die ja auch ein Produkt pathologischer Regeneration sind, verwechselt worden sind.

Auch unsere Zellen dürfen wir als das Produkt einer pathologischen Erythropoese ansehen, die nicht in allen Stücken der normalen folgen muß.

Unsere Makroblasten mit Nucleolen entsprechen den Proerythroblasten Ferratas in Größe, Form, Kern-struktur und Färbung des Protoplasmas. Wenn Ferrata und de N. Lücken in diesen Kernen sehen, so stehen sie eben auf dem Pappenheim'schen Standpunkt, den ich schon früher einmal bekämpft habe¹⁾ und auch heute noch ablehnen muß.

Die Polychromasie des Erythroblastenplasmas ist ein optischer Effekt, ausgelöst durch das für unser Auge als eine Farbe wahr-nehmbare Zusammenspiel des basophilen Cytoplasmas mit dem ein-gelagerten Hämoglobin.

Ich kann in den verschiedenen Nuancen dieser Farbe nur Ab-weichungen funktioneller Art sehen, d. h. mehr weniger unvoll-kommene Versuche einer Annäherung an die physiologische Auf-gabe des Erythrocyten. Daß im pathologischen Geschehen manch-mal Zellen, die ihrer ganzen Konfiguration nach weiter zurück-stehen und eigentlich noch total basophiles noch nicht polychromes Protoplasma zeigen sollten, solches besitzen wie die Spindelfomen Ferratas oder einzelne unserer Makroplasten mit Nucleolen ist nicht weiter verwunderlich. Es zeigt nur wiederholt, daß der Ge-samteindruck einer solchen Zelle für ihre Stellung im System maßgebend ist und nicht ein Einzelmerkmal.

1) Dieses Archiv Bd. 102.

Wir haben also in unserem Falle, den wir sowohl klinisch wie hämatologisch genau beobachten konnten, eine sicher nicht gewöhnliche Form der Anämie vor uns, die sich klinisch durch das vorübergehende Auftreten von blau durchscheinenden oberflächlichen Lymphdrüsen auszeichnet und hämatologisch den Befund sowohl großer, spindliger Elemente als auch nucleolenhaltiger Makroblasten ergibt, welche Erscheinungen zusammen den Ausdruck einer weitgehenden schweren Störung der Erythropoese mit folgendem Exitus darstellen.

Zum Schlusse danke ich allen Kollegen, die es mir durch ihr Interesse an der Sache und durch Zuweisung von Berichten und Präparaten erst ermöglichten, ein klares Bild des ganzen zu entwerfen.

Arosa, Februar 1921.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel II.

Vergrößerungen 1500 : 1.

Figg. 1—7 u. 18. Spindelzellen mit einseitig und doppelseitig ausgezogenem Protoplasma aus den Präparaten vom 23. und 27. Nov., 8., 9. und 10. Dez.

Fig. 8. Plasmazelle aus dem Präparat vom 23. Nov.

Figg. 9—17. Makroblasten mit Nucleolen analog den Proerythroblasten von Ferrata und de Negreiros, 9—11 mit basophilem, die übrigen mit mehr weniger polychromatischem Cytoplasma, alle vom Normoblastentyp mit großem Kern und geringem Protoplasmasaum. Deutliche Radkernstruktur des Kerngerüsts mit mehr weniger deutlicher Hämoglobinfarbe des Kerngerüsts und stets mehreren Nucleolen.

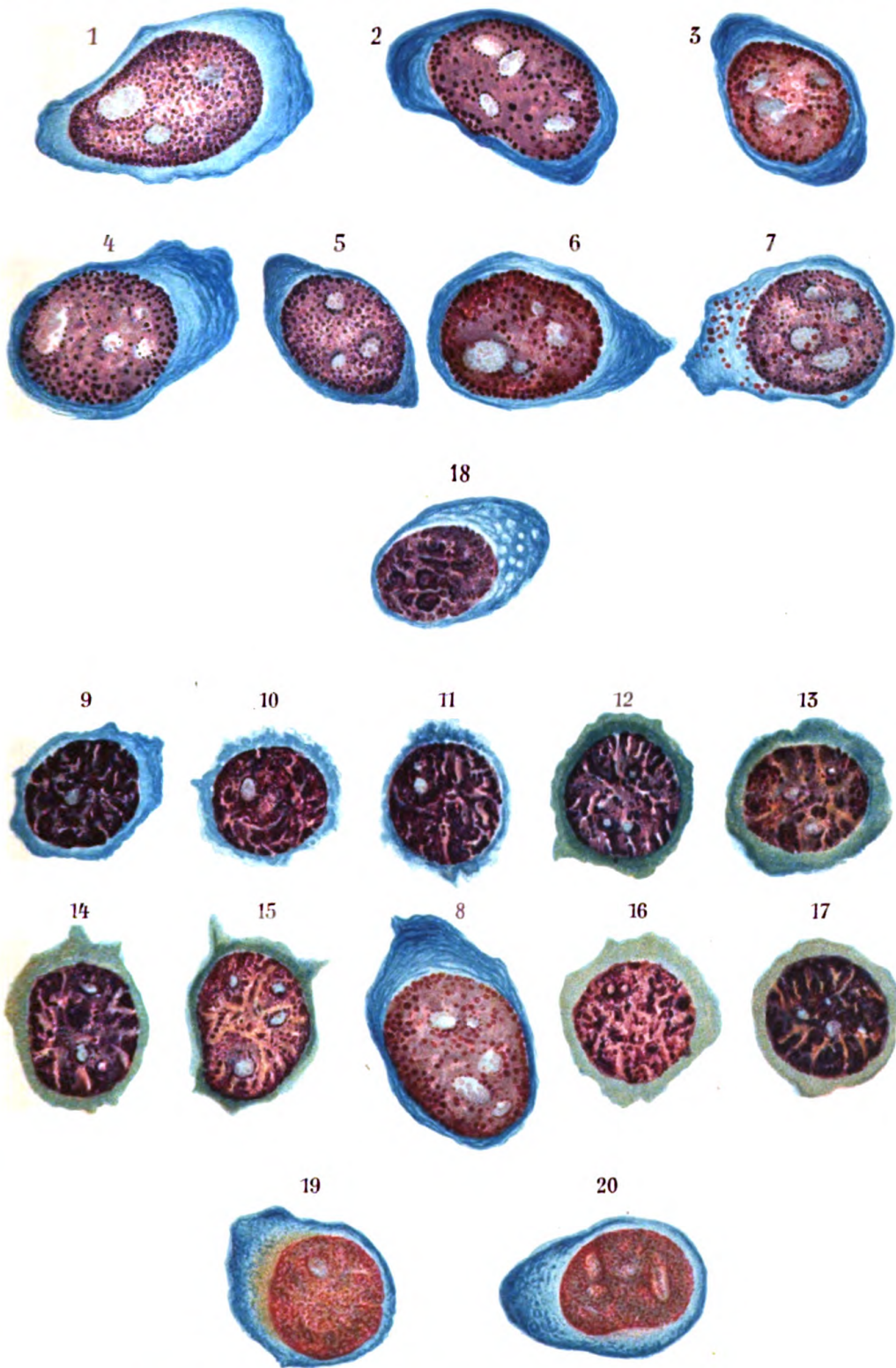


Fig. 19 und 20 sind aus „Virchows Archiv Bd. 215, Tafel 5“ entnommen.

Knoll.

Verlag von F.C.W. Vogel in Leipzig.

Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.

Besprechungen.

1.

M. Guggenheim, „Die biogenen Amine“. Berlin, Julius Springer.
376 S. Preis: Mk. 28.—.

Das vorliegende Buch ist das erste Werk in deutscher Sprache, das eine — wie die Aufklärung des wirksamen Prinzips der Schilddrüse neuerdings wieder vor Augen geführt hat — theoretisch wie praktisch ungemein bedeutungsvolle Klasse von Körpersubstanzen monographisch behandelt. Unter der Bezeichnung „Biogene Amine“ sind die basischen, stickstoffhaltigen Substanzen zusammengefaßt, die sich von den Spaltungsprodukten der Eiweißkörper und des Lecithins ableiten; die Alkaloide, Aminosäuren und Purinkörper sind dagegen nicht mit einbezogen worden; ebensowenig die „Vitamine“; mit Recht, da sie keineswegs als auch nur einigermaßen chemisch charakterisierbare Substanzen gelten können. — Von biologisch oder klinisch wichtigen, hierhergehörigen Stoffen seien genannt: Cholin, Neurin, Muskarin, Glukosamin, die Diamine, Diaminosäuren, Betaine, Kreatin, Kreatinin, Histamin, Tyramin und Adrenalin. Die Gruppierung des Stoffes erfolgte auf chemischer Grundlage. Bei jeder Substanz werden nicht nur die Eigenschaften, die Darstellungsmethoden und das Vorkommen behandelt, sondern es wird auch eingehend erörtert, welche Stellung der betreffende Körper im Stoffwechsel einnimmt; woraus und wie er entsteht, wie er weiter verändert wird, welche Bedeutung als Hormon, als Gift, oder als pharmakologisches Agens er besitzt. Durch diese Vielseitigkeit der Gesichtspunkte wird bei voller Wahrung der Exaktheit die Eintönigkeit, die ähnlichen Büchern nicht selten anhaftet und sie nur als Nachschlagewerke brauchbar erscheinen läßt, glücklich vermieden; man kann das Buch auch fortlaufend lesen, ohne zu ermüden. — Die Art der Darstellung ist auch im einzelnen durchaus zu billigen; wenn auf S. 25 die Bildung von Alkoholen aus Aminen als oxydative Hydrolyse bezeichnet wird, so ist das ein sinnstörender Druckfehler.

(Otto Neubauer, München.)

2.

Erich Ebstein, *Ärztbriefe aus vier Jahrhunderten*. Mit Lichtbildern und Schriftproben. Berlin, Jul. Springer. 1920.
Preis: Mk. 14.—, geb. Mk. 17,60.

Mit der Herausgabe der unter obigem Titel vereinigten ca. 50 *Ärztbriefe* — von Paracelsus bis auf P. Ehrlich — hat E. eine dankenswerte

Arbeit geleistet. Es sind Ausschnitte aus der Geschichte der Medizin und medizinischen Kulturgeschichte, die uns in der anregendsten Form, eben in der des Briefes übermittelt werden. Der Vergangenheit gehören die Schreiber der Briefe an, aber ihre Briefe lassen uns eindringen in ihre Zeit, in ihr Fühlen, Denken und Schaffen. Inhalt und Ausdrucksweise helfen zusammen den großen Toten Leben einzuflößen und so kann es nicht ausbleiben, daß wir mit wärmerem Interesse als aus den trockenen Lehrbüchern der Geschichte der Medizin uns von den Autoren selbst ihre Entdeckungen und Ideen mitteilen lassen. Gerne nehmen wir dazwischen an einer persönlichen Angelegenheit teil, sei es freudiger oder trauriger Art, oder freuen uns an sarkastischem Humor oder auch an unfreiwilliger Komik. Fast etwas zuviel wird an Berufsangelegenheiten geboten, doch ist das nicht die Schuld des Herausgebers, sondern durch den Umstand bedingt, daß es sich bei den Verfassern der Briefe fast durchweg um akademische Lehrer handelt.

Jeder, der das vorliegende Büchlein einmal gelesen hat, wird es in Stunden der Muße gerne wieder einmal zur Hand nehmen. Auch der angehende Mediziner sollte von ihm Kenntnis nehmen, manch guten Wink schon für das Studium und für später wird er darin finden, z. B. in Billroth's allerdings schon a. a. St. veröffentlichtem Briefe (S. 174).

Schon irgendwo veröffentlicht zu sein erfreuen sich die meisten der von E. mitgeteilten Briefe, jedoch durchaus nicht alle (solche von Loder, Hufeland, Schönlein, Lister, Billroth, Volkmann usw.), aber es ist ein Verdienst des Herausgebers, die an den verschiedensten Plätzen zerstreuten Briefe zusammengetragen und eine so vortreffliche Auswahl getroffen zu haben. Auch daß er durch eine kurze Einführung den Leser mit dem Briefschreiber bekannt macht, wo es möglich ist, ein Bildnis desselben oder auch eine Handschriftprobe beifügt, ist zweckmäßig. Erwünscht dürfte manchem vielleicht eine Übersetzung der fremdsprachlichen (namentlich lateinischen) Briefe sein.

Von diesem kleinen Mangel abgesehen bereitet das Lesen der Ärztebriefe zweifellos einen lehrreichen Genuß.

Der ebenso berechtigte wie begrüßenswerte Vorschlag E.'s der „Errichtung eines Archives für Ärztebriefe im Leipziger Institut für Geschichte der Medizin“, den jeder Leser der von E. veröffentlichten Sammlung teilen wird, könnte bald in Erfüllung gehen, wenn seiner Anregung gemäß das genannte Institut durch Schenkung oder leihweise Überlassung von Originalbriefen zum Zwecke der Kopierung allseits gehörende Unterstützung fände.

(B. May.)

3.

Oscar Spitta, Grundriß der Hygiene. Berlin, Verlag von Julius Springer, 1920. 534 S. mit 197 zum Teil mehrfarbigen Textabbildungen. Preis: Mk. 36.—, geb. Mk. 42.80.

An Lehrbüchern der Hygiene besteht kein Mangel; gerade in den letzten Jahren sind nicht nur manche, seit langem bestens eingeführte Werke wieder aufgelegt worden, sondern es sind auch einige neue Hygienebücher erschienen. Allen diesen Lehrbüchern muß der vorliegende

„Grundriß der Hygiene“ natürlich insofern bis zu einem gewissen Grade ähneln, als er den gleichen Stoff wie sie behandelt; daß die Darstellung des Stoffes auf der Höhe der gesicherten Forschungsergebnisse steht, ist bei dem wissenschaftlichen Ruf des Verf. selbstverständlich.

Die hauptsächlich originelle Leistung, die der Verf. erstrebt, ist die besondere Anordnung des Stoffes. Üblicherweise wird das umfangreiche Gebiet der Hygiene nach den einzelnen Faktoren der Außenwelt geordnet, deren Einfluß auf die Gesundheit des Menschen erörtert werden soll; die Kapitelüberschriften in den Lehrbüchern der Hygiene lauten also etwa: Luft; Klima; Boden; Wasser; Ernährung und Nahrungsmittel; Kleidung und Hautpflege; Wohnung; Abfallstoffe; Beruf; Seuchen usw. Der Verf. ordnet dagegen den Stoff im wesentlichen nach physiologischen Gesichtspunkten: Mikroorganismen; Gaswechsel und Wärmehaushalt; Hygiene der Nahrungs- und Genußmittel; Hygiene der Sinnesorgane und die Körperpflege; Entwicklung, Fortpflanzung, Berufstätigkeit; die Wohnung und die mit ihr zusammenhängenden Fragen der öffentlichen Gesundheitspflege usw.

Nun hat der Verf. ohne jede Frage Recht, wenn er als Begründung für diese Stoffeinteilung darauf hinweist, daß „Hygiene zum großen Teil angewandte Physiologie und Pathologie“ ist; sehr zweckmäßig ist auch, daß der Verf. überall da, wo der Stoff es erlaubte, der eigentlich hygienischen Betrachtung „physiologische Vorbemerkungen“ vorausschickt. Ebenso muß anerkannt werden, daß die Darstellung durch die eigenartige Stoffverteilung einen besonderen Reiz für den Fachmann gewonnen hat.

Eine andere Frage ist, ob unter diesem Vorzug nicht das didaktische Moment hie und da etwas zurücktreten mußte. Gewiß wird jede lehrhafte Darstellung der Hygiene, soweit sie vor allem Verständnis für die wissenschaftlichen Grundlagen wecken will, auf denen sich das praktische Handeln der Hygiene aufbaut, an das Gebiet der Physiologie und Biologie gar nicht oft genug anknüpfen können; jeder Lehrer und Examinator der Hygiene weiß, wie notwendig es ist, die naturwissenschaftlichen Kenntnisse der Studierenden aufzufrischen und ihren Blick für die großen Zusammenhänge des Naturgeschehens zu schärfen. Aber das Neue an dem Fach der Hygiene ist für die Betrachtungsweise des Studierenden doch wohl, daß es Faktoren der Außenwelt sind, deren Schädigungsgefahren er erkennen lernen soll. Vieles, was von dem Gesichtspunkt des Lernens aus für das Verständnis zusammengehört, erscheint bei der Anordnungsweise des Verf. getrennt, manches steht schon zu einer gerade behandelten Frage in Beziehung, wird aber erst in einem späteren Abschnitt dargestellt.

Ob solche Bedenken allerdings überhaupt ein ernstliches Gewicht haben, wird der Anklang zeigen, den das Buch bei den Studierenden findet. Jedenfalls scheiden didaktische Besorgnisse wohl ganz aus für den Kreis der „Ärzte, Medizinalbeamten und in der sozialen Fürsorge Tätigen“, an die sich das Buch ebenfalls ausdrücklich wendet. Ihnen wird es sehr willkommen sein, daß der Verf. verhältnismäßig eingehend auch die Gesetzgebung berücksichtigt hat.

Die Ausstattung des Werkes ist trefflich. Neben Abbildungen, die auch in anderen Hygienebüchern häufig gesehen werden, bringt der vor-

liegende Grundriß eine Reihe von weniger bekannten und von wohl-gelungenen Originalen. Wir schließen uns dem Wunsch des Verf. an, daß sein Buch mithelfen möge, die Kenntnisse der Hygiene den Kreisen zu vermitteln, für die sie von Belang sind. (K. Stüpfle, München.)

4.

R. Geigel, Lehrbuch der Herzkrankheiten. J. F. Bergmann, München und Wiesbaden, 1920. 316 Seiten. Mk. 30.—.

Der leitende Gedanke des Buches ist die Überzeugung, daß sich Herzkrankheiten nur vom mechanischen Standpunkt aus verstehen lassen. So gut wie die Grundlagen der Anatomie und Physiologie gehören auch physikalisch-mechanische Kenntnisse dazu. Darum schildert Geigel auf den ersten 60 Seiten die physikalischen Grundlagen des Kreislaufs, eine vorzügliche, klare Darstellung, die jedem, der sich mit Kreislaufproblemen befaßt, nicht warm genug empfohlen werden kann. Auch weiterhin macht sich überall das Bestreben geltend, die Betrachtung auf rechnerisch faßbare, physikalische Grundlagen zu stellen.

Diese Bevorzugung exakter Denkweise zeigt sich gleich in dem Kapitel Untersuchung. Das genaueste Untersuchungsverfahren ist dem Verf. gerade gut genug. Er beginnt mit der Röntgenuntersuchung und hat sich, um das Ergebnis zu objektivieren, ein eigenes rechnerisches Verfahren ausgedacht, die Bestimmung des reduzierten Herzquotienten. Geigel bezeichnet diese als geradezu unentbehrlich für eine vollständige Untersuchung, dergestalt, daß sie einen integrierenden Bestandteil jeder ersten Krankenuntersuchung überhaupt bilden sollte. Lediglich die Bestimmung des reduzierten Herzquotienten soll für die Untersuchung und klinische Beurteilung der Herzgröße überhaupt geeignet sein. Da dementsprechend die ganze klinische Darstellung des Buches vom reduzierten Herzquotienten beherrscht wird, hat der Leser die Möglichkeit, sich ein gutes Urteil über dieses Untersuchungsverfahren zu bilden. Es kann nicht verschwiegen werden, daß die Bestimmung doch recht unsichere Grundlagen hat. Die Ausmessung der Herzfläche aus dem Röntgenschatte-riß hat dessen Ergänzung „nach bestem Ermessen“ zur Voraussetzung, wobei meist mehr als die Hälfte des Umrisses ergänzt werden muß. Namentlich nach oben ist dies eine äußerst unsichere Sache, da die Grenze auch anatomisch nicht definiert ist. Aus den zahlreichen Bei-spielen des Buches läßt sich nicht erkennen, nach welchem Grundsatz hier die Ergänzung vorgenommen ist. Meist könnte man sie sich wohl auch wesentlich anders verlaufend denken. Der Übergang von der Fläche zum Volum geschieht unter der eingeständenermaßen willkürlichen An-nahme, daß sich diese beiden Größen verhalten wie größter Durchschnitt und Inhalt einer Kugel. Die Möglichkeit einer von der Fläche unabhän-gigen Veränderung des Tiefendurchmessers, die bei Erkrankungen wenig-stens des linken Herzens sicher vorkommt, ist damit nicht berücksichtigt. Ob nicht gegenüber dieser „Genauigkeit“ die „künstlerische Intuition“ bei der Beurteilung der Herzgröße vorläufig noch mehr leistet, bleibt eine offene Frage gerade für den, der sich stets um Objektivierung unserer Untersuchungsmethoden bemüht hat.

Bei der klinischen Darstellung geht Geigel sehr häufig seine eigenen Wege und setzt deshalb beim Leser viel Kritik und viel Literaturkenntnisse voraus. Dann aber wird man auch da zum Nachdenken angeregt werden, wo man zu abweichender Meinung kommt. An der klaren frischen, originellen, manchmal barocken Darstellung und Ausdrucksweise kann man seine helle Freude haben.

Im einzelnen wäre bei der ganzen Grundrichtung des Buches eine etwas ausführlichere Besprechung des Venenpulses wohl erwünscht gewesen, auch die Aortenlues hätte nachdrücklichere Beachtung verdient. Die klinische Beurteilung der Dauer der Anspannungszeit ist leider weniger gesichert, als es nach der Darstellung Geigel's scheinen wollte. Die klinische Besprechung der Allorhythmien unter dem Kapitel die Krankheiten des Herzmuskels kann nicht auf allgemeine Zustimmung rechnen. Als sehr beachtenswert ist vor allem die Darstellung der Herzklappenfehler hervorzuheben, deren mechanisches Problem dem Verf. besonders liegt. Die vielfachen Anregungen zu selbständigem Denken, die ein kritischer Leser empfängt, mögen dem Buche viele Freunde erwerben.

(H. Straub, Halle a. S.)

5.

M. v. Oordt, *Physikalische Therapie innerer Krankheiten* (Enzyklopädie der klinischen Medizin) 1. Bd.: Die Behandlung innerer Krankheiten durch Klima, spektrale Strahlung und Freiluft (Meteorotherapie). 568 Seiten. Mit 98 Textabbildungen, Karten, Tabellen, Kurven und 3 Tafeln. Berlin, Julius Springer 1920, Preis 48 Mk.

Wenn man das Vorwort des großangelegten Werkes liest, erschrickt man zunächst über die Fülle der dort angehäuften Fremdwörter. Aber glücklicherweise überschreiten dieselben in der Abhandlung selbst durchaus nicht das zulässige Maß.

Klima, spektrale Strahlung (Sonnen- und künstliche Strahlung) sowie Freiluft treten von Jahr zu Jahr mehr in den Vordergrund bei Behandlung innerer Krankheiten und haben erfreulicherweise in dem vorliegenden Buche eine eingehende klinische Bearbeitung erfahren.

Klimato-physiologische und meteorologische Forschungen haben der Klimatotherapie mehr und mehr die Wege geebnet zur gehörigen Ausnützung der verschiedenen klimatischen Faktoren für die menschliche Gesundheit. Bei der Fülle des vom Verfasser Dargebotenen kann hier nur auf einige wichtige und interessante Einzelheiten des umfangreichen Inhaltes hingewiesen werden. So wurden die Zyklone d. h. die Zuggebiete der barometrischen Minima und die mit starken Luftdruckschwankungen einhergehenden Föhnwinde, welche bei vielen Menschen sehr lästige Störungen des allgemeinen Wohlbefindens auslösen, einer Besprechung unterzogen. Zwei der bekannten Köppen'schen Karten über die Zugstraßen und die Verteilung der barometrischen Minima in Europa geben gute Fingerzeige für die Auswahl eines passenden Kurortes oder Wohnsitzes bei Personen, die eine Idiosynkrasie gegen

stärkere Luftdruckschwankungen haben. Es trifft sich gut für unsere klimatischen Bedürfnisse, daß ein großer Teil des mitteleuropäischen Kurgebietes relativ arm ist an barometrischen Minima und zudem außerhalb der barometrischen Minima der Zyklone liegen. Ferner werden die eine gewisse Erkältungsgefahr bedingende nächtliche Wärmeausstrahlung sowie andere wichtige klimatische Eigentümlichkeiten ausführlich besprochen.

Auch findet sich über Frühlingsbeginn bzw. das Datum des thermischen und phänologischen Frühlingsinzuges sowie über den Beginn der herbstlichen Jahreszeit eine vom Verfasser selbst ausgearbeitete Zusammenstellung von Kurplätzen, die von großer praktischer Bedeutung ist.

Nach den Erörterungen der einzelnen klimatischen Faktoren sowie der physiologischen Klimawirkungen und der Begründung des klimatischen Heilverfahrens wendet sich Verfasser der Besprechung der einzelnen Klimate, d. h. des binnenländischen (Niederungs-, Mittelgebirgs- und Höhenklimas) sowie des Seeklimas zu. Bei all diesen klimatischen Gebieten werden ihre speziellen klimatischen Eigentümlichkeiten, ihre physiologischen und therapeutischen Wirkungen sowie ihre therapeutischen Indikationen eingehend behandelt. Die einzelnen Kapitel sind ferner mit klimatischen Tabellen, Kurortverzeichnissen und — gleich den übrigen Kapiteln des Buches — mit (alphabetisch geordneten) Literaturzusammenstellungen ausgestattet. In allen Kapiteln findet man endlich in den Text eingestreute, das Auge des Lesers fesselnde vorzügliche Abbildungen verschiedener, meist in geschützter Lage befindlicher klimatischer Stationen; desgleichen zahlreiche Kurven und Tabellen, die das monatliche Verhalten der meteorologischen Elemente (Sonnenschein, Hitze, Bewölkung, Windrichtung, Niederschläge, Regen, Nebel, Schnee) in den einzelnen klimatisch wichtigen Gegenden und Kurorten Deutschlands und des Auslandes veranschaulichen. Besondere Aufmerksamkeit schenkt der Verfasser in seinen Ausführungen dem Höhenklima sowie dem ägyptischen Winterklima, die ja in therapeutischer Hinsicht ein besonderes ärztliches Interesse erheischen.

Beim Seeklima waren noch andere Faktoren wie bei den übrigen Klimaten zu berücksichtigen, nämlich Salzgehalt und Dichtigkeit der Seeluft sowie namentlich die Seebäder mit ihrem Salzgehalt, ihrer thermischen Reizwirkung durch die Wasserwärme, sowie ihrer mechanischen Reizwirkung durch den Wellenschlag, und die Schiffsbewegungen auf hoher See. In den beigegebenen meteorologischen Skizzen und Tabellen finden sich Aufzeichnungen über Temperatur, Windläufigkeit, Windrichtung, Besonnung, Bewölkung, Feuchtigkeit, Häufigkeit der Nebel, Niederschläge in verschiedenen Küsten- und Inselgebieten.

Der Verfasser trennt strenge das ozeanische Hochseeklima, dessen die Kranken auf gut ausgestatteten Kurschiffen („Ozeansanatorien“) teilhaftig werden, vom Küsten- und Inselklima. Bei letzterem unterscheidet er verschiedene Unterabteilungen. Das warmfeuchte Küsten- und Inselklima ist durch reiche Besonnung, mittlere Wärme, hervorragende Reinheit und milde Feuchtigkeit der Luft ausgezeichnet. Am reinsten ist dasselbe anzutreffen auf den besonders von den Engländern aufgesuchten ozeanischen „Inseln mit ewigem Frühling“ (Madeira,

Teneriffa, Korfu, den Kapverdischen Inseln usw.). Dem kühlfeuchten Küstenklima entspricht das Klima der Nord- und Ostsee, während die französische und italienische sowie die ligurische Riviera mit ihren zahlreichen Winter-, Herbst-, Frühjahrs- und Sommerstationen ein warmtrockenes Küstenklima besitzen, das durch trockene Winde bedingt ist. Endlich unterscheidet der Verfasser noch die mittelwarmtrockenen und mittelwarmfeuchten Seeklimate. Hierher gehören die Küstenstationen der Adria und des Quarnero, der Riviera di Levante (von Genua bis Viareggio) und des Golfs von Neapel und Salerno, welche besonders als Winterstationen und als Übergangstationen nach und von dem wärmeren Süden, namentlich den südlichen Inseln und Ägypten, geschätzt sind. Auch die hierhergehörige Riviera des Kaukasus am Nordstrande des schwarzen Meeres ist von Tuberkulösen viel besucht, obwohl die Malaria und stärkere Kälteübergänge im Januar und Februar die klimatische Behandlung stören. Seebäder in Verbindung mit Sonnenbehandlung tragen, wenn es sich nicht um konsumierende Krankheiten handelt, in allen den genannten Kurorten viel zur Unterstützung der klimatischen Kur bei.

Den Kindersanatorien und Hospizen an der See widmet der Verfasser anerkennende Worte, insofern hier eine dauernde Aufsicht durch das Ärzte- und Pflegepersonal ermöglicht ist. An den deutschen Küsten gibt es zurzeit etwa 45 Wohltätigkeitshospize, in denen ca. 45 000 Kinder verpflegt werden.

Schließlich schildert der Verfasser auch die Technik und Methodik der Seebadekur sowie ihre Indikationen unter besonderer Berücksichtigung des kindlichen Organismus, namentlich bei skrophulösen Erkrankungen.

Zwei Karten, in welchen die im nördlichen und südlichen Seeklima Europas befindlichen Kurstätten eingetragen sind, sind dem Texte beigegeben.

In den der spektralen Strahlung gewidmeten Abschnitten des Buches wurde die Anwendung des Sonnenlichtes und der künstlichen kurzwelligen Strahlen in der inneren Medizin einer kritischen Beurteilung unterzogen.

Es sei hier besonders auf die eingehend erörterten neueren Auffassungen über das Wesen der Lichtwirkung und auf die vielumstrittene Frage der Pigmentierung hingewiesen, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, sowie auf die Schilderung klinischer Beobachtungen über Lichtwirkung an Gesunden und Kranken. Hier wird in erster Linie das Sonnenbad, und zwar das allgemeine und lokale Sonnenbad beschrieben, und der Verfasser weist mit Recht darauf hin, daß mit kurzer Bestrahlungsdauer begonnen und — wenigstens bei der allgemeinen Bestrahlung — sehr vorsichtig vorgegangen werden soll.

Auch die Rollier'sche Bestrahlungstechnik im Hochgebirge wird geschildert und ausführlich besprochen. Von den zu behandelnden Krankheiten wird natürlich die Tuberkulose in erster Linie berücksichtigt.

Bei Besprechung der künstlichen Strahlenquellen wird die Behandlung mit der Quecksilberdampfquarzlampe („künstliche Höhensonne“) mit ihrem großen Strahlenreichtum im Spektrum von Blau bis zum

äußersten Ultraviolett entsprechend ihrer unbestreitbar großen Wirksamkeit besonders eingehend beschrieben.

Unser Bestreben muß dahin gehen, eine exakte Dosierung des Lichtes nach Quantität (Normalkerzenstärke) und Qualität der Strahlung und zwar sowohl bei der Heliotherapie als auch bei Verwendung künstlicher Strahlenquellen einzuführen. In dieser Hinsicht ist ja Dorno (Davos) bereits bahnbrechend vorgegangen.

Den Schluß des vorliegenden Buches bildet eine Abhandlung über die Freiluftbehandlung (Aërotherapie), welche wie die Heliotherapie ein ausschließliches „Naturheilverfahren“ darstellt.

v. Oordt behandelt die einzelnen Faktoren des Luftbades (Luftbewegung, Temperatur, Feuchtigkeitsgrad, Sonnenstrahlung), ferner die Wärmeregulierung des bekleideten und unbedeckten Menschen auf Grund der Rubner'schen und Sjöström'schen Untersuchungen und geht dann über zur Besprechung der physiologischen Wirkung des Luftbades, namentlich in bezug auf Abhärtung und Blutverbesserung. Hierauf verbreitet sich der Verfasser über Anwendung der Freiluftbehandlung zu therapeutischen Zwecken und über die Methodik der in unbegrenzter Anzahl gebräuchlichen Luftbäder.

In diesem Abschnitte des Buches finden sich auch mannigfache Abbildungen, nämlich solche von Liegehallen, die nach Süden und Norden geöffnet werden können (sog. umkehrbare Hallen), ferner von Lufthütten, Freiluftwohnzelten, transportablen Luft- und Sonnenbadvorrichtungen. Auch der Luftbadepark, das Freiluftwohnhaus und Freiluftkrankenhaus werden an Hand guter Abbildungen geschildert.

Alle Angaben und Zusammenstellungen von Oordt's machen den Eindruck großer Zuverlässigkeit und sorgsamster Bearbeitung. Namentlich die Klimatherapie und Aërotherapie sind hier mit einer Gründlichkeit und Ausführlichkeit abgehandelt, wie sie meines Wissens in keinem anderen deutschen Buche zu finden sind. Alle, die sich eingehender mit Klimata-, Thalasso-, Aëro- oder Phototherapie beschäftigen, werden in dem besprochenen Werke reiche Anregung und Belehrung finden.

Der Verlag war leider gezwungen — offenbar, um den Absatz des Buches nicht durch zu große Kosten zu erschweren — für den Druck gewöhnliches Papier zu wählen; er hat aber doch bei allen Blättern, auf denen Abbildungen von Kurorten und Kurmitteln sich befinden, feines Glanzpapier verwendet. Hoffentlich ist bis zum Erscheinen der nächsten Auflage die leidige Papierknappheit behoben. (H. Rieder, München.)

Aus der medicin. Klinik der ungar. Elisabeth-Universität
in Pozsony.

Über Arrhythmie durch Störung der Reizbarkeit der Kammer, des Vorhofes und des Sinus.

Von

Prof. Dr. Franz Herzog.

(Mit 8 Kurven.)

Im Sinne der myogenen Theorie sind die verschiedenen Eigenschaften des Herzmuskels, die Reizbildung, die Reizbarkeit, die Reizleitung und die Kontraktilität voneinander unabhängig, jede derselben kann sich selbständig verändern, jede kann für sich allein größer oder kleiner werden. Das am öftesten beobachtete Beispiel dieses Verhaltens sind die Reizleitungsstörungen, die zu den bekannten typischen Arrhythmien führen.

Im Gegensatz hierzu verursacht die Veränderung der Reizbarkeit nach Wenckebach (1) nur unter gewissen Bedingungen eine charakteristische Rhythmusstörung. In dieser Beziehung bestehen nach ihm im Sinus folgende Verhältnisse. Bei größerer Reizbildung im Sinus wird die Frequenz größer, bei verminderter Reizbildung kleiner, denn scheller anwachsende Reize werden früher, langsam anwachsende Reize werden später Systolen auslösen. Die Vergrößerung und Verminderung der Reizbarkeit des Sinus führt jedoch nach Wenckebach zu demselben Resultat. Bei erhöhter Reizbarkeit werden schon kleinere Reize Systolen auslösen, die Herztätigkeit wird also frequenter, obwohl die Reizbildung nicht größer wurde. Andererseits wird bei Verminderung der Reizbarkeit des Sinus die Frequenz kleiner werden, denn nur größere Reize werden vermögen Systolen auszulösen, und da die Reize nur nach einer gewissen Zeit diese Größe erreichen werden, können die Systolen nur später entstehen, die Herztätigkeit muß also langsamer werden. Nach Wenckebach kann man die Folgen der Veränderung der Reizbildung, der Reizbarkeit oder beider im Sinus voneinander nicht unterscheiden.

Die Verminderung der Reizbarkeit des Vorhofs und der Kammer muß jedoch zu einer charakteristischen Arrhythmie führen, die sich in periodischem Ausfall von Vorhofkammer-, bzw. von Kammer-systolen äußert. Die Dauer dieser Intermissionen beträgt das Doppelte der normalen Perioden, und dies kann natürlich nur bei sonst ganz regelmäßigem Pulse nachgewiesen werden. Ferner darf man die Intermissionen nur dann auf die Störung der Reizbarkeit zurückführen, wenn Zeichen einer Herabsetzung der Reizleitung oder der Kontraktilität nicht vorhanden sind, denn bei Herabsetzung dieser Eigenschaften muß man die Intermissionen in erster Reihe dadurch erklären. Wenckebach (2) teilt später einen Fall mit, der diesen von ihm aufgestellten Forderungen entspricht. Ohne Zeichen einer Störung der Reizleitung und der Kontraktilität entstanden in diesem Falle periodische Intermissionen der Kammer-, manchmal des Vorhofs und der Kammer, und die Dauer dieser Intermissionen betrug zwei normale Perioden.

Einen ähnlichen Fall beschreibt J. Mackenzie (3), in dem jede zweite Kammersystole, zeitweilig jede zweite Vorhofkammersystole ausfiel. Im Falle von Rehfisch (4) bestanden Perioden von kurzer, mittellanger und langer Dauer, deren Dauer sich wie 1:2:3 verhielt, und diese verschiedenen Perioden entstanden anfangs unregelmäßig, später erschienen sie in regelmäßiger Folge. Die Perioden mittlerer Länge entsprachen also einer, die langen Perioden zwei aufeinander folgenden Intermissionen. Während der Intermission fehlte sowohl die Vorhof-, wie die Kammersystole (Elektrokardiogramm). Das Intervall war von abnormer Länge, seine Dauer veränderte sich jedoch nicht ($a-I: 0,3''$). Später wurde die Herztätigkeit rhythmisch, das Intervall war noch einige Zeit bedeutend verlängert ($a-I: 0,375''$), wurde aber schließlich fast normal ($0,22''$). Rehfisch erwähnt einen ähnlichen Fall von Hewlett (5). Außerdem beschreibt noch Edens (6) zwei Fälle, in denen infolge von Herabsetzung der Reizbarkeit des Vorhofs Vorhofkammersystolen ausfielen. Hay (7), Gossage (8) und Fries (9) beobachteten durch Reizbarkeitsstörung verursachte Kammersystolenausfälle.

Es sind also nur wenige Fälle bekannt, in denen die Herabsetzung der Reizbarkeit zu einer charakteristischen Arrhythmie führte. In dem einen meiner Fälle entstanden Vorhofkammerintermissionen, in dem anderen beobachtete ich außer Kammerintermissionen, solche Vorhofkammerintermissionen, deren Ursache nach

meiner Ansicht nur eine Herabsetzung der Reizbarkeit des Vorhofs sowohl als des Sinus sein kann.

Fall 1. Frau E. I., 50 Jahre alt. Die Herzdämpfung ist nach links vergrößert, der Spitzenstoß nach links verlagert und hebend, über der Aorta ein leises systolisches Geräusch, systolischer Blutdruck 150 Mm. (Riva-Rocci). Symptome von Dekompensation bestehen nicht, der Urin ist normal.

Am 3. Juli entstehen nach 4—6 Systolen Intermisionen sowohl im Radialpuls, wie an der Jugularis (Fig. 1). An der Jugulariskurve fehlt auch die Vorhofswelle vollständig. Die Dauer der normalen Perioden beträgt 0,92" bis 0,96", die Intermisionen dauern 1,9". Das Intervall dauert überall 0,2", seine Dauer verändert sich auch vor und nach der Intermision nicht. Außer diesen Intermisionen zeigt der Puls keine Veränderung, die Radialpulse sind gleich hoch, sowohl diese, wie die Wellen des Jugularispulses sind vollkommen rhythmisch, auch die Vorhofswellen erscheinen in demselben Rhythmus. Während der Intermision waren Herztöne nicht hörbar.

Fig. 1.

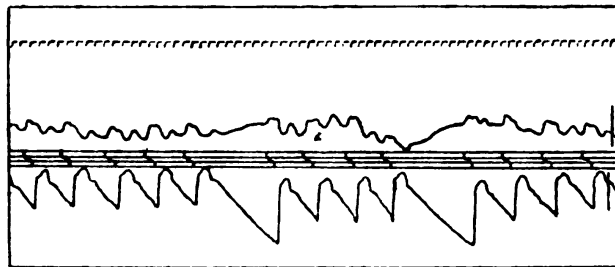
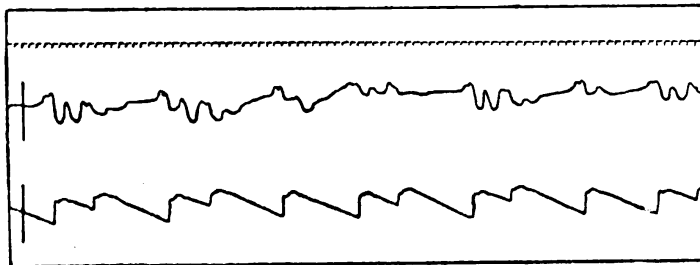


Fig. 2.

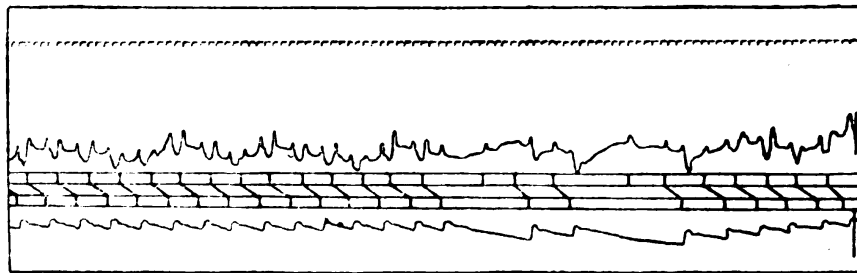


Nach 2 Wochen zeigt der Puls noch mehr Intermisionen (Fig. 2). Nach jeder normalen kurzen Periode folgen eine oder zwei lange Perioden. Die Dauer der kurzen Perioden beträgt 0,9" bis 0,94", jene der langen Perioden 1,8" bis 1,86". Die drei Wellen des Venenpulses sind auch jetzt gut erkennbar, auch die Vorhofswellen erscheinen immer zu rechter Zeit. Das Intervall beträgt überall 0,2". Während der Intermision fehlt sowohl der Radialpuls, wie auch alle Wellen des Jugularispulses. Die Wellen des Venenpulses sind nach der Intermision etwas größer, es ist dies eine Folge der stärkeren Füllung der Vene, welche auch an

dem langsamen Ansteigen der Jugulariskurve während der Intermission erkenntlich ist.

Fall 2. Frau P. M., 49 Jahre alt, wurde am 16. Mai 1918 auf die Klinik aufgenommen. 7 Wochen vor ihrer Aufnahme erkrankte sie mit einer Angina, seit 3 Wochen entsteht zeitweilig eine Schwellung an den Augenlidern und abends ein Anschwellen der Füße. Die Herzdämpfung ist nach links vergrößert, der Spitzenstoß hebend und nach links verlagert, in der ersten Zeit der Beobachtung hörte man drei Herztöne, an der Spitze war der erste derselben akzentuiert und im Beginn des Spitzenstoßes zu hören, der dritte Ton folgte unmittelbar dem zweiten. Später veränderte sich dieser Befund, der dritte Ton verschwand und es entstand an der Herzspitze ein systolisches Geräusch, ferner wurde der zweite Pulmonalton akzentuiert. Der Urin enthielt viel Eiweiß, viel granulierten Zylinder, einige hyaline Zylinder und einzelne rote Blutkörperchen. Der Blutdruck betrug 140/80 Mm. (Riva-Rocci). Die Wassermann'sche Reaktion war negativ. An den unteren Extremitäten bestanden starke Ödeme. Digitalis und Diuretica, Körperruhe und entsprechende Diät wirkten günstig, die Ödeme verschwanden. An den Radialis- und Jugulariskurven konnte ich folgendes beobachten.

Fig. 3.



Am 29. Mai, nachdem die Kranke schon Digitalis genommen hatte, entstanden sehr lange Intermissionen (Fig. 3), eine derselben betrug im Radialispulse 3,7". Zwischen diesen Intermissionen war der Puls vollkommen rhythmisch, oft Minuten lang, und über dem Herzen war noch protodiastolischer Galopprrhythmus zu hören. Im präsysstolischen Venenpulse fällt die a-Welle mit der v-Welle zusammen, darauf werde ich noch bei Besprechung der folgenden Kurven zurückkommen. Die Frequenz des Pulses beträgt ca. 85, das Intervall ist abnorm lang, doch verändert sich seine Länge nicht (a-c : 0,4"). Nach ganz rhythmischen Pulsen fällt an der Kurve plötzlich eine Vorhofkammersystole aus, dann erscheint eine Vorhofswelle am Ende der doppelten Dauer der normalen Periode und dieser a-Welle folgt keine Kammersystole. Nach einer normalen Periode zeigt sich wieder eine Vorhofswelle, die von den Wellen der Kammersystole gefolgt ist. In dieser Systole ist das Intervall etwas kürzer (a-c : 0,36"). Die nächste Vorhofkammersystole verspätet sich etwas, sie erscheint erst nach 0,9", während die Dauer der normalen Perioden 0,7" betrug. Das Intervall beträgt nun wieder 0,4". Nach der doppelten Dauer dieser verlängerten Periode entsteht wieder eine

a-Welle, ohne daß dieser eine Kammersystole folgt. Dann folgen in der verlängerten Periode zwei Vorhofkammersystolen, deren a-c: 0,4" beträgt, nachher kehrt die Herztätigkeit zu demselben Rhythmus zurück, den sie vor den Intermissionen hatte: eine Periode dauert durchschnittlich 0,7", das Intervall ist überall 0,4".

Fig. 4.

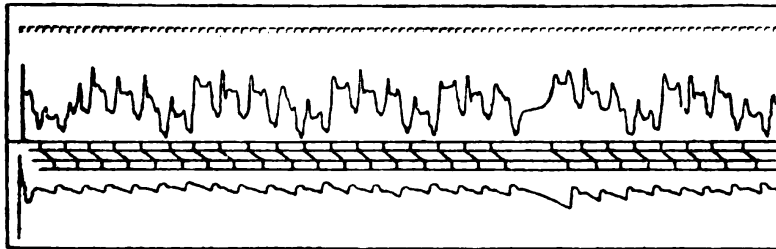
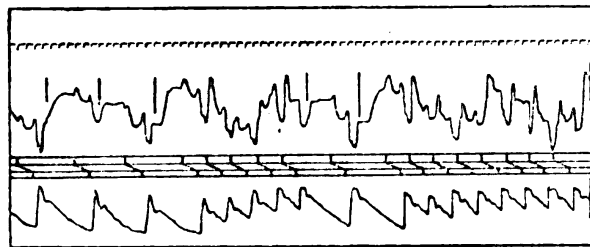


Fig. 5.



Am nächsten Tage verschwanden diese sehr langen Intermissionen, es entstanden nur mehr vereinzelt, manchmal gruppenweise (2—6 mal nacheinander) kurze Intermissionen, deren Dauer etwas größer war, als zwei normale Perioden. Auf der ersten Kurve variiert die Dauer der normalen Perioden zwischen 0,62" und 0,66" und die Intermission dauert 1,44" (Fig. 4). Auf der anderen Kurve beträgt die Dauer der normalen Pulse 0,58" bis 0,64", jene der gruppenweise auftretenden Intermissionen 1,32" (Fig. 5). An dieser Kurve erscheinen also die Intermissionen periodisch, jeder normalen Systole folgt eine Intermission. An der Kurve, des Venenpulses sieht man auf beiden Figuren zur Zeit der Kammersystole eine tiefe Senkung, vor derselben sieht man eine Welle, die der c-Welle entspricht, da sie genau zur Zeit des Carotispulses erscheint. Vor dieser Welle sieht man eine andere Welle, die 0,4" vor der c-Welle erscheint, über deren Entstehung man sich am besten zur Zeit der Intermissionen orientieren kann. Diese Welle ist nämlich auch bei der Systole nach der Intermission gut sichtbar, sie kommt also auch zu einer solchen Zeit zustande, wo sie unmöglich eine Folge der Kamertätigkeit sein kann, denn die Intermission betraf sowohl Vorhof als Kammer, diese Welle kann also nur die Vorhofwelle der nach der Intermission folgenden Systole sein. Die Vorhofwelle dieser Systole ist meistens etwas kleiner, als jene der nachfolgenden Systolen und dies rührt daher, daß diese letzteren Wellen nicht nur

Vorhofswellen sind, sondern daß sie auch immer die v-Wellen der vorhergehenden Systole enthalten, infolge des langen Intervalls fällt die a-Welle und die vorhergehende v-Welle zusammen, wodurch diese Wellen vergrößert werden. Während der Intermission fehlt jedes Zeichen einer Vorhof- oder Kammertätigkeit. Auf Fig. 5 sind die Stellen der fehlenden Vorhofswellen bezeichnet. Das Intervall beträgt überall 0,4" und verändert sich auch vor und nach den Intermissionen nicht.

Am 11. Juni entstanden wieder periodische Intermissionen, deren Sphygmophlebogramm die charakteristischen Eigenschaften der Leitungsarrhythmie zeigte (Fig. 6). Die Vorhofswellen folgen einander vollkommen rhythmisch, auch zur Zeit der Intermission erscheint die Vorhofswelle an der richtigen Stelle. Die Dauer des Intervalls ist veränderlich und nach der Intermission am kürzesten (a-c : 0,2"), bei den folgenden Systolen verlängert sie sich und erreicht ihre größte Länge vor der Intermission (0,3"). Während der Intermission ist weder am Radialis-, noch am Jugularispulse ein Zeichen einer Kammersystole vorhanden, es fällt also eine Kammersystole aus. Die Frequenz der Herztätigkeit ist dieselbe, wie auf Fig. 4 und 5.

Fig. 6.

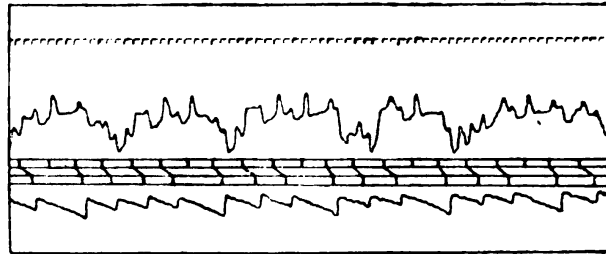
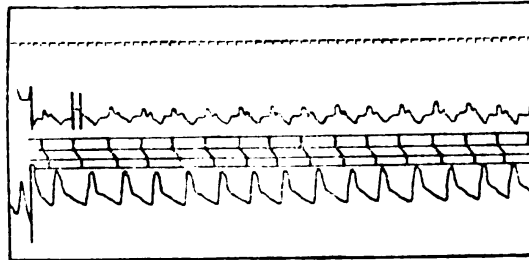


Fig. 7.



Nach einigen Tagen ist die Herztätigkeit vollkommen rhythmisch, am Sphygmophlebogramm finden sich ganz normale Verhältnisse und auch das Intervall ist jetzt 0,2" (Fig. 7).

Der erste Fall ist ein typisches Beispiel der Arrhythmie infolge Reizbarkeitsstörung des Vorhofes. Es entstehen im sonst rhythmischen Pulse periodisch Intermissionen, deren Dauer genau das Doppelte einer normalen Periode beträgt. Anfangs entstanden die Intermissionen seltener, als auf der später aufgenommenen

Kurve. An den Kurven fehlt während der Intermission nicht nur jedes Zeichen der Kammertätigkeit, sondern auch jede Spur der Vorhofswelle, welche sonst überall gut sichtbar ist. Ein Alternieren des Pulses ist nirgends vorhanden und auch die Reizleitung erfolgt überall in normaler Zeit. Die Vorhofwellen folgen einander ganz rhythmisch und weder an diesen Wellen noch am Radialis-pulse kann man eine solche Verschiebung beobachten, die dafür sprechen würde, daß die Reizleitung zwischen Sinus und Vorhof vermindert wäre. Die periodischen Vorhofkammerausfälle können also weder auf eine Reizleitungstörung, noch auf eine Störung der Kontraktilität zurückgeführt werden, die Ursache dieser Intermissionen kann nur die Herabsetzung der Reizbarkeit des Vorhofes sein, dafür spricht außerdem noch, daß die Dauer der Intermission zwei normale Perioden beträgt. Die Herabsetzung der Reizbarkeit, obwohl die Reizbarkeit im Verlaufe der Systolen fortwährend abnimmt, verändert nämlich weder die Größe noch die Dauer der Systolen, es entsteht im Pulse erst dann eine Veränderung, wenn die Reizbarkeit sich so stark verminderte, daß der Vorhof überhaupt nicht mehr reagiert. Dementsprechend fällt nach einer bestimmten Anzahl normaler Systolen eine Vorhofkammersystole aus und die nächste Systole erscheint wieder an normaler Stelle.

In meinem zweiten Falle zeigen die Kurven von Fig. 4 und 5 einfachere Verhältnisse und ich will mich darum zuerst mit diesen Kurven beschäftigen und erst dann die am vorhergehenden Tage beobachteten langen Intermissionen besprechen. Auf diesen Kurven ist der Puls außerhalb der Intermissionen vollkommen rhythmisch, die Größe der Wellen nicht veränderlich, es sind also keine Zeichen einer Störung der Reizbildung oder der Kontraktilität vorhanden. Deshalb ist es ganz unwahrscheinlich, daß die Intermissionen infolge von Herabsetzung der Reizbildung oder der Kontraktilität entstanden wären, eine Herabsetzung dieser Eigenschaften des Herzmuskels müßte auch vor und nach den Intermissionen den Puls verändern oder man müßte annehmen, daß die Reizbildung oder die Kontraktilität sich ganz plötzlich in so großem Grade verminderte, daß eine mehr als doppelt lange Periode bzw. eine Intermission entstand, und daß dann wieder ganz plötzlich die Reizbildung oder die Kontraktilität sich bis zur früheren Größe verbesserte. Diese Annahme entbehrt jeder Wahrscheinlichkeit und man muß deshalb an eine andere Ursache der Intermissionen denken.

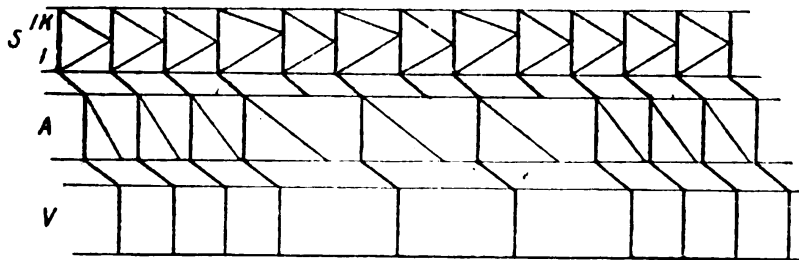
Das Intervall zwischen Vorhof- und Kammersystole ist zwar abnorm lang, doch verändert sich seine Länge nicht. Letzteres

spricht dafür, daß trotz des langen Intervalles sich die Leitung im His'schen Bündel im Verlauf der Systolen nicht vermindert. Da jedoch an den Intermissionen auch die Vorhöfe teilnehmen, könnte in unserem Falle nur eine Leitungsstörung zwischen Sinus und Vorhof in Betracht kommen. Die Zeichen einer solchen Leitungsstörung fehlen jedoch vollkommen, eine für diese Störung charakteristische Verschiebung der Vorhofkammersystolen ist nirgends vorhanden. Die Intermissionen können also auch nicht die Folge einer Leitungsstörung sein.

Nach meiner Ansicht kann man die Intermissionen, deren Dauer immer etwas mehr als zwei normale Perioden beträgt, folgendermaßen erklären. Als Ursache des Vorhofkammerausfalles kann nach dem Gesagten nur mehr die Reizbarkeitsstörung des Vorhofes in Betracht kommen, nur diese kann ohne vorhergehende Veränderung des Pulses zu Intermissionen führen. Die Systole nach der Intermission müßte jedoch an normaler Stelle, nach zwei normalen Perioden erscheinen. Diese Systole verspätete sich jedoch in unserem Falle, die Intermission dauerte immer länger als das Doppelte der normalen Periode. Infolgedessen können diese Intermissionen durch die Verminderung der Reizbarkeit des Vorhofes allein nicht erklärt werden, die Verlängerung der Intermission muß eine andere Ursache haben. Diese Verlängerung der Intermission wird verständlich, wenn man annimmt, daß während der Intermission nicht nur die Reizbarkeit des Vorhofes, sondern auch jene des Sinus vermindert war: deshalb reagierte einerseits der Vorhof nicht und deshalb konnte andererseits die Kontraktion des Sinus nicht zur rechten Zeit sondern erst später erfolgen, infolge der Herabsetzung der Reizbarkeit im Sinus konnte nämlich hier nur durch einen größeren Reiz eine Systole ausgelöst werden und diese Größe konnte der Reiz nicht nach einer normalen Periode, sondern erst nach längerer Zeit erreichen. Dem entsprechend verspätet sich die folgende Systole, obwohl der Reiz dieser Systole, zur normalen Zeit wirksam wurde, und die Intermission dauert infolgedessen länger als zwei normale Perioden. Diese Erklärung stellt Fig. 8. dar. Die vertikalen Linien bezeichnen in der ersten Reihe die Systole des Sinus (S), in der zweiten Reihe die Vorhofsstole (A), in der dritten Reihe die Kammersystole (V). Sie sind durch schiefe Linien verbunden, die der Überleitungszeit vom Sinus zum Vorhof und von hier zum Ventrikel entsprechen. In der ersten Reihe (S) bezeichnen die oberen schiefen Linien die Zunahme der Reizbarkeit des Sinus d. h. die Abnahme der Reizschwelle nach jeder Systole (IK), die unteren schiefen Linien das

Anwachsen des Reizes im Sinus nach der Systole (I). Nach jeder Systole des Sinus sinkt die Reizschwelle und nimmt der Reiz zu, und wenn letzterer die Reizschwelle erreicht hat, erfolgt die nächste Systole. Während der Intermission wächst der Reiz im Sinus auf dieselbe Weise an, wie in den normalen Perioden, die Reizbarkeit ist jedoch herabgesetzt, die Reizschwelle nimmt langsamer ab und infolgedessen dauert es längere Zeit bis der Reiz eine solche Größe erreicht hat, daß er hier eine Systole auslösen kann. Dadurch wird die Intermission länger als zwei normale Perioden, trotzdem daß der Reiz der nach der Intermission entstehenden Systole zur rechten Zeit wirksam wurde. Die in der Rubrik A befindlichen schiefen Linien veranschaulichen die Veränderung der Reizschwelle des Vorhofs. Die Reizschwelle sinkt im Verlauf der Systolen immer langsamer, und während der Intermission erreicht die Reizbarkeit die Reizschwelle überhaupt nicht, es muß also eine Vorhofkammersystole ausfallen. Nach der Intermission folgt eine normal verlaufende Vorhofkammersystole, dann entsteht auf dieselbe Weise wieder eine Intermission und das wiederholt sich noch einmal. Nachher wird die Herztätigkeit wieder rhythmisch.

Fig. 8.



Auf Grund des Gesagten können auch die sehr langen Intermissionen erklärt werden, die einen Tag früher beobachtet wurden (Fig. 3). Bei vollkommen rhythmischen Pulse — nach ungefähr 30 gleichgroßen und gleichlangen Radialispulsen, denen auch am Venenpuls ganz rhythmische Wellen entsprechen — entstehen sehr lange Intermissionen im Radialispuls, wobei im Venenpuls auch die Vorhofwellen teilweise fehlen. Die Vorhof-Kammer-Intermissionen können auch hier nur durch die Verminderung der Reizbarkeit des Vorhofs erklärt werden. Die stellenweise auftretenden isolierten Kammer-Intermissionen sind auf die Herabsetzung der Reizbarkeit der Kammer zurückzuführen, denn das Intervall verlängert sich vor der Intermission nicht und es verkürzt sich nach derselben kaum oder überhaupt nicht. Die Ver-

langsamung des Rhythmus, die Verlängerung der Perioden nach der ersten langen (drei normalen Perioden entsprechenden) Intermission kann durch die Herabsetzung der Reizbarkeit des Sinus erklärt werden, wie das bei Besprechung der Fig. 4 und 5 ausgeführt wurde. Ebenso lassen sich die nach der zweiten Vorhofintermission auftretenden zwei verlängerten Perioden erklären. Nach diesen kehrt die Herztätigkeit zum früheren Rhythmus zurück.

Diese Erklärung der Verlängerung der Intermissionen ist auch darum wahrscheinlich, weil auch in anderen Fällen beobachtet wurde, daß die Herabsetzung der Erregbarkeit sich von einem Teil des Herzens zeitweilig auf einen anderen Teil desselben verbreitete. So im Falle Wenckebach's, in dem die verminderte Erregbarkeit der Kammer zu Kammersystolenausfällen führte, jedoch außerdem manchmal auch die Erregbarkeit des Vorhofs sich verminderte und dann Vorhof-Kammer-Intermissionen entstanden. Ferner im Falle von Mackenzie, in dem aus derselben Ursache abwechselnd Kammer- und Vorhof-Kammer-Intermissionen entstanden. Eine analoge Erscheinung ist es, daß in meinem Falle die Herabsetzung der Erregbarkeit des Vorhofs sich von hier zeitweilig auf den Sinus verbreitete.

Unter gewissen Umständen kann also auch die Herabsetzung der Reizbarkeit des Sinus sich in einer typischen Arrhythmie äußern. Wenn bei rhythmischem Pulse ohne den Zeichen einer Verminderung der Reizleitung und der Kontraktilität periodische Vorhof-Kammer-Intermissionen auftreten, deren Dauer etwas länger ist als zwei normale Perioden, so kann man daraus schließen, daß die Reizbarkeit nicht nur im Vorhof, sondern auch im Sinus herabgesetzt ist, denn die Verlängerung der Intermission kann nur durch die Verminderung der Reizbarkeit des Sinus erklärt werden. Die Herabsetzung der Reizbarkeit des Sinus verursacht nämlich eine Verlängerung der Perioden, während die verminderte Reizbarkeit des Vorhofs allein nur zu Vorhof-Kammer-Systolenausfall führt, ohne den Sinus-Rhythmus zu verändern.

Schließlich will ich noch erwähnen, daß die Kranke wegen den schweren Dekompensationserscheinungen trotz den starken Intermissionen Digitalis bekam und die Arrhythmie während der Digitalisbehandlung verschwand. Die Herabsetzung der Reizbarkeit ist also keine Kontraindikation für dieses Mittel.

Beachtenswert ist ferner in meinem zweiten Falle die beständig lange Dauer des Intervalls, also der Überleitungszeit

zwischen Vorhof und Kammer. Das Intervall betrug Tage hindurch 0,4", ohne daß dabei Kammersystolen ausfielen. Später wurde die Überleitungszeit kürzer und jetzt entstanden typische, auf Leitungsstörung beruhende Kammersystolenausfälle. Es entstand also bei kürzerem Intervall eine Leitungsarrhythmie, während früher bei bedeutend längerem Intervall keine Kammersystolen ausfielen. In beiden Fällen hatte der Puls dieselbe Frequenz, die Inanspruchnahme des His'schen Bündels war also dieselbe.

Griffith und Cohn (10), Rehfisch (4), Schruppf (11) und Edens (6) beschreiben ein andauernd langes Intervall ohne Kammersystolenausfall. Mein Fall ist besonders darum beachtenswert, weil er beweist, daß die Verlängerung der Überleitungszeit auch bei ein und demselben Kranken kein verlässliches Maß der Leitungsstörung ist.

Die Dauer der Überleitungszeit hängt nach Beobachtungen von Rehfisch (4) von der Frequenz der Herztätigkeit ab, bei geringer Frequenz ist das Intervall größer, bei hoher Frequenz ist es kleiner; dies beruht auf der Veränderung der Überleitungszeit, denn die Dauer der Vorhofsystole verändert sich dabei kaum. Auch beim gesunden Menschen wurde abnorm langes Intervall beobachtet, ohne daß dies zu Leitungsarrhythmie geführt hätte. In solchen Fällen beobachtete Schruppf (12) prä-systolischen und protodiastolischen Galopprrhythmus, den er darauf zurückführt, daß infolge der langen Überleitungszeit die Vorhofsystole der Kammer-systole so sehr vorangeht, daß der Ton der Vorhofsystole nicht mehr, wie normal, mit dem ersten Herzton verschmilzt, sondern daß er vom ersten Herzton getrennt, als dritter Herzton hörbar wird. Je nach der Länge der Überleitungszeit und der Frequenz der Herztätigkeit hört man diesen dritten Ton vor dem ersten oder nach dem zweiten Herzton.

In meinem Falle bestand zur Zeit, als das Intervall 0,4" betrug, protodiastolischer Galopprrhythmus, was den Beobachtungen von Schruppf entspricht. Gegen diese Erklärung des Galopprrhythmus könnte man aber einwenden, daß der Ton der Vorhofsystole in den Fällen von Dissoziation sehr leise, oft kaum hörbar ist, während wir beim Galopprrhythmus einen viel stärkeren dritten Ton hören. Dieser Gegensatz wird aber verständlich, wenn man bedenkt, daß z. B. in meinem Falle die Vorhofwelle mit der v-Welle der vorhergehenden Systole zusammenfiel, daß also die Vorhofsystole zu einer Zeit entstand, wo der Druck im Vorhof auch aus anderer Ursache, nämlich infolge der Kammertätigkeit erhöht

war. Die Vorhofsystole erfolgte also bei stärkerer Füllung, bei größerem Druck im Vorhof und deshalb ging sie mit einer größeren Anspannung der Vorhofswand einher, was zu einer Verstärkung des Vorhoftones führte.

Literatur.

1. K. F. Wenckebach, Die Arrhythmie als Ausdruck bestimmter Funktionsstörungen des Herzens 1903. — 2. Ders., Beiträge zur Kenntnis der menschlichen Herztätigkeit. Arch. f. Anat. u. Phys., Physiol. Abteil. 1906. — 3. J. Mackenzie, The cause of heart irregularity of influenza. Brit. med. Journ. 1912. — 4. Rehfisch, Ein Fall von andauernd verlängertem Intervall und Herabsetzung der Reizbarkeit des Herzens. Zentralbl. für Herz- u. Gefäßkrankh., 1917. — 5. Hewlett, Cit. bei Rehfisch. — 6. E. Edens, Die Digitalisbehandlung 1916. — 7. J. Hay, Bradycardia and cardiac arrhythmia produced by depression of certain of the functions of the heart. The Lancet. V. I. 1906. — 8. Gosage, cit. bei Edens. — 9. Fries, cit. bei Edens. — 10. Griffith u. Cohn, Cit. bei Rehfisch. — 11. P. Schrumppf, Über vorübergehende Überleitungsstörungen und Dissoziationen bei habituell verlängertem P-R-Intervall im Elektrokardiogramm. Zeitschr. f. klin. Med. 84, 1917. — 12. Ders., Die Spaltung resp. Verdoppelung der Herztöne. Deutsches Arch. f. klin. Med. 126.
-

Aus dem pathologisch-hygienischen Institut der Stadt Chemnitz.
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Nauwerck.)

Beiträge zur Kasuistik der Syphilis des Zentralnervensystems.

Von

Dr. M. Staemmler,
Assistenten am Institut.

Wenn auch die Literatur über die Syphilis des Zentralnervensystems schon außerordentlich groß ist, so mag es doch wohl erlaubt sein, 2 Fälle dieser Erkrankung zu beschreiben, die sowohl mit manchen, noch ziemlich allgemein verbreiteten Ansichten im Widerspruch stehen, als auch unter sich wieder so bemerkenswerte Differenzen aufweisen, daß sie gerade als Illustration für die Mannigfaltigkeit des Bildes der Lues des Zentralnervensystems dienen können.

Beiden gemeinsam ist der akute Beginn und Verlauf der Krankheit. Während aber im 1. Falle auch das anatomische Bild das einer akuten Entzündung war, zeigt das letztere einen ganz ausgesprochen chronischen Prozeß, der nur durch seine plötzlich einsetzenden Folgeerscheinungen den Eindruck einer akuten Erkrankung erweckt hatte.

I.

Albert K., 23 Jahre alt, kam Anfang Juni 1920 wegen eines syphilitischen Primäraffektes mit indolenten Bubonen in ärztliche Behandlung. Die Wassermann'sche Reaktion im Blut war stark positiv. Daraufhin wurde eine Neosalvarsankur (6 mal 0,45 cem) durchgeführt. Sekundärerscheinungen wurden nicht beobachtet. Die Kur war Anfang August beendet.

Am 23. August erkrankte Pat. plötzlich mit Fieber und Kopfschmerzen.

Am 26. August stellte sich bei heftiger werdenden Kopfschmerzen eine Lähmung des rechten Augenlides ein. Bewußtlosigkeit und Krämpfe bestanden nicht.

Am 31. August wurde Pat. in das KÜchwaldkrankenhaus der Stadt Chemnitz (Direktor: Hofrat Prof. Dr. Clemens) aufgenommen.

Aufnahmebefund: 161 cm großer, kräftig gebauter Pat. Das rechte Augenlid hängt über den Bulbus herab und kann nur mit Mühe ein Stück gehoben werden. Die rechte Pupille ist stark erweitert und reagiert nicht auf Lichteinfall. Konvergenzreaktion erhalten. Die Augenbewegungen sind rechts nach allen Seiten eingeschränkt, links normal. Facialis o. B. Leichte Nackensteifigkeit.

Bauchdeckenreflexe normal, beiderseits gleich, Fußsohlenreflex rechts herabgesetzt, links lebhaft, Patellarreflex rechts lebhafter als links. Babinski nicht vorhanden, Kernig +, Sensibilität normal.

Innere Organe ohne krankhaften Befund. Temperatur 39,5 °.

Krankheitsverlauf: 2. September 1920 Lumbalpunktion: Druck stark erhöht, 530 mm Wasser. Liquor leicht getrübt, Nonne-Apelt +, Zellgehalt stark erhöht. Wassermann'sche Reaktion im Liquor —. Stärkste Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit wechselnd, Kernig +.

4. September: 1. Neosalvarsaninjektion von 0,15 ccm intravenös. Nach der Injektion stärkste Kopfschmerzen, so daß Pat. schreit und um sich schlägt. Schüttelfrost.

9. September: 2. Neosalvarsaninjektion in gleicher Dosis. Wiederum heftigste Kopfschmerzen und Schüttelfrost. Zwischen den Injektionen schwankt die Temperatur zwischen 37,0 und 38,4 °.

Das rechte Augenlid kann jetzt etwas gehoben werden. Doppelbilder. Sämtliche Augenmuskeln rechts paretisch. Nackensteifigkeit nur angedeutet.

15. September: 3. Neosalvarsaninjektion in gleicher Dosis, die besser vertragen wird.

21. und 28. September: Wassermann'sche Reaktion im Blut —.

24. und 29. September: 0,4 und 0,8 Hydrargyrum salicylatum. Vom 29. September ab steigt die Temperatur, so daß sie oft 38 ° überschreitet.

2. Oktober: Pat. ist sehr schwach. Kopfschmerzen und Nackensteifigkeit nehmen zu. Kernig +, Babinski links angedeutet.

7. Oktober: Lumbalpunktion: 490 mm Wasserdruck. Flüssigkeit trüb, Zellen stark vermehrt. Liquor bakteriologisch steril. Augenspiegelung ergibt Stauungspapille rechts.

Pat. läßt unter sich, antwortet nur unklar, ist sehr hilflos.

9. Oktober: Pat. verfällt sichtlich. Es ist eine schlaffe Lähmung des linken Armes und Beines eingetreten. Pat. reagiert nicht mehr auf Anruf. Im rechten Arm und Bein motorische Unruhe.

10. Oktober: Tod.

Die am 11. Oktober von Herrn Geheimrat Nauwerck vorgenommene Sektion (Sektionsnummer 573/1920 KÜchwald) ergab folgenden Befund: Mäßig große kräftig gebaute männliche Leiche in mittlerem Ernährungszustand. Keine Narbe am Penis. Pupillen rund, mittelweit, beiderseits gleich.

Schädeldach ziemlich dünn, blaß, mit gut erhaltener Diploe. Keine Resorptionserscheinungen an der inneren Tafel. Dura glatt, durchscheinend, etwas über die Norm gespannt. Im Sinus longitudinalis wenig

flüssiges Blut. Innenfläche der Dura und Arachnoidea mattglänzend. Windungen des Gehirns abgeflacht, Sulci verstrichen. Pia der Konvexität zart, größere und kleinere Venen ziemlich stark mit Blut gefüllt. Nur in einzelnen Sulci leichte fibröse Verdickung.

Keine deutliche Asymmetrie des Gehirns. Balken nicht vorgewölbt. Beim Einschneiden der Seitenventrikel entleeren sich wenige Tropfen leicht getrübbten Liquors.

Hirngewicht mit Pia 1480 g. An der Gehirnbasis sieht man, zwischen den Olfactorii beginnend, über das Chiasma und die Trichter- gegend bis auf die Brücke sich erstreckend, eine trübe grauweißliche, salzige Infiltration, die sich auch in die Fissurae Sylvii erstreckt. Tuberkeln sind nicht zu sehen. Pia der Konvexität leicht abziehbar, Seitenventrikel etwas erweitert.

Hirnsubstanz blaß, ödematös. Beim Stehen treten eine größere Anzahl Blutpunkte hervor. Plexus chorioidei o. B.

Die Zerlegung des Gehirns unter Schonung der Vierhügel- gegend ergibt keine sichere Veränderung. Etwas verdächtig ist die innere Kapsel im Gebiet des mittleren Drittels des rechten Linsenkernes, indem hier das Gewebe vielleicht etwas stärker hervorspringt und leicht verfärbt ist. Brücke und Kleinhirn frei.

Basale Arterien scheinbar zart (sie werden der mikroskopischen Untersuchung wegen nicht aufgeschnitten).

Venen der Papille in der rechten Retina deutlich erweitert. Papille scharf begrenzt, nicht geschwollen, ganz blaßgrau-rötlich gefärbt.

Aus der übrigen Sektion sei kurz erwähnt: Ödem und Hyperämie sowie vereinzelte parenchymatöse Blutungen in den Lungen. Schleimhaut- blutungen in Magen und Ileum. Pulpablutungen in der Milz. Venöse Hyperämie der Nieren. Nirgends im Körper irgendwelche Zeichen einer frischen oder älteren Tuberkulose.

Die Veränderungen der Pia mater an der Basis hatten eine außer- ordentliche Ähnlichkeit mit denen bei Meningitis tuberculosa. Da sich aber nirgends Tuberkeln nachweisen ließen, so glaubte Herr Geheimrat Nauwerck schon nach dem makroskopischen Befund Tuberkulose aus- schließen zu müssen und stellte zunächst nur die Diagnose auf Menin- gitis basilaris, wahrscheinlich syphilitischer Natur.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden die Stücke so herausgeschnitten, daß sowohl die Kerne der Hirnnerven, speziell des Oculomotorius, Trochlearis und Abducens, als auch ihre Austrittsstellen aus dem Gehirn und die Pia der Basis in Übersichtspräparaten zu Ge- sicht gebracht werden konnten. Außerdem wurden noch Stücke der Hirnrinde (Stirnhirn, Zentralhirn, Occipitalhirn, Kleinhirn) mit der Pia und die Gebiete der inneren Kapsel untersucht.

Als Färbungen wurde hauptsächlich die mit Hämalaun-van Gieson, daneben Spezialfärbungen auf elastische Fasern, Plasmazellen, Tuberkel- bazillen, Spirochäten und andere benutzt.

Mikroskopischer Befund.

Am stärksten sind die Veränderungen im Gebiet der Hirnschenkel und Brücke.

Die *Pia mater* liegt der Hirnsubstanz fest auf und ist durch ein zelliges Exsudat infiltriert. Unter diesen Zellen herrschen vielleicht die Lymphocyten etwas vor, doch sind auch polynucleäre Leukocyten in großer Zahl vorhanden. Von der *Pia* aus geht die Infiltration in ganz geringem Grade diffus auf die Hirnsubstanz über, breitet sich nach dieser aber vor allem dadurch aus, daß sie sich in die Lymphräume der in das Gehirn eintretenden Blutgefäße fortsetzt und diese mit einem mehr oder weniger dicken Mantel umgibt.

Die rechte Seite ist wesentlich stärker befallen als die linke. Das sieht man vor allem an den Austrittsstellen der *Nervi oculomotorii*. Während der linke fast frei ist, ist der rechte von einer starken Infiltration mit Lymphocyten, polynucleären Leukocyten und Plasmazellen durchsetzt, die die einzelnen Nervenbündel auseinanderdrängt und besonders um die kleinen, erweiterten, oft mit Leukocyten gefüllten Venen stark entwickelt ist.

In diesen Infiltraten finden sich auch einzelne Riesenzellen, die zum Teil von unbestimmtem Typ sind, mit nur wenigen, oft auffallend großen Kernen, zum Teil aber den ganz ausgesprochenen Charakter Langhans'scher Riesenzellen tragen. Knötchen, die im Sinne von Tuberkeln zu deuten wären, sind nicht zu finden, wenn auch hier und da die Exsudatzellen sich etwas knötchenförmig gruppieren.

Am stärksten ist das Exsudat im subarachnoidealen Raume um die größeren Arterien und Venen herum. Es besteht hier fast nur aus polynucleären Leukocyten und Plasmazellen; die Zahl der Lymphocyten tritt dagegen sehr zurück. Fibrin ist hier und da nachweisbar. Die Infiltration reicht vielfach bis unmittelbar an die Arachnoidea heran.

Die Arterien selbst zeigen zum Teil außerordentlich starke Veränderungen. Doch ist gleich zu bemerken, daß nicht alle in derselben Stärke befallen sind, sondern daß gerade eine eigentümliche Ungleichmäßigkeit auffällt, indem nahezu normale neben starkst veränderten Gefäßen liegen.

Am schwersten erkrankt ist stets die *Adventitia*. Sie ist bei fast keiner Arterie völlig frei, doch ist der Grad ihrer Veränderung sowohl bei den verschiedenen Arterien, als auch im Verlauf derselben Arterie sehr verschieden. Stets fällt schon bei schwacher Vergrößerung ihre starke Verdickung und ihr Kernreichtum ins Auge, beides bedingt durch eine dichte Infiltration mit polynucleären Leukocyten, denen meist vereinzelt Lymphocyten, reichlicher Plasmazellen beigemischt sind. Diese Infiltration kann stellenweise so dicht werden, daß man geradezu von Wandabscessen sprechen kann (so an der *Art. cerebri post. dextra*).

Gerade an solchen Stellen zeigt sich dann gewöhnlich auch eine starke Beteiligung der *Media*, die von der Entzündung mit ergriffen und deren Muskulatur auf das schwerste geschädigt wird. Ihre Erkrankung geht in hohem Maße dem Grade nach der der *Adventitia* parallel. Bald ist sie im ganzen verschmälert, indem die äußersten Schichten der Muskulatur zerstört sind, bald ist die Entzündung an mehr umschriebener Stelle in sie eingedrungen und durchsetzt sie evtl. bis zur *Elastica interna* (*Art. cerebelli sup. dextra*), bald erscheinen einzelne Muskelbündel durch das eitrige Exsudat gleichsam sequestriert und fast ohne

Zusammenhang mit der Nachbarschaft. Im allgemeinen ist aber wenigstens ein schmaler Saum erhalten, so daß fast nirgends die Entzündung bis zur Intima vordringt. Eigentliche Nekrosen, wie sie besonders bei der Periarteriitis nodosa zu finden sind, wurden in der Muskulatur nicht beobachtet.

Die *Elastica interna* ist im allgemeinen intakt, selbst dort, wo die Eiterung bis dicht an sie herangeht. Doch wurde an der Art. basilaris eine Stelle gefunden, wo ihre Kontinuität unterbrochen war, und sich die Reißenden klumpig aufgerollt hatten. Hier und da fand sich auch eine umschriebene Auffaserung der *Elastica interna*, aber augenscheinlich ohne Beziehung zu den entzündlichen Veränderungen.

Die feinen Fasern der *Elastica externa* erscheinen im Gebiet der Infiltrationen im allgemeinen normal. Manchmal sind sie anscheinend etwas gröber, wie verklumpt, und wirrer angeordnet.

Die Intima der Arterien ist im allgemeinen wenig verändert. Insbesondere möchte ich hervorheben, daß stärkere Grade von Enderteriitis obliterans im Sinne Heubner's nirgends zu beobachten sind.

An einzelnen Arterien allerdings, so besonders der Art. cerebri post. dextra, der Art. cerebelli sup. dextra und anderen, findet sich nach innen von der *Elastica interna* eine meist den ganzen Umfang der Arterie betreffende, aber verschieden starke, polsterartige Verdickung der Innenhaut, die das Lumen der Arterie in meist nicht allzustarkem Grade verengt. Diese Verdickung besteht hauptsächlich aus einem im ungefärbten Präparat gelb-bräunlich pigmentierten, bei van Giesonfärbung sich wenig tingierenden Gerüst aus plumpen Balken und unbestimmt amorphen Massen, zwischen denen sich spindelige bis ovale Zellen, Leukocyten und, besonders nach der *Elastica* zu, Bindegewebsfibrillen und Granulationsgewebe mit Gefäßen finden. Häufig läßt sich an der dem Lumen zugewandten Oberfläche der Verdickung ein zusammenhängender, manchmal lamellos abgehobener Saum flacher, endothelialer Zellen nachweisen; augenscheinlich handelt es sich um parietale Thromben, die zum Teil organisiert, an ihrer Oberfläche von gewucherten Endothelien überzogen sind.

Die Venen zeigen meist ähnliche Veränderungen wie die Arterien. Ein gewisser Unterschied besteht nur insofern, als die Infiltration in der Venenwand häufiger bis an die Intima vordringt, während die äußeren Adventitiaschichten oft weniger betroffen sind.

An ganz umschriebenen Stellen finden sich in dem Exsudat zwischen den Blutgefäßen diffuse, niemals knötchenförmige Nekrosen. An einer Stelle war eine Vene vollständig in ein derartiges verkästes Exsudat eingebettet, so daß von ihr bis auf einen feinen Bindegewebsaum nichts mehr zu erkennen war. In diesem nekrotischen Exsudat war übrigens eine beginnende Organisation nachweisbar. Im allgemeinen tritt die Bildung von Granulationsgewebe sehr in den Hintergrund. Man hat fast überall eine rein exsudative, eitrig-fibrinöse Entzündung vor sich.

Nach dem hinteren Ende der Brücke zu nimmt die Infiltration der Pia ab. Auch die perivaskuläre Infiltration der in das Gehirn eintretenden Gefäße wird viel geringer. Die Art. vertebrales, kurz vor ihrem

Zusammenfluß zur Art. basilaris getroffen, sind fast frei von Veränderungen.

Dagegen zeigen beide Nervi abducentes wiederum geringe entzündliche Erscheinungen, sind übrigens beide in gleicher Weise betroffen. Der Acusticofacialis, links getroffen, ist etwas stärker infiltriert.

An der Pia der Medulla oblongata sind kaum noch Veränderungen nachweisbar.

Die medialen Teile der Fossae Sylvii zeigen wieder stärkere Leptomeningitis. Besonders zeigt die rechte Arteria Fossae Sylvii, wie später noch zu erwähnen, starke Wandveränderung.

An der Konvexität des Gehirnes finden wir im Stirnhirn noch geringe, aber deutlich nachweisbare, hauptsächlich lymphocytäre Infiltration der Pia, ohne Erkrankung der Gefäße, Zentralhirn und Occipitallappen sind frei, Kleinhirn ist wieder etwas stärker affiziert.

Im hinteren Schenkel der r. inneren Kapsel finden sich viel schwerere Veränderungen als die makroskopische Untersuchung sie erwarten ließ, Veränderungen, die zum Untergang großer Teile der Bahnen geführt haben. Sie sind nicht streng auf die innere Kapsel beschränkt, sondern greifen auf den Thalamus opticus über und sind nicht gleichmäßig, sondern fleckweise angeordnet. Die stärkst veränderten Partien lassen von nervösem Gewebe nichts mehr erkennen, sondern bestehen fast ausschließlich aus großen Körnchenzellen, zwischen denen in normaler Zahl kleine, unveränderte Blutgefäße verlaufen. Hier und da läßt sich etwas kleinzellige Infiltration um diese herum nachweisen, die wohl als reaktiv aufzufassen ist. Die zwischen diesen frischen Erweichungsherden liegenden Partien zeigen eine eigenartige Auflockerung und Quellung des Gewebes mit Untergang der nervösen Bestandteile. Hier und da lassen sich auch in diesen Gebieten schon einzelne Körnchenzellen nachweisen.

Die Ursache für diese Erweichung ist eine frische Thrombose der Art. cerebri media dextra. Die Arterie ist durch einen aus Fibrin, roten Blutkörperchen und sehr zahlreichen Leukocyten gebildeten Thrombus völlig verschlossen. Ihre Wand ist stark verändert, zeigt allerdings im wesentlichen eine leukocytäre Infiltration der Adventitia, während Muskularis, elastica interna und Intima gut gehalten sind. In der Umgebung des thrombosierten Teiles der Arterie, dem medialen Teil der Fossa Sylvii, ist die Pia sehr stark entzündlich verändert. Besonders fällt hier ein starkes Übergreifen der Entzündung auf die Hirnsubstanz auf.

Besonders wurde darauf geachtet, ob sich in der Hirnsubstanz, abgesehen von dem geringen Übergreifen der pialen Entzündung auf sie, Veränderungen degenerativer Art, speziell an den Hirnnervenkernen, nachweisen ließen. Dies war aber nirgends der Fall. Die klinischen Erscheinungen von seiten der Hirnnerven müssen also als Folge des Übergreifens der entzündlichen Piaprozesse auf sie aufgefaßt werden. Damit stimmt überein, daß auch histologisch der rechte Oculomotorius sich stärker verändert erwies als der linke.

Die kurz vor dem Tode entstandene linksseitige Hemiplegie ist durch die Thrombose der Art. Fossae Sylvii dextra mit der Erweichung im Gebiet der inneren Kapsel gut erklärt.

Schließlich sei noch betont, daß Färbungen auf Tuberkelbazillen sowie auf Spirochäten negativ geblieben sind.

Fassen wir die makroskopischen und mikroskopischen Befunde kurz zusammen, so kommen wir zu folgendem Ergebnis: Es handelt sich um eine akute Meningitis, die durch eine Infiltration der Pia, besonders an der Gehirnbasis, charakterisiert ist und zu einer starken, hauptsächlich aus polynucleären Leukocyten bestehenden Exsudation in den Subarachnoidealraum, namentlich in der Umgebung der Blutgefäße geführt hat. Ein besonderes Gepräge erhält diese Entzündung durch das stellenweise Auftreten von Nekrosen in dem Exsudat, durch das Auftreten von Riesenzellen zum Teil vom Langhans'schen Typ und durch die starke Beteiligung der Blutgefäße, vornehmlich der Arterien; diese zeigen einmal eine stets in der Adventitia beginnende, häufig aber bis in die Media fortgeschrittene, eitrige Entzündung der Wand, daneben eine auffallende Neigung zu Thrombosen.

Aus dieser kurzen Zusammenfassung, wie auch schon aus dem makroskopischen Aussehen der Pia geht hervor, daß eine gewöhnliche eitrige Meningitis nicht vorliegt. In diesem Zusammenhang sei hervorgehoben, daß Eitererreger (Staphylokokken, Streptokokken usw.) im Exsudat nicht nachgewiesen werden konnten.

Es kann sich deshalb nur um die Frage handeln, ob eine tuberkulöse oder eine syphilitische Erkrankung vorliegt. Daß die Unterscheidung beider sowohl makroskopisch als mikroskopisch außerordentlich schwer sein kann, geht aus den verschiedensten Arbeiten hervor. Nonne¹⁾ gibt Boettiger²⁾ recht, daß, sobald keine Erreger gefunden werden, die sichere Differentialdiagnose zwischen tuberkulöser und syphilitischer Meningitis unmöglich sein kann, wenigstens, wenn das Zentralnervensystem allein untersucht wird. Baumgarten³⁾ hat darauf hingewiesen, daß auch die Gefäßveränderungen bei beiden Erkrankungen keine prinzipiellen Unterschiede aufweisen. Daß unsere Meningitis bei der makroskopischen Betrachtung einer tuberkulösen außerordentlich ähnlich war, ist hervorgehoben. In diesem Sinne

1) Nonne, Syphilis und Nervensystem III. Aufl. 1915.

2) Cit. nach Nonne.

3) Virchow's Arch. Bd. 86.

könnte man im mikroskopischen Bild auch den Gehalt an Langhans'schen Riesenzellen und Nekrosen (Verkäsung) deuten.

Und doch wird man den Prozeß nicht als tuberkulös ansprechen können.

Das verbietet vor allem der völlige Mangel an Tuberkeln. Wenn auch in einzelnen Schnitten bei der tuberkulösen Meningitis die Tuberkel vermißt werden können, so hätte man doch in irgendeinem der Präparate einmal auf ein typisches Knötchen stoßen müssen. Das war aber nirgends der Fall.

Auch die Untersuchung auf Tuberkelbazillen, in einer ganzen Anzahl von Präparaten ausgeführt, war negativ.

Gegen Tuberkulose spricht auch die sehr starke Beteiligung der Blutgefäße und die Art ihrer Erkrankung. Wohl kann, wie erwähnt, bei Tuberkulose der entzündliche Prozeß in den Meningen sich auf die Adventitia der Blutgefäße fortsetzen, ja, er kann, in Form eines Granulationsgewebes, selbst die Media durchsetzen und bis zur Intima vordringen. Aber die im vorliegenden Falle außerordentlich starke, wenn auch wechselnde Erkrankung der Media, die wiederholt zur völligen Zerstörung derselben geführt hat, legt doch den Gedanken an die syphilitische Entstehung näher. Dazu kommt dann noch die starke Neigung der Arterien zur Thrombose, die, wie schon die klinische Beobachtung der syphilitischen Meningitis im Gegensatz zur tuberkulösen zeigt, für die Syphilis bis zu einem gewissen Grade charakteristisch ist. Daß das Vorkommen von Riesenzellen und Verkäsung des Exsudates nicht gegen Syphilis angeführt werden kann, braucht nicht betont zu werden. Gerade diese diffusen Nekrosen des Exsudates müssen vielmehr den Verdacht auf Syphilis hinlenken. Auch der Mangel an Spirochäten spricht nicht dagegen, da diese gerade bei spezifisch behandelten Fällen oft nicht nachgewiesen werden können. So lassen sich also schon aus der histologischen Untersuchung gewichtige Schlüsse auf die syphilitische Natur des Leidens ziehen.

Beweisender ist noch die Untersuchung der übrigen Organe des Körpers. In keinem Organ hat sich ein Zeichen für eine frischere oder ältere Tuberkulose finden lassen. Man müßte also geradezu annehmen, daß es sich um eine primäre Ansiedlung von Tuberkelbazillen in der weichen Hirnhaut gehandelt habe. Daß auch der klinische Verlauf und die Dauer der Erkrankung gegen eine Tuberkulose sprechen, ist später noch erwähnt.

Bedenkt man dazu die Anamnese des Patienten und das Ergebnis der im Juni ausgeführten Wassermann'schen Reaktion, so wäre es doch höchst gesucht, anzunehmen, daß in einem Falle von frischer Syphilis eine primäre Tuberkulose der Pia mater unter ganz ungewöhnlichem Bilde (keine Tuberkel!) entstanden sei.

Man wird vielmehr den vorliegenden Fall als eine akute syphilitische Meningitis aufzufassen haben.

Auf zwei histologische Eigentümlichkeiten muß ich noch kurz eingehen.

Das ist einmal das Vorwiegen der polynucleären Leukocyten in dem entzündlichen Exsudat. Beitzke¹⁾ hebt geradezu als charakteristischen Unterschied zwischen tuberkulöser und syphilitischer Meningitis und Arteriitis hervor, daß bei ersterer die polynucleären Leukocyten, bei letzterer die Lymphocyten vorwiegen. Forster²⁾ schließt sich in seinen Ausführungen Beitzke an. Unser Fall zeigt nun gerade ein stellenweise fast rein aus polynucleären Leukocyten bestehendes Exsudat und beweist damit, daß auch die Zellart differentialdiagnostisch nicht zu verwerthen ist. Es wird wohl weniger auf die Art der Noxe als auf die Akuität des Prozesses ankommen, ob in dem einem Fall die Leukocyten, im anderen die Lymphocyten überwiegen.

Interessant ist als zweites die Ähnlichkeit der Arterien-erkrankung mit der Periarteriitis nodosa. Vorzugsweise und zuerst erkrankt ist stets die Adventitia, die nicht am ganzen Umfang der Arterie und nicht in ihrem ganzen Verlauf gleichmäßig befallen ist, sondern oft ausgesprochen fleckweise verschiedene Grade der Entzündung aufweist. Daneben ist wiederholt die Media betroffen, stellenweise so stark, daß sie fast ganz zerstört ist, und die Entzündung bis nahe zur Elastica interna vordringt. Die Intima ist im allgemeinen frei bis auf geringere Wucherungen und Thrombenbildungen mit ihren Folgen.

Während Versé³⁾ die prinzielle Übereinstimmung zwischen Periarteriitis nodosa und syphilitischer Arteriitis vertritt, gab Beitzke⁴⁾ fünf Momente an, in denen sich beide voneinander unterscheiden sollen. Unter diesen fünf betont er wiederum den absoluten oder wenigstens relativen Mangel an polynucleären

1) Virch. Arch. Bd. Bd. 204.

2) Lewandowsky, Handbuch der Neurologie Bd. 3, 1912.

3) Ziegler's Beiträge Bd. 40, 1907.

4) loc. cit.

Leukocyten und daneben das Verschontbleiben der Media bei der Arteriensyphilis, zwei Momente, die sicher für unseren Fall nicht zutreffen, also keine prinzipielle Bedeutung haben können. Was unseren Fall von Periarteriitis nodosa streng scheidet, ist vor allem der Umstand, daß neben der Erkrankung der Arterien eine von ihr unabhängige Entzündung der Pia mater besteht, auch an Hirnteilen, wo die pialen Arterien unverändert sind (Stirnhirn, Kleinhirn). Es liegt also augenscheinlich nicht eine primäre Erkrankung der Arterien vor, sondern eine solche der weichen Hirnhaut, die sekundär stellenweise auf die Arterienwand übergegriffen hat. Daneben möchte ich, Beitzke folgend, das Freibleiben der übrigen Körperarterien, das Fehlen von Aneurysmen, die Verkäsungen im Exsudat erwähnen und darauf hinweisen, daß die bei Periarteriitis nodosa so typischen Nekrosen in der Media der Arterien fehlten. Aus der Ähnlichkeit unserer Arterienveränderungen mit denen bei Periarteriitis nodosa sollen übrigens keinerlei Schlüsse auf die Natur der letzteren Erkrankung gezogen werden.

Die akute syphilitische Meningitis ist ein wenig bekanntes Krankheitsbild. Nonne¹⁾ erkennt sie in seiner Einteilung der Lues cerebri in 1. syphilitische Neubildung, 2. chronisch-hyperplastische Entzündung und 3. syphilitische Erkrankung der Hirngefäße als besondere Form der Erkrankung nicht an, wenn er auch die häufige Kombination der chronischen Entzündung mit akuten Prozessen angibt und selbst drei Fälle beschreibt, in denen im Verlauf des ersten halben Jahres nach der syphilitischen Infektion sich eineluetische Meningitis einstellte. Bei dem 2. der angegebenen Fälle (Beobachtung Nr. 57) fand sich bei der Sektion das Bild der Meningitis gummosa basilaris.

Forster²⁾ erwähnt die akute syphilitische Meningitis gar nicht.

Dagegen schreibt Oppenheim³⁾: „Im Frühstadium bilden akute und subakute meningitische Prozesse keine seltene Erscheinung.“

Krause⁴⁾ faßt in seiner 1915 erschienenen Monographie über Hirnsyphilis drei Fälle von akuter syphilitischer Meningitis zu einer Gruppe zusammen, „die gekennzeichnet ist durch frühzeitige Erkrankung und raschen, bösartigen, durch die Behandlung höchstens vorübergehend zu

1) loc. cit.

2) loc. cit.

3) Lehrbuch der Nervenkrankheiten 6. Aufl. 1913.

4) Beiträge zur pathol. Anatomie der Hirnsyphilis. Jena 1915.

hemmenden Verlauf und anatomisch durch Kombination einer subakuten diffusen Meningitis ohne alle gummösen Charakteristica mit arterieller Hirnlues“.

Seitdem sind neuere Fälle, die ganz streng genommen zu dieser Gruppe zu zählen wären, nicht beschrieben worden.

Zu erwähnen wäre zunächst die Arbeit von Fahr¹⁾, der einen Fall beschreibt, in dem sich 9 Wochen nach dem Primäraffekt eine rasch tödlich endigende syphilitische Meningitis einstellte. Mikroskopisch fand sich, wie nur ganz kurz mitgeteilt wird, „das charakteristische Bild der Meningitis luetica“. Sie war besonders durch den Befund außerordentlich zahlreicher Spirochäten ausgezeichnet.

Die sonst neuerdings beschriebenen Fälle sind nur klinisch beobachtet worden. Ich erwähne den von Nonne²⁾ (1917), dadurch besonders bemerkenswert, daß sich die Erkrankung 40 Jahre nach der Infektion perakut entwickelte, von Neumann³⁾ (1918) 2 $\frac{1}{2}$ Monate nach dem Primäraffekt, der einen fieberhaften Verlauf nahm und unter Behandlung mit Hg. und Salvarsan zur Heilung kam, von Löb⁴⁾ (1918), 5 $\frac{1}{2}$ Monate nach dem Primäraffekt, Wilson und Gray⁵⁾ 3 Monate nach der Infektion und die drei Fälle von Pette⁶⁾ (1920), bei denen über die Zeit zwischen Infektion und Ausbruch der Krankheit Angaben fehlen, alle drei fieberhaft verlaufend.

Aus dieser Zusammenstellung der mir zugänglichen Fälle aus der neueren Literatur geht so viel jedenfalls hervor, daß die akute syphilitische Meningitis kein häufiges Krankheitsbild ist und daß insbesondere die anatomisch sichergestellten Fälle zu den Seltenheiten gehören.

Wenn man sich nun fragt, was die akute syphilitische Meningitis als besondere Krankheitsform charakterisiert, so möchte ich von der von Krause gegebenen Definition ausgehen.

Der Beginn der Erkrankung fällt gewöhnlich in das erste Jahr nach der syphilitischen Infektion. Die Fälle von Krause waren 3 Monate und 7 Monate nach dem Primäraffekt, der erste 4 Monate nach der Infektion aufgetreten, der von Fahr 9 Wochen,

-
- 1) Dermat. Wochenschr. Bd. 59, 1915.
 - 2) Sitzung des Ärztl. Vereines in Hamburg, April 1917.
 - 3) Zentralbl. f. inn. Med. 1918.
 - 4) Deutsche med. Wochenschr. 1918, Nr. 13.
 - 5) British med. Journal 1917 (Ref. neur. Zentralbl. 1918).
 - 6) Sitzung des Ärztl. Vereines in Hamburg April 1920.

der von Löb $5\frac{1}{2}$ Monate, der von Neumann $2\frac{1}{2}$ Monate nach dem Primäraffekt, der von Wilson und Gray 3 Monate nach der Infektion. Unser Fall, der $2\frac{1}{2}$ Monate nach dem Primäraffekt begann, schließt sich in dieser Hinsicht der Mehrzahl der Beobachtungen an. Und doch kann die Kürze der Latenzzeit nicht unbedingt als charakteristisch für die akute syphilitische Meningitis angesehen werden, wie der Fall von Nonne, 40 Jahre nach der Infektion zeigt, der allerdings geheilt und damit durch die Sektion nicht bestätigt wurde.

Daß auch die Bösartigkeit der Krankheit nichts an sich Spezifisches für die akute syphilitische Meningitis sein kann, ergibt sich aus der überwiegenden Zahl der unter antisiphilitischer Behandlung zur Heilung gelangenden Fälle (Nonne, Neumann, Löb, Pette).

Im histologischen Bild stimmt unser Fall mit denen von Krause darin überein, daß gummöse Prozesse völlig fehlten. Der Fall von Fahr zeigt aber, daß auch in ganz akut verlaufenden Fällen gummöse Veränderungen vorliegen können, wenn auch aus der Beschreibung nicht sicher hervorgeht, ob er wirklich sichere gummöse Bildungen, also verkäsendes Granulationsgewebe, nicht nur verkästes Exsudat gefunden hat.

Charakteristisch für die Erkrankung scheint mir, was ja auch in dem Begriff der „akuten“ Meningitis liegt, nur die akute Art des Beginnes und Verlaufes zu sein. So dauerten die Fälle von Krause 14 Tage, 1 Monat, 5 Monate, die Dauer des Fahr'schen Falles ist nicht sicher zu bestimmen, da erst 12 Stunden vor dem Tode die ersten Erscheinungen auftraten. Der unserige, akut beginnend, kam in 7 Wochen zum Tode. Immerhin wird es natürlich auch in bezug auf Akuität fließende Übergänge von der akuten über die subakute zur chronischen Meningitis geben.

Unter den Symptomen, die die vorliegende Erkrankung macht, wird man für die akute Form spezifische auch nicht auffinden können. Teilt sie doch mit der chronischen Form gerade die Eigentümlichkeit, außerordentlich wechselnd in ihrem Auftreten zu sein. Das ergibt sich schon daraus, daß die Symptome mehr von dem Sitz der Erkrankung als von ihrer syphilitischen Natur abhängig sind.

Auch das Fieber, dessen Fehlen eine Zeitlang für die syphilitische Meningitis als eigentümlich galt, hat diese Sonderstellung verloren. So verliefen ein Fall von Krause, die drei Fälle von Pette, der von Neumann, wie auch der unserige unter

mehr oder weniger erhöhten Temperaturen. Dasselbe betont schon Oppenheim in seiner Besprechung der Differentialdiagnose der akuten eitrigen Meningitis.

Und wenn schon gegen die gewöhnliche eitrige Meningitis die Differentialdiagnose Schwierigkeiten machen kann, so müssen diese noch stärker werden gegenüber der tuberkulösen Form, die mit ihrem typischen Sitz an der Gehirnbasis der akuten syphilitischen Basalmeningitis noch viel ähnlicher sein muß. Wenn Oppenheim¹⁾ in einer früheren Arbeit zur Unterscheidung von der syphilitischen auf den akuten Beginn, den progredienten, fieberhaften Verlauf, die Nackensteifigkeit und das allgemeine „meningitische“ Bild der tuberkulösen hingewiesen hat, so sehen wir, daß danach unser Fall sich höchstens durch die wechselnde Nackensteifigkeit von einer tuberkulösen unterschied, aber nach der Mehrzahl der aufgestellten Punkte für eine solche hätte gehalten werden können.

Auch der ophthalmologische Befund wird im allgemeinen zur Stellung der Diagnose nicht verwertet werden können. Eine Stauungspapille kann bei beiden Erkrankungen unter Umständen auftreten. Miliare Syphilome in der Retina sind bei syphilitischer Meningitis bisher nicht beobachtet worden. Daß sie vorkommen, zeigt die Arbeit von Lodato²⁾ der sie bei einem Manne 2 $\frac{1}{2}$ Jahr nach der luetischen Infektion fand. Sie lagen als kleine graue Herde um die peripapillären Arterien angeordnet. Immerhin ist es wichtig, an die Möglichkeit ihres Vorkommens auch bei syphilitischer Meningitis zu denken, damit man sie nicht für Tuberkeln der Chorioidea hält und aus diesem Befunde die Diagnose auf Meningitis tuberculosa stellt.

Wie mir Herr Hofrat Clemens mitteilte, wurde in dem vorliegenden Falle von der Diagnose auf tuberkulöse Meningitis abgesehen, einmal wegen einiger klinischer Symptome: dem Auftreten der Augenlähmung vor der Bewußtlosigkeit, der mangelnden oder wenigstens wechselnden Nackensteifigkeit, dann wegen der relativ langen Dauer der Krankheit und endlich wegen der Verhältnisse des Liquors, der einen außergewöhnlich hohen Druck und eine ausgesprochene Trübung aufwies. Auch sprach das Fehlen der Diazoreaktion im Urin gegen die tuberkulöse Natur. Es wurde

1) Cit. nach Trömner, Nervensyphilis der Frühperiode. Festschr. f. Unna, 2. Teil 1910.

2) Cit. nach Peppmüller, Die Syphilis des Auges. Lubarsch-Ostertag, VI. Suppl.

schmutzig-grauweiße bis graugelbe Masse hervor, die ein fast eiterähnliches Aussehen hat. Ein frisches Quetschpräparat zeigt Detritus und sehr zahlreiche Körnchenkügelchen, keine Eiterkörperchen. Die Erweichung ist am stärksten im Lenden- und unteren Brustmark. Etwa vom 10. Dorsalsegment an wird die Konsistenz etwas fester. In den nächst oberen Brustsegmenten zeigt sich deutlich, daß die vorderen Partien des Rückenmarkes stärker verändert sind als die hinteren. In letzterem ist schon eine Zeichnung zu erkennen. Vom 6. Dorsalsegment ab bietet der Rückenmarksquerschnitt wieder ein normales Aussehen.

An den Wirbelkörpern und -bögen läßt sich kein abnormer Befund erheben, speziell fehlen alle Zeichen, die auf ein Trauma oder eine sonstige Kompression hindeuten.

Aus der übrigen Sektion erwähne ich noch: konfluierende Bronchopneumonien in beiden Lungen, eitrige Cystopyelitis.

Eine Untersuchung der erweichten Massen des Rückenmarkes auf Spirochäten und Bakterien ergab einen negativen Befund.

Mikroskopischer Befund.

4. Lumbalsegment (stärkst veränderte Partie):

Es besteht völlige Nekrose des nervösen Gewebes. Vom Zentralkanal ist nichts zu sehen. Die graue Substanz ist von der weißen nur durch ihre etwas dunklere Gelbfärbung (nach van Gieson) zu unterscheiden. In den Vorderhörnern einige ganz schattenhaft angedeutete Ganglienzellen, die keine Kernfärbung zeigen. Auch sonst ist die graue Substanz völlig kernlos. Nur in den hinteren Partien der Hinterhörner ist das Bild etwas anders. Hier fällt zunächst die reichliche Menge kleinster Blutgefäße auf, die meist eine Verdickung ihrer Wand und Verengerung ihres Lumens zeigen. Zwischen diesen finden sich sehr zahlreiche große, epithelähnliche Zellen mit kleinem, rundem, dunkelgefärbtem, meist etwas exzentrisch gelegenen Kern und reichlichem, wabigem Protoplasma, Zellen, die den schon im frischen Quetschpräparat gefundenen Fettkörnchenkügelchen entsprechen. Daneben sind vereinzelte Lymphocyten zu finden. Spezifische Nervenlemente sind auch in diesen Partien nicht nachweisbar.

Ähnliche Verhältnisse, wie in der grauen Substanz, finden wir in der weißen. In ihr sind besonders die zentralen Partien fast völlig kernlos. Die peripheren, der Pia anliegenden dagegen, enthalten ebenfalls zahlreiche Fettkörnchenzellen und vereinzelte Lymphocyten, beide meistens um kleine, von der Pia in die Rückenmarksubstanz einstrahlende Blutgefäße gruppiert.

Die Pia ist im allgemeinen ganz leicht verdickt, zeigt hier und da einzelne kleine Rundzellen, ist aber im großen und ganzen unverändert.

Sehr bemerkenswert sind die Veränderungen an den Arterien der weichen Rückenmarkshaut und des Rückenmarkes selbst.

Die Arteria spinalis ant. ist am stärksten erkrankt. Ihre Adventitia ist mäßig verdickt, kernarm; Media und Elastica interna sind unverändert. Dagegen findet sich eine mächtige Wucherung der Intima. Diese besteht an den dicksten Partien aus derbem, kernarmem Bindegewebe, an den weniger mächtigen aus mehr lockerem, feinfaserigem Ge-

webe, das sich mit van Gieson weniger intensiv rot färbt und zahlreiche runde und ovale, bis spindelige Kerne enthält. Hier und da läßt sich auch in stärker verdickten Partien eine Auflockerung des Gewebes feststellen, wobei die Bindegewebsfasern wie gequollen aussehen. Das Lumen der Arteria spinalis ant. ist sehr stark verengt. Es liegt exzentrisch und ist ungleichmäßig in Weite und Form. Die in die vordere Längsfurche des Rückenmarkes hineinziehenden Äste der Art. spinalis ant. zeigen dieselben Veränderungen in erhöhtem Maße. Zum großen Teil sind sie völlig obliteriert, mit derbem, kernarmem Bindegewebe ausgefüllt. Besonders auffallend ist dieser Befund in den beiden zu den Vorderhörnern verlaufenden Seitenästen, in deren Umgebung sich zuweilen kleine Anhäufungen von Lymphocyten finden.

Die Veränderungen der übrigen Arterien der Pia und des Rückenmarkes sind weniger stark. Doch zeigt die linke Art. spin. post. ebenfalls in ihren Ästen deutliche Intimaverdickung mit exzentrisch verengtem Lumen, stellenweise bis zur völligen Obliteration desselben. Auch die Arterien der Vasocorona zeigen, wenigstens an der Vorderseite des Rückenmarkes, hier und da ähnliche Befunde. In allen betroffenen Arterien stimmt der Befund insofern überein, als die Adventitia, Media und Elastica interna unverändert oder höchstens die erstere leicht verdickt ist, während eine starke Wucherung der Intima vorliegt.

Ähnliche Veränderungen zeigt der Conus terminalis. Man kann in den Querschnitten durch ihn drei Zonen unterscheiden:

1. Das völlig nekrotische Zentrum. Graue Substanz nicht mehr erkennbar. In der Mitte dieser Partie völlige Kernlosigkeit, in der Peripherie ziemlich zahlreiche Fettkörnchenkügelchen.

2. Die besser erhaltene Peripherie. Sie ist vorn breiter, hinten schmaler. In ihr findet sich noch deutlich nervöses Gewebe mit gut färbbaren Kernen. Ziemlich zahlreiche Corpora amylacea.

3. Zwischen 1. und 2. eine Grenzzone mit zahlreichen, meist dickwandigen, kleinen Blutgefäßen. Zwischen diesen Fettkörnchenzellen und vereinzelte Lymphocyten.

Pia etwas verdickt, im allgemeinen nicht entzündlich verändert, außer im Septum ant., wo eine geringfügige, kleinzellige Infiltration vorliegt.

Art. spin. ant. fast völlig obliteriert. Ihre größeren Äste im Septum ant. im allgemeinen frei. Die Rückenmarksäste sind in der Nekrose mit untergegangen. In zahlreichen kleinen Ästchen der Vasocorona, der Arteria spinalis post. und in kleineren Wurzelarterien frische, der Wand adhärente, mehr oder weniger obturierende Thromben. Die von der Vasocorona in das Rückenmark einstrahlenden Arterienästchen sind im allgemeinen frei.

Geht man vom 4. Lumbalsegment aufwärts, so bleibt das Bild des Rückenmarkes etwa bis zum 11. Dorsalsegment das gleiche; es herrscht völlige Nekrose der nervösen Elemente. Körnchenkügelchen finden sich fast nur in den hinteren Partien der Hinterstränge und in den subpialen Schichten des übrigen Rückenmarkes.

Die starke Endarteriitis der Art. spin. ant. selbst nimmt nach oben (schon vom 3. Lumbalsegment an) sehr rasch ab. Im letzteren Bezirk sind ihre Äste im Septum ant. noch stark verengt, weiter nach oben hin

werden auch diese normal und es sind (so im 11. Dorsalsegment) nur noch die Äste im Rückenmark befallen. Dagegen finden sich in den Arterien und Venen der Vasocorona frischere und ältere, zum Teil organisierte Thromben; außerdem Blutungen in der Pia des Septum anterius, die teils ganz frischer Natur sind, teils schon zur Ablagerung von Hämosiderin geführt haben.

In einigen kleinen Arterienästchen und Kapillaren des Septum anterius fanden sich Streptokokkenembolien ohne jegliche Reaktion in der Umgebung.

Im 10. Dorsalsegment hat die Nekrose insofern an Intensität abgenommen, als man Körnchenkugeln in größerer Zahl auch im Zentrum des Rückenmarkes findet. Die Befunde an den Arterien sind die gleichen; doch ist die Zahl der obliterierten Gefäße schon wesentlich geringer. Im 9. Dorsalsegment ist schon das rechte Hinterhorn, sowie ein Teil der Hinterstränge und rechten Seitenstränge erhalten. Vom 7. Dorsalsegment ab nimmt der erhaltene Teil des Markes von hinten nach vorn schneller zu. Zuletzt sind noch die Vorderhörner und ein Teil der Vorderstränge zerstört.

Vom 4. Dorsalsegment ab ist von einer Erweichung nichts mehr nachweisbar. Jetzt treten in den Hintersträngen, die einen leicht gelichteten Eindruck machen, zahlreiche Corpora amylacea auf.

Das Halsmark ist bis auf eine deutliche Aufhellung in den Gollischen Strängen mit zahlreichen Corpora amylacea normal.

Eine kurze Zusammenfassung der Krankengeschichte und des anatomischen Befundes ergibt folgendes:

Eine 41jährige Frau, welche vor 18 Jahren wegen sekundärer Lues behandelt worden ist, erkrankt plötzlich, ohne jegliche Prodromalerscheinungen, an einer Paraplegie der Beine mit Verlust der Sensibilität, mit Blasen- und Mastdarmlähmung. Sie stirbt nach 7wöchiger Krankheit an den Folgen dieser Lähmung (Dekubitus, Cystopyelitis, Bronchopneumonie). Die anatomische Untersuchung ergibt eine Erkrankung des Lenden- und unteren Brustmarkes, charakterisiert durch fast vollkommenen Untergang der nervösen Substanz und durch sehr auffallende Gefäßveränderungen, die zu fast völliger Obliteration einer Anzahl von Arterien geführt haben. Rückenmarks- und Blutgefäßerkrankung nehmen nach oben hin an Stärke etwa parallel zueinander ab.

Wie ist das histologische Bild des Rückenmarks zu deuten?

Die Pia ist stellenweise zweifellos etwas fibrös verdickt, wenn auch nirgends in stärkerem Grade. An ganz umschriebenen Partien, so besonders am Eingang zur Fissura anterior, ist zuweilen etwas kleinzellige Infiltration um die pialen Blutgefäße nachweisbar. Das ist aber auch das Einzige, was auf eine Entzündung hindeuten

könnte. Wo wir im Rückenmark selber in den stärker veränderten Partien noch erhaltene Zellen mit färbbaren Kernen finden, handelt es sich fast ausschließlich um Fettkörnchenzellen. Lymphocytäre Infiltrate im Parenchym fehlen vollkommen, ebenso sind die perivaskulären Lymphscheiden des Rückenmarkes frei von solchen. Selbst in den Wandungen der zum Teil stark veränderten Arterien sind Zeichen von Entzündung nicht nachweisbar. Die kleinen, erwähnten Streptokokkenembolien liegen so reaktionslos im Gewebe, daß ihre agonale Entstehung wohl zweifellos ist.

Es liegen somit keine Anzeichen vor, die für eine entzündliche Entstehung der Rückenmarksveränderungen, im Sinne einer Myelitis im engeren Sinne, sprechen.

Da auch eine traumatische Erweichung nach der Krankengeschichte und dem anatomischen Befunde nicht in Frage kommt, so müssen wir eine rein degenerative Entstehung annehmen. Dafür spricht auch der histologische Befund. Er entspricht völlig dem, wie wir ihn auch sonst bei der weißen Erweichung im Zentralnervensystem zu finden gewöhnt sind. Die charakteristische Veränderung ist die Nekrose. In den stärksterkrankten Partien ist sie vollständig. Hier sind überhaupt keine Zellen mit färbbaren Kernen mehr vorhanden. Was man findet, ist lediglich eine formlose detritusähnliche Masse. Jegliche Struktur ist aufgehoben. Sogar die Blutgefäße sind in den nekrotischen Gebieten zugrunde gegangen.

In den weniger stark veränderten Partien ist zwar auch das nervöse Gewebe zerstört. An seiner Stelle finden sich aber zahlreiche Fettkörnchenzellen, und die Blutgefäße sind erhalten. Die Nekrose ist am vollständigsten in den zentralen und vorderen Partien des Rückenmarkes, und geht in diesen auch am höchsten hinauf.

Als Ursache der Erweichung des Rückenmarkes sind die Arterienveränderungen anzusehen, die, wie wir feststellen konnten, in ihrer Ausdehnung eine deutliche Übereinstimmung mit der des Markes selbst zeigen: am stärksten sind beide im unteren Lendenmark; nach oben zu nehmen sie allmählich an Intensität und Ausbreitung ab. Vergegenwärtigt man sich die Gefäßversorgung des Rückenmarkes (graue Substanz und zentrale, besonders vordere Teile der weißen durch die Art. spin. ant.; Peripherie durch die Vasocorona; hintere Teile des Rückenmarkes durch die Arteriae spinales post.), so fällt der Parallelismus zwischen der Ausbreitung der Rückenmarks- und der Gefäßveränderungen noch mehr auf: im Lendenmark, wo neben der Arteria spin. ant. auch

die Vasocorona befallen ist, völlige Nekrose; im mittleren Brustmark, wo nur noch die Äste der Arteria spin. ant. Veränderungen zeigen, Beschränkung der Nekrose auf die zentralen und vorderen Partien des Rückenmarkes.

Alles das zwingt uns zu dem Schluß, daß wir es mit einer reinen ischämischen Rückenmarkserweichung zu tun haben.

Welcher Art der Prozeß in den Arterien ist, sehen wir am besten an der Arteria spin. ant. Sie zeigt hier und da höchstens eine geringe Verdickung der Adventitia; die Media und Elastica interna sind überall unverändert. Die Hauptkrankung zeigt stets die Intima, und zwar in dem typischen Bilde der Endarteriitis obliterans im Sinne Heubners.

Wenn diese auch nun nicht gerade für Syphilis spezifisch ist, so muß sie doch mit der größten Wahrscheinlichkeit auf die früher durchgemachte Lues zurückgeführt werden, zumal sonstige Zeichen von Arteriosklerose bei der Sektion nicht gefunden wurden, und die Intimaverdickung jegliche regressiven, für die Arteriosklerose charakteristischen Veränderungen vermissen ließ.

Wir müssen also vom anatomischen Standpunkt aus die Diagnose auf akut entstandene Myelomalacie infolge syphilitischer Endarteriitis obliterans stellen.

Daß die vorliegende Erkrankung nicht gerade zu den häufigen Befunden gehört, geht schon daraus hervor, daß sie in den verschiedenen Lehr- und Handbüchern der Nervenheilkunde entweder kaum erwähnt oder aber in bezug auf ihre Wichtigkeit wenigstens sehr verschieden beurteilt wird.

Oppenheim¹⁾ meint, daß Erweichungsprozesse infolge Gefäßverschlusses im Rückenmark nur eine untergeordnete Rolle spielen. Die Bedeutung der Syphilis für diese erwähnt er gar nicht.

Forster²⁾ erwähnt die Krankheit kurz, meint aber, „daß das Bild der Myelitis acuta auf syphilitischer Basis nicht zu den häufigen Erkrankungen gehört“. Nonne³⁾ dagegen schreibt: „In den meisten Fällen ist, wenn man die anatomischen Befunde bei Fällen akuter Myelitis übersieht, die anatomische Ursache eine Erweichung der Rückenmarksubstanz als Folge von Gefäßverstopfung.“

1) loco cit.

2) loco cit.

3) loco cit.

Ähnlich äußern sich Schmaus und Sacki¹⁾: „Häufiger als durch andere Ursachen kommt ein Verschuß von Rückenmarksgefäßen durch eine primäre Arteriitis zustande, welche mit einer Wucherung und Verdickung der Intima, einer Endartiitis obliterans verbunden ist. Damit erklärt sich auch am besten das mehrfache Vorkommen von Erweichungsherden im Verlauf der spinalen Lues, da die Syphilis mit besonderer Vorliebe das Gefäßsystem bis in seine feinsten Äste zu befallen pflegt.“

Diese Verschiedenheit der Beurteilung ist um so auffallender, als eine ganze Reihe von Einzelfällen beschrieben worden sind, die das Auftreten „akuter Myelitis“ infolge von Gefäßerkrankungen im Verlauf einer Syphilis zeigen konnten.

So hat Rosin²⁾ schon 1896 12 Fälle veröffentlicht, von denen 9 typische Endarteriitis obliterans, 3 andere mehr adventitielle Veränderungen an den Arterien zeigten. Stets ging die Erweichung des Rückenmarkes der Gefäßschädigung parallel. Während er kein Bedenken hat, die Arteriensyphilis für das Primäre und die Erkrankung des Rückenmarks für eine Ernährungsstörung zu halten, tritt Mager³⁾ 1900, dessen Befunde sich nicht sehr stark von denen Rosin's unterscheiden (7 Fälle), für eine rein entzündliche Entstehung des ganzen Prozesses im Sinne einer echten Myelitis ein. Obwohl in 3 Fällen Syphilis sicher nachgewiesen, in zweien zweifelhaft war, obwohl überall starke Beteiligung der Blutgefäße vorlag (bald mehr Erkrankung der äußeren Schichten, bald der Intima), glaubt er doch, der Syphilis keine Bedeutung zumessen zu dürfen, und sieht die Gefäßveränderungen lediglich als Zeichen der entzündlichen Entstehung des ganzen Prozesses an.

D. Singer⁴⁾ (1902) beschreibt zwei Fälle, von denen der erste eine typische Endarteriitis obliterans der kleinen Rückenmarksarterien aufwies (Syphilis vor 2 Jahren), während sich bei dem zweiten (Lues congenita) nur Verschuß zahlreicher Kapillaren fand.

Der Fall von Spiller⁵⁾ (1909) ähnelt dem unserigen insofern

-
- 1) Vorlesungen über die pathologische Anatomie des Rückenmarkes 1901.
 - 2) Zeitschr. für klin. Med. Bd. 30, 1896.
 - 3) Arbeiten aus dem neurologischen Institut der Universität Wien, 1900.
 - 4) Brain 1902, Sommer.
 - 5) Journal of nerv. and ment. disease 1909.

besonders, als ganz vorwiegend die Art. spin. ant. und ihre Äste von der Endarteriitis obliterans befallen waren.

In dem von Henneberg¹⁾ kürzlich in der Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenkrankheiten vorgestellten Fall war hauptsächlich das Gebiet der Art. spin. post. betroffen. Die Erkrankung war nicht auf die Intima beschränkt, sondern hatte auch starke Veränderungen in der *Elastica interna* und *Media* hervorgerufen, und zum Teil zu einer Umwandlung der Arterien in derbe, bindegewebige Stränge geführt. Er erwähnt, daß ähnliche Fälle in der Literatur nur sehr wenig zu finden sind.

So sieht man also, daß unser Fall keineswegs vereinzelt dasteht, sondern daß er als typisches Beispiel für eine, wenigstens anatomisch, wohl charakterisierte Erkrankung, die arterielle Form der Lues spinalis gelten kann.

Die Symptome, welche die Erkrankung im vorliegenden Falle gemacht hat, liegen verhältnismäßig einfach: Es waren die einer totalen Zerstörung des Lumbalmarkes und unteren Brustmarkes mit den entsprechenden Lähmungen von Motilität und Sensibilität, dem Erlöschen der Reflexe in den Beinen, den Störungen von seiten der Blase und des Mastdarmes. Es sind dies also Erscheinungen, die rein von der Lokalisation und Ausbreitung des Prozesses abhängig sind und mit der spezifischen Ursache der Krankheit nichts zu tun haben. In anderen Fällen, wo die Erweichung nicht den ganzen Querschnitt betroffen hatte, oder wo sie im Hals- oder Dorsalmark lokalisiert war, waren die Symptome entsprechend andere.

Oppenheim hebt denn auch hervor, daß die Myelomalacie klinisch von der Myelitis nicht zu trennen sei.

Den einzigen Versuch, dieses nach den Symptomen und dem Verlauf der Erkrankung zu tun, hat Rosin gemacht, indem er darauf hinwies, daß der eigentlichen Erkrankung oft gewisse Prodromalerscheinungen vorausgingen, die bald in vorübergehenden Paresen, bald in Sensibilitätsstörungen oder Symptomen von seiten der Blase und des Mastdarmes bestünden. Diese Prodromalerscheinungen träten manchmal erst einige Tage vor der eigentlichen manifesten Erkrankung auf, könnten diese aber auch schon jahrelang ankündigen.

Unser Fall, bei dem alle derartigen Symptome völlig gefehlt

1) Berliner klin. Wochenschr. 1920, Nr. 43.

haben, zeigt, daß auch sie nicht als absolut charakteristisch angesehen werden können, sondern daß die Krankheit ganz akut, schlagartig in Erscheinung treten kann. Dasselbe war auch im ersten Fall von Singer zu beobachten.

Der Verlauf der Erkrankung in unserem Falle war ein akuter, wenn man nur die Zeit der wirklich manifesten Erscheinungen berücksichtigt, ein ausgesprochen chronischer, wenn man die Grundkrankheit, nämlich die Syphilis der Rückenmarksarterien, ins Auge faßt. In letzterer Hinsicht steht er in scharfem Gegensatz zu unserem ersten Fall, der als durchaus akut aufzufassen war. Ungewöhnlich ist vor allem der außerordentlich lange Zeitraum seit der syphilitischen Infektion. Rosin gibt 10, Singer 12 Jahre als größten Intervall an, während er hier 18 Jahre betrug. In den meisten Fällen ist er nach Singer nicht länger als 3 Jahre. Der Verlauf der manifesten, durch die Folgezustände des Gefäßverschlusses in Erscheinung tretenden Erkrankung ist im wesentlichen von den Komplikationen abhängig, die sich im Verlauf von Lähmungen der beschriebenen Art einzustellen pflegen, also besonders vom Auftreten von Dekubitus und Blasenerkrankungen.

Zu erklären wäre noch, weshalb eine so ausgesprochen chronische Arterienerkrankung so akut in Erscheinung tritt. Rosin meint, daß sich das Rückenmark eine Zeit lang den veränderten Ernährungsverhältnissen anpaßt, bis die Grenze der Anpassungsfähigkeit erreicht ist, und plötzlich, bei weiterer Herabsetzung der Ernährung, die nekrotische Erweichung eintritt. In unserem Falle bestanden nun außer der Endarteriitis noch frischere Gefäßveränderungen, im besonderen Thrombosen einer Anzahl kleinerer Arterien und Venen. Es wird sich nun zwar nicht sicher entscheiden lassen, ob diese nicht etwa erst im Verlauf der Rückenmarkserweichung eingetreten sind, immerhin ist es möglich, daß sie ihr vorausgingen und dazu geführt haben, daß die eben noch zureichende Versorgung mit Blut plötzlich insufficient wurde. Das würde dann eine gewisse Parallele zu der thrombotischen Encephalomalacie in unserem ersten Falle ergeben.

Bei dem Versuch, die Diagnose der Rückenmarksyphilis der beschriebenen Art zu stellen, wird es sich vor allem darum handeln, sie von der eigentlichen Myelitis zu trennen. Wie erwähnt, hält Oppenheim dies nicht für möglich, da die Symptome die gleichen seien. Ähnlich äußert sich Henneberg.¹⁾ Am ehesten wird es

1) Die Myelitis, Lewandowsky's Handbuch der Neurologie Bd. 2.

in solchen Fällen zugänglich sein, denen Prodromalerscheinungen vorhergehen. Würde während dieser das Lumbalpunkat untersucht, so müßten sich in ihm wohl ähnliche Veränderungen wie bei der Lues cerebri finden. Dazu ist aber zu bemerken, daß einmal diese Prodromalerscheinungen nicht allzu selten bei der Rückenmarksyphilis fehlen, daß sie andererseits auch einer genuinen Myelitis vorhergehen können.

Die Temperatur wird insofern einen gewissen Anhaltspunkt geben, als sie bei der genuinen Myelitis meist erhöht ist. In fieberfreien Fällen wird man dagegen wieder mehr an die Kompressionsmyelitis denken und die Differentialdiagnose gegen diese stellen müssen.

Wenn in unserem Falle trotz des Fehlens irgendwelcher charakteristischer Symptome die Diagnose auf eine syphilitische Erkrankung gestellt wurde, so geschah dies auf die Anamnese hin und durch Ausschluß anderer Möglichkeiten, die zu einer fieberfreien, akuten Rückenmarkserkrankung führen könnten.

Neben der Anamnese wird natürlich das Resultat der Wassermann'schen Untersuchung eine besondere Bedeutung für die Diagnose haben. Daß es nicht allein ausschlaggebend sein darf, besonders in sehr chronischen Fällen, zeigt die vorliegende Beobachtung.

So sehen wir, daß auch bei der Diagnose der Rückenmarksyphilis sich die wichtigsten Momente aus der Anamnese ergeben werden, daß im übrigen das Bild so wechselnd sein und so von den Folgen sekundärer Degenerationen beherrscht sein kann, daß ein sicheres Erkennen des Leidens fast nicht möglich ist.

Gehen wir zum Schluß noch kurz auf die Therapie der vorliegenden Erkrankungen des Zentralnervensystems ein, so müssen wir zunächst zu der Frage Stellung nehmen, ob eine rechtzeitige antisiphilitische Kur imstande ist, das Auftreten der Gehirn- oder Rückenmarkserkrankung zu verhindern.

Nach den Zusammenstellungen von Nonne ist das nicht der Fall. Unter 160 Fällen von Lues cerebri, bei denen über die Behandlung der früheren Syphilis Angaben erhoben werden konnten, waren 58 mit unbehandelter, 16 mit ungenügend und 86 mit genügend behandelter Syphilis. Unsere beiden Fälle schließen sich diesen Erfahrungen an. Im ersten Fall trat die Meningitis bald nach der rechtzeitig begonnenen und bis zum Ende durchgeführten ersten Kur mit Neosalvarsan ein, der zweite ist vielleicht als ein

ungenügend behandelter anzusehen, da in der langen Zwischenzeit seit 1902 keine Nachbehandlung oder Kontrolle stattgefunden hatte.

Die Behandlung des Leidens selbst mit Neosalvarsan und Quecksilber war in beiden Fällen erfolglos. Im zweiten ist das bei der Art der Erkrankung ohne weiteres verständlich, im ersten muß es verwundern, da wir hier einen ausgesprochen frischen syphilitischen Prozeß vor uns haben. Es stimmt diese Beobachtung aber besonders mit denen von Krause überein, der die Bösartigkeit dieser akuten syphilitischen Meningitis geradezu als charakteristisch ansieht und ausdrücklich betont, daß ihr Verlauf „höchstens vorübergehend durch die Behandlung zu hemmen“ sei. Im Gegensatz dazu haben wir aber auch eine ganze Reihe von Fällen erwähnt (Nonne, Neumann, Löb, Wilson und Gray, Pette), die rasch auf die antisiphilitische Therapie ansprachen und in kurzer oder längerer Zeit zur Ausheilung gebracht werden konnten.

Aus der I. Medizin. Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. von Romberg).

Untersuchungen über die Wirkung des Atropins auf den überlebenden Magen.

Von

Dr. Paul Hecht,
Volontärarzt.

(Mit 4 Abbildungen.)

Die klinische Beobachtung lehrt, daß Atropin bei krankhafter Steigerung der Magenbewegungen hemmend wirkt. Diese hemmende Wirkung scheint nicht immer einzutreten. Sie wird in einem Teil der Fälle vermißt, ja es sollen sogar nach röntgenologischen Beobachtungen auf Atropin Erregungen der Magenmuskulatur auftreten können.

Auch in der experimentellen Literatur finden sich widersprechende Ansichten über die Wirkungsweise des Atropins auf die motorische Funktion des Magen-Darmkanals. Hier waren es vor allem die Versuche am überlebenden Dünndarm von Tieren, die auf Atropin bald eine Hemmung, bald eine Erregung der rhythmischen Tätigkeit des Organs erkennen ließen (ausführliche Literatur bei Magnus, Le Heux, Liljestrand).

Erst in letzter Zeit ist es Magnus und seinen Schülern gelungen, eine einleuchtende Erklärung für diese verschiedene Wirkungsweise des Atropins am Darm zu finden. Schon früher hatte Magnus auf Grund seiner Untersuchungen die Vermutung ausgesprochen, daß die unmittelbare Wirkung des Atropins auf den überlebenden Dünndarm auf einer Erregung des Auerbach'schen Plexus beruhe. Die am lebenden Menschen beobachtete Hemmung führte er auf eine durch Stoffwechselgifte oder durch andere krankhafte Prozesse bedingte Zustandsänderung des Darms zurück. Hier schien das Atropin auf dieselbe Weise hemmend zu wirken, wie auf den durch Pilocarpin krankhaft erregten Darm. Diese Erklärung wurde in der Folgezeit bestritten, da auch am unversehrten überlebenden Darm von anderen Autoren gelegentlich Hemmung beobachtet wurde. Diese zeitweilig auftretende hemmende Wirkung des Atropins auf den überlebenden Darm fand dann weitere Klärung durch die Arbeiten von Weiland und von Le Heux.

In einer experimentellen Arbeit erbrachte zuerst Weiland den Nachweis, daß die Darm- und Magenwand verschiedener Tiere (Katze, Hund, Kaninchen) eine Substanz enthält, welche eine erregende Wirkung auf den überlebenden Dünndarm ausübt. Der wahrscheinliche Angriffspunkt dieser erregenden Substanz ist im Auerbach'schen Plexus zu suchen, der bekanntlich das gangliöse Zentrum der automatischen Bewegungen des Darms darstellt. Le Heux gelang es anschließend daran, diese Substanz in der Hauptsache in dem die Peristaltik erregenden Cholin zu isolieren.

Durch „Auswaschen“ des Darms erhaltene kochbeständige Extrakte gaben die gleiche Wirkung.

Mit dieser Feststellung war die Möglichkeit zu einer Erklärung der Atropinwirkung gegeben. Le Heux nahm an, daß die verschiedene Wirkungsweise des Atropins am isolierten überlebenden Darm durch den jeweils wechselnden Gehalt desselben an Cholin bedingt ist. Das Cholin ist eines der physiologischen Erregungsmittel für die spontanen Darmbewegungen, und steht pharmakologisch dem Pilokarpin nahe. Bei reichlichem Cholingehalt des Darmes tritt schon bei kleinsten Atropindosen die hemmende Wirkung als Gegenwirkung zum Cholin in Erscheinung, während bei ganz geringem oder fehlenden Cholingehalt die ursprüngliche erregende Wirkung des Atropins hervortritt.

Experimentelle Untersuchungen über die Magenwirkung des Atropins sind nicht sehr zahlreich. Klee suchte an der decerebrierten Katze näheren Einblick in die verschiedene Wirkung des Atropins auf die motorische Magenfunktion zu gewinnen. Er schaltete abwechselnd Vagus und Sympathicus mittels Abkühlung oder Durchschneidung aus und beobachtete den Einfluß von Atropineinspritzungen auf den Magen im Röntgenbild. Dabei zeigte sich, daß das Atropin immer die Hyperperistaltik des Magens hemmte; dagegen war eine Lösung krampfhafter Kontraktionszustände (Spasmen) und eine Erschlaffung des Gesamtmagens nur dann zu erzielen, wenn der Sympathicuseinfluß erhalten war. Fehlte ein ausreichender Sympathicustonus (nach Splanchnicusdurchschneidung), dann wurden die Spasmen des Magens nicht beeinflußt, ja sie konnten sogar durch Atropin gesteigert werden.

Versuche am isolierten Magen fehlen fast völlig. Nur P. Schultz beobachtete in wenigen Versuchen nach Aufpinselung von Atropin auf den isolierten Froschmagen Absinken des Tonus, Aufhören der Spontanbewegungen und den Verlust der Rhythmizität.

Man nahm wohl an, daß die Gesetze des überlebenden Darms auch für den überlebenden Magen Gültigkeit hätten. Dies war an und für sich bei der Ähnlichkeit ihres neuromuskulären Apparates wahrscheinlich, aber im Hinblick auf die verschiedene Wirkungsweise anderer Gifte auf Magen und Darm doch nicht ohne weiteres als erwiesen zu betrachten.

Herr Privatdozent Dr. Klee veranlaßte mich deshalb, die Le Heux'schen Feststellungen am überlebendem Darm auch am über-

lebenden Magen zu prüfen, um auf diese Weise zu einer weiteren Klärung der gegensätzlichen Einwirkung des Atropins auf die Magenmotilität zu gelangen. Herr Dr. Klee hatte die Freundlichkeit, mich bei Ausführung der Arbeit zu unterstützen.

Versuchstier und Versuchsanordnung.

Bei dem Mangel an Tiermaterial wählte ich zum Versuchstier die Ratte. In einem Beitrag zum Mechanismus der Magenverdauung hat Grützner dieselbe als Versuchstier benützt. Er beschreibt auch die anatomischen Verhältnisse des Rattenmagens, in welchem er einen linksgelegenen Füllungsapparat ohne peptische Eigenschaften und einen rechts gelegenen Verdauungsapparat unterscheidet. Beide sind durch einen auf der Schleimhautseite deutlich hervortretenden Wulst getrennt. Die aus den Schichtungsversuchen Grützner's bekannten Abbildungen des Rattenmagens finden sich in Tigerstedt's Lehrbuch.

Die Versuchsanordnung gestaltete sich folgendermaßen: Ein Tier — meist waren es zahme weiße Ratten von 2—4 Monaten Lebensdauer — wurde durch Eröffnung der Carotis und darauffolgende Dekapitation getötet, die Bauchhöhle eröffnet und der Magen mit einem kurzen, etwa $\frac{1}{2}$ cm langen Ösophagusstück und ebensolchem Duodenalanhang nach Lösung seiner peritonealen Befestigungen herausgenommen. Dann wurden zwei Häckchen, das eine in Höhe des Magengewölbes, das andere in der Gegend des Antrum pylori etwas unterhalb der Einmündungsstelle des Ösophagus (am Rattenmagen befindet sich die Cardia in der Mitte des größten Längsdurchmessers) an der kleinen Curvatur befestigt. Die Häckchen führten nach Art der Engelmann'schen Suspensionsmethode zu Schreibhebeln. Diese schrieben an einem Albrecht'schen Kymographion, bei dem in 1 Minute 11 mm (langsamste Umdrehungszeit) zurückgelegt wurden. Der Magen wurde ferner mittels zweier Nadeln im Bereich der großen Kurvatur durch Durchstechen der Serosaschicht auf einem Korkbrettchen befestigt, das sich am Boden eines 100 ccm fassenden Versuchsglases befand.

Es handelt sich demnach hier um eine für den Magen modifizierte Magnus'sche Registriermethode, wie sie in ähnlicher Weise auch Sick und Tedesko bei früheren experimentellen Arbeiten am isolierten Katzenmagen in der Romberg'schen Klinik angewandt haben.

Als beste Nährlösung erwies sich nach verschiedenen Vorversuchen und Ausprobieren von Ringer-, Tyrode- und Normosallösung, die letztere, die von W. Straub 1919 als Ersatz der physiologischen Anforderungen nicht voll genügenden Ringerlösung eingeführt worden ist.

Die Nährlösung, durch die im Versuchsglas ständig Sauerstoff hindurchperlte, hatte eine Temperatur von 32—33° C, die sich wie am isolierten Säugetierdarm auch am Magen als optimale Temperatur für die automatischen Kontraktionen erwiesen hatte. Das Versuchsglas befand sich in einem Wasserbad, dessen Temperatur durch einen Thermoregulator auf konstanter Höhe erhalten wurde.

Zum Wechsel der Lösung und zum Auswaschen des Präparates wurde mit einer 100 ccm Pipette jeweils vorsichtig die betreffende Lösung

abgesaugt, dann die neue, zuvor im Wasserbad auf dieselbe Temperatur gebrachte, vorsichtig zugegeben. So konnte ohne jede Läsion des Magens bei nur ganz kurz dauernder Lufteinwirkung auf das Präparat jeweils ohne Unterbrechung des Versuches die gewünschte Lösung zugegeben werden.

Die Berührung mit Luft stellt nach früheren Feststellungen von Sick einen abnormen Bewegungsreiz dar, der zu krampfhaften Kontraktionen, besonders des Fundusabschnittes, führen kann. In sauerstoffhaltiger Flüssigkeit hören diese Kontraktionen aber sehr rasch wieder auf. Ich konnte bei den nur kurz dauernden Lufteinwirkungen ebenfalls kurz dauernde Tonusschwankungen meist im Sinne einer Tonuszunahme beobachten, die nach Zusatz neuer Flüssigkeit sich rasch auf das alte Niveau einstellten.

Als „erste Lösung“ bezeichne ich im folgenden die Normosalösung, in welcher der Magen nach seiner Herausnahme zuerst einige Zeit gearbeitet hat. Als „Darmlösung“ gilt die Normosalösung, in die nach Herausnahme des Magens das übrige Konvolut der Darmschlingen gebracht wurde. Die Darmschlingen wurden in dieser Flüssigkeit 1—4 Stunden im Brutschrank bei 35—40° C aufbewahrt. Die Darmlösung enthält die von Weiland und von Le Heux beschriebene peristaltikerregende Substanz (Cholin).

Vorversuche über Automatie und Tonus in den verschiedenen Abschnitten des Rattenmagens.

Bei der Ratte ist der Fundus verhältnismäßig sehr groß. Seine Bedeutung liegt wie bei manchen anderen kleinen Säugetieren darin, daß er als richtiger Füllbehälter dient. In seine Ausbuchtung wird bei geschlossenem Pylorus durch die Kontraktionen des Antrumpylori die Nahrung gewissermaßen in die Ecke gedrängt (Lefmann). Am isolierten Magen ist Cardia und Pylorus zumeist fest geschlossen (Sick). Dadurch wird bei Auftreten der automatischen Peristaltik die im Mageninnern befindliche Nahrung nach dem Gewölbe zu geschoben. Der dadurch ausgelöste Dehnungsreiz bewirkt wahrscheinlich am isolierten Magen dieser Tiere Auftreten von stärkeren Tonusschwankungen und stärkeren peristaltischen Bewegungen gerade im Fundusabschnitt. An größeren Tieren (Hund) und am Menschen sind im Gegensatz dazu die Bewegungen des Fundus träger und schwächer als die des Antr. pylori.

In einer Anzahl Vorversuche suchte ich zuerst über die peristaltischen Verhältnisse am isolierten Rattenmagen Aufschluß zu gewinnen. Bei der Mehrzahl der Versuche, bei denen Spontankontraktionen auftraten, zeigten sich stärkere automatische Bewegungen und Tonusschwankungen im Fundusabschnitt. Eine weitere Prüfung der Abhängigkeit der Tonusschwankungen und

der Stärke und Dauer der automatischen Bewegungen von den verschiedenen Magenregionen entsprechend früheren eigenen Versuchen am Froschmagen ergaben keine eindeutigen Resultate. Weder am ganzen Magen nach künstlicher Stenosenbildung durch Fadenumschlingung in verschiedenen Regionen, noch an Muskelringen mit und ohne Schleimhaut (die sich kaum abtrennen läßt und nach den Angaben von Magnus durch Ätzung mit Argentinum nitricum zerstört wurde) ergaben sich eindeutige Unterschiede der Peristaltik in den verschiedenen Abschnitten. Die Muskelringe zeigten meist nur geringe Spontankontraktionen; ihre Lebensfähigkeit schien überhaupt infolge der großen Lädierbarkeit dieses kleinen Säugermagens gering. Immerhin war bei der auch hier wieder in Erscheinung tretenden individuellen Verschiedenheit im Ablauf der automatischen Bewegungen eine Abhängigkeit von dem jeweiligen Füllungszustand des aus dem Körper entnommenen Organs nicht zu verkennen. Es zeigten nämlich mäßig gefüllte Mägen die deutlichsten Tonusschwankungen und kräftigsten Kontraktionen, während einige wenige, prallgefüllte und dann wieder leere, schlaffe Mägen nur geringe oder keine Automatie aufwiesen und größere Tonusschwankungen dabei überhaupt nicht auftraten. Daneben bestand, wie das ja auch von anderen Beobachtern immer wieder konstatiert wurde, eine individuelle Verschiedenheit sowohl im Ablauf der Spontanautomatie wie auch in der Reaktion des einzelnen Magens auf eine bestimmte Giftmenge, die durch Versuchsfehler nicht erklärt werden konnte und die sicher auf endogenen Ursachen beruhte. Darauf soll weiterhin noch einmal kurz eingegangen werden.

Wirkung des Atropins.

Wechselnde Wirkung in der „ersten Lösung“.

Schon in den ersten Versuchen fiel die verschiedene Reaktion des einzelnen Magens auf Atropin auf. Nach Zugabe von Atropindosen verschiedener Stärke zur sogenannten „ersten Lösung“ erhielt ich im einzelnen Versuch keine gleichartige Wirkung: einmal Peristaltikhemmung und leichte Tonussenkung, ein anderes Mal Auftreten oder Verstärkung der automatischen Kontraktionen und deutliche Tonussteigerung, ohne Beziehung zur Höhe der Dosis (kleinste $\frac{1}{4}$ bis 1 mg., größte 10—20 mg).

Dies wies schon auf die Möglichkeit hin, daß hier der Zustand des Magens als Ursache für die im einzelnen Versuch entgegen-

gesetzte Reaktion des Atropins angesprochen werden mußte. Denn die technischen Versuchsbedingungen waren immer die gleichen geblieben. So ging ich daran, entsprechend den Versuchen von Le Heux am Darm auch am Magen im einzelnen Versuch bestimmte Bedingungen zu schaffen, indem ich einmal die Wirkung des Atropins am ausgewaschenen Magen, das andere Mal in einem in sogenannter „Darmlösung“ befindlichen Magen prüfte.

Das Auswaschen wurde durch beliebig oft zu wiederholenden Wechsel der Nährlösung erreicht. Wie ich die Darmlösung bekam, ist oben erwähnt. Es zeigte sich nun, daß nach Anwendung dieser Methode die Resultate eindeutiger wurden.

Erregende Wirkung des Atropins am ausgewaschenen Magen.

Durch Auswaschungen gelingt es, dem Magen die Substanzen zu entziehen, an deren Gegenwart die hemmende Atropinwirkung gebunden ist. Bei Einwirkung von Atropindosen verschiedener Stärke tritt am ausgewaschenen Magen immer eine Erregung auf.

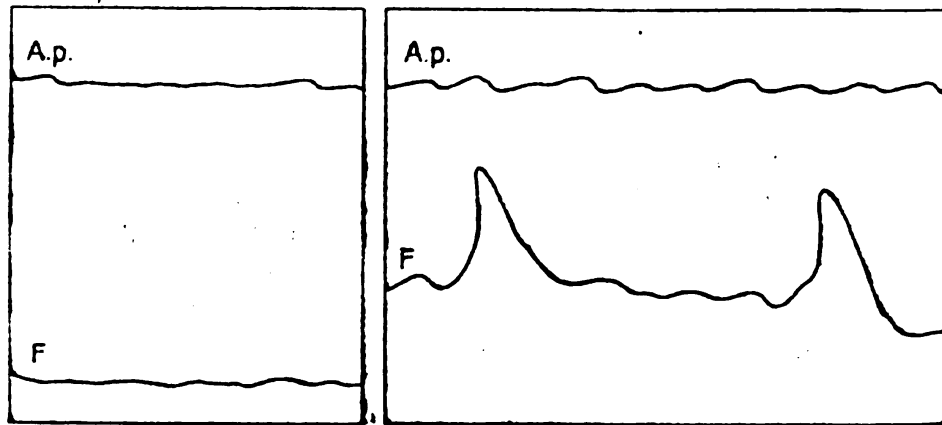
Bei schon vorhandener spontaner Automatie nehmen die automatischen Kontraktionen an Frequenz und Größe zu, der Tonus steigt zumeist deutlich an, ja es kann sogar an einem Magen, der zuerst und nach mehrfachen Auswaschen keinerlei Automatie und keinerlei Tonusschwankungen zeigte, nach Zusatz von Atropin regelmäßige Automatie entstehen. Die Feststellung von Magnus und Le Heux am Darm, nach der Atropin im Grunde erregend auf den Auerbach'schen Plexus wirkt, gewinnt durch diese Versuche auch für den Magen Gültigkeit.

Die Wirkung der einzelnen Atropindosis im Einzelversuch ist nicht gleich stark. Spontan in starker motorischer Tätigkeit befindliche Mägen zeigen schon auf Zusatz von kleinen Atropindosen zur Nährlösung ($\frac{1}{2}$ —2-mg Atropinum sulfuricum in 1% Lösung) deutliche Reaktion, nur träge arbeitende, oder überhaupt keine spontane Kontraktionen zeigende Mägen bedürfen größerer Atropindosen (5—20 mg), bis die erregende Wirkung in Erscheinung tritt. Aber am gut ausgewaschenen Magen tritt die Wirkung jedesmal deutlich hervor.

Als Beleg für die erregende Wirkung des Atropins soll neben der Abbildung Nr. 1 und 2 Tabelle I dienen, die in 5 Versuchen (von insgesamt 30 Versuchen) die erregende Wirkung desselben am ausgewaschenen isolierten Magen zeigt. Sie läßt erkennen, daß neben der Dosierung von Atropin auch die Zahl der Aus-

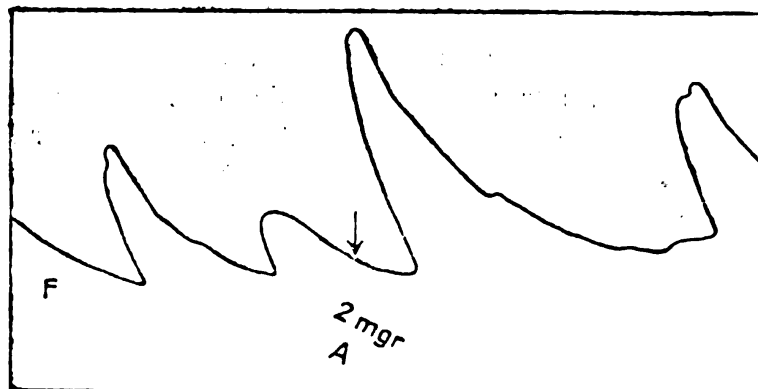
waschungen von besonderer Bedeutung ist. Ein nur 1 oder 2 mal erfolgter Wechsel der Nährlösung genügt oft noch nicht, um bei Atropinzusatz die Wirkung deutlich hervortreten zu lassen. Erst nach mehrmaligem Wechsel (4—6 mal) stellt sich die Wirkung sicher ein; die Peristaltik wird angeregt, kräftigere Kontraktionen folgen rasch aufeinander, und der Tonus steigt an. Mittlere Atropindosen von 5—15 mg führen hier am besten zu deutlicher Erregung. Auch noch eine andere Erscheinung ist aus der Tabelle ersichtlich, daß nämlich Tonussteigerung und Zunahme der einzelnen Kontraktionen nicht immer parallel gehen, daß das eine Mal zuerst verstärkte Einzelkontraktionen einsetzen und daß die

Abb. 1.
Erregung durch Atropin („ausgewaschener“ Magen).



Vor Atropin. 10 Min. nach Atropin.
Oben: A. p. = Atrum pylori. Unten: F. = Fundus (Magengewölbe).

Abb. 2.
Erregung durch Atropin.



↓ Zusatz von 2 mg Atropin zur Nährlösung von 100 ccm) nach 4 maliger „Auswaschung des Magens. F = Fundus (Magengewölbe).

zweite Wirkung oft erst nach einer weiteren oder mehrfachen Atropindosis herauskommt.

Tabelle I.

Atropinwirkung am ausgewaschenen isolierten Magen
im Normosalösung.

Nr. des Versuches	Zahl der Auswaschungen	Atropin in mg	Wirkung
17 Ratte, männl., 250 g, 4. XI. 1920	0	1	Leichte Tonussteigerung.
	1	1	"
	1	3	Tonussteigerung.
		3	Zunahme der Automatie.
	2	2	"
		5	Tonussteigerung.
	5	Zunahme der Automatie.	
3	5	Zunahme der Automatie.	
20 Ratte, männl., 230 g, 11. XI. 1920	4	$\frac{1}{2}$	Automatie null.
		4	"
		4	Tonussteigerung und Auftreten von Automatie.
	5	5	Zunahme der Automatie.
22 Ratte, männl., 250 g, 16. XI. 1920	4	2	Zunahme der Automatie.
		5	"
	5	1	Tonussteigerung u. Zunahme der Automatie.
10		"	
26 Ratte, männl., 200 g, 4. XII. 1920	2	5	Leichte Tonussteigerung.
		10	"
		10	Tonussteigerung.
	3	2	Tonussteigerung.
		5	"
		10	"
	4	5	Tonussteigerung.
		5	"
5	Tonussteigerung und Auftreten von Automatie.		
27 Ratte, weibl., 200 9. XII. 1920.	2	5	Leichte Tonussenkung.
		5	Ohne sichtbaren Einfluß.
		10	Ganz leichte Tonussenkung.
	4	5	Auftreten von Automatie.
		10	Zunahme d. Automatie u. Tonussteigerung.
		10	"
		5	Deutliche Zunahme der Automatie.
	5	"	

Wirkung der Darmlösung auf Automatie und Tonus. Hemmende Wirkung des Atropins in der Darmlösung.

Füge ich einem solchen ausgewaschenen Magen beim Wechseln der Lösung anstatt einer frischen Nährlösung die „Darmlösung“ zu, so zeigt sich meist nur eine geringe Änderung seines motorischen Verhaltens, mitunter eine leichte Steigerung der vorhandenen Spontanautomatie, einige Male Auftreten von Automatie und leichte Tonussteigerung, ein Beweis, daß die Darmlösung Substanzen enthält, die eine Erregung der motorischen Zentren herbeiführen. Handelt es sich um einen Magen, der zuletzt unter Atropinwirkung gestanden hat, ohne daß nochmals dazwischen ausgewaschen worden war, so trat bei Zufügen von Darmlösung meist zuerst kurz dauernde Zunahme der Peristaltik und des Tonus, darauf aber rasch Abnahme der Automatie und Sinken des Tonus auf, was bei Zugabe von kleinen Atropindosen noch deutlicher wurde. Wir sehen demnach als Hauptwirkung entgegengesetztes Verhalten wie am ausgewaschenen Magen.

Um eindeutige Ergebnisse zu erhalten, wurde in einer Anzahl von Versuchen nach Prüfen der Atropinwirkung am ausgewaschenen Magen die Atropin enthaltene Lösung abgesaugt, mehrmals frische Normosallösung gewechselt und dann erst die „Darmlösung“ zugegeben.

Abb. 3.
Hemmung durch Atropin (Magen in „Darmlösung“).

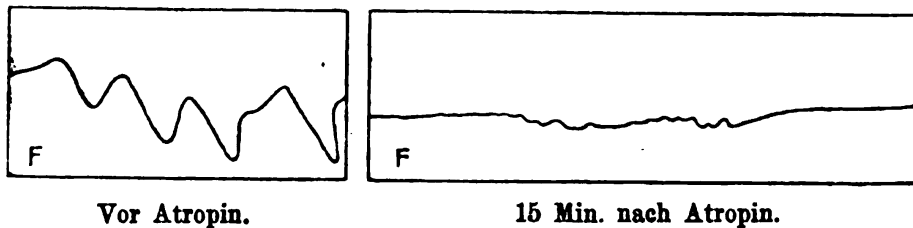
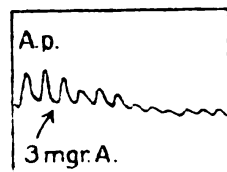


Abb. 4.
Hemmung durch Atropin.



Zusatz von 3 mg Atropin zur „Darmlösung“ von 100 ccm.
A. p. = Antrum pylori.

Fügte ich jetzt Atropin zu, so ergab sich die aus Abbildung Nr. 3 u. 4 und Tabelle II ersichtliche Wirkung: Hemmung und Aufhören der Peristaltik und Sinken des Tonus. Einige wenige Male trat zuerst noch bei relativ kurzer Aufbewahrung der Darmschlingen in der Lösung eine geringe erregende Wirkung durch Atropin in Erscheinung. Verwandte ich längere Zeit zur Darstellung der Darmlösung, d. h. war beim längeren Verweilen der Darmschlingen in der Lösung die Möglichkeit gegeben, daß

mehr wirksame, cholinhaltige, Substanz von der Serosaseite des Darms in die Lösung austrat, so wurde die Wirkung eindeutig. Auf Zusatz von Atropin trat Abnahme und Sistieren der Automatie und Tonussenkung ein, also die am Organ in situ auf orale und subkutane Darreichung gewöhnlich einsetzende Reaktion. Um festzustellen, ob die betreffende Darmlösung nicht Substanzen enthielt, die die Lebensfähigkeit des betreffenden Magens primär schädigten, wurden in einigen Versuchen nach Zusatz von Atropin und erfolgter Hemmung einige andere erregende Substanzen zur Lösung zugesetzt. Die darauffolgende Erregung in Form von Tonuszunahme bzw. Wiederauftreten geringer Spontankontraktionen bewies, daß der betreffende Magen seine Lebensfähigkeit nicht eingebüßt hatte. Über die Wirkung dieser Substanzen soll an anderer Stelle später berichtet werden.

Durch diese Versuche war bewiesen, daß das Atropin auch auf den isolierten überlebenden Magen genau so einwirkt, wie auf den überlebenden Darm, daß auch hier die Wirkung gegensätzlich beeinflußt wird durch den Gehalt des Organs an peristaltik-erregender Substanz (Cholin).

Tabelle II.

Atropinwirkung in der Darmlösung.

Nr. des Versuches	Darstellungszeit der Darmlösung	Atropin in mg	Wirkung
18 Ratte, weibl., 200 g, 6. XI. 1920	Darm- lösung von 1½ Std.	1	Hemmung { Abnahme der Automatie. Aufhören der " Automatie.
		3	
		3	
23 Ratte, weibl., 230 g, 20. XI. 1920	1 Std.	5	Erregung { Leichte Tonussteigerung. und Zunahme " der Automatie.
		5	
	2¾ Std.	5	Hemmung { Keine Tonusänderung. Ausbleiben der Automatie. Keine Tonusänderung. Ausbleiben der Automatie. Leichte Tonusabnahme.
		5	
		5	
25 Ratte, männl., 250 g, 28. XI. 1920	1½ Std.	5	Erregung { Auftreten von Automatie Leichte Zunahme der Automatie.
		5	
	3 Std.	5	Hemmung { Tonus unverändert. Ausbleiben von Automatie. Tonus unverändert. Ausbleiben von Automatie. Leichte Tonussenkung.
		5	
		5	

Nr. des Versuches	Darstellungszeit der Darmlösung	Atropin in mg	Wirkung
26 Ratte, männl., 300 g 4. XII. 1920	1 $\frac{3}{4}$ Std.	5	Tonus unverändert. Keine Automatie.
		10	"
27 Ratte, weibl., 200 g 9. XII. 1920	1 $\frac{3}{4}$ Std.	5	Leichte Tonusabnahme. Keine Automatie.
		10	Hemmung { Deutliche Tonusabnahme.
		10	

**Atropinwirkung am gedehnten überlebenden Magen
und nach Änderung des Aciditätsgehalts des
Mageninnern.**

An einigen Mägen spritzte ich nach Herausnahme aus der Leibeshöhle des Tieres $\frac{1}{2}$ —1 ccm Normosallösung durch den Ösophagus in das Mageninnere ein, band darauf an Cardia und Pylorus den Magen ab, und stellte die Versuche in der früher beschriebenen Weise an. Solche Mägen zeigten meist primär einsetzende kräftige Spontanautomatie und Tonusschwankungen, die wahrscheinlich durch den Dehnungsreiz der eingespritzten Lösung rasch ausgelöst worden waren. Die stärkere Erregbarkeit zeigte sich auch beim Atropinzusatz zum ausgewaschenen Magen.

Von Bedeutung schien ferner die Anwendung von Lösungen, die den Aciditätsgehalt des Mageninnern veränderten. Zu diesem Zweck spritzte ich in derselben Weise in je zwei Versuchen $\frac{1}{2}$ ccm 0,5 % Salzsäurelösung und 0,5 % NaOH bzw. Natrium bicarbonicum-Lösung in den Magen ein.

Bei Einspritzung von Salzsäure in das Mageninnere ergaben sich schon beim Versuchsbeginn mit bloßen Augen wahrnehmbare Veränderungen. Der Magen wurde für die geringe Flüssigkeitsmenge zwar ebenfalls mäßig gedehnt, aber die Wirkung war doch eine wesentlich stärkere als bei Einspritzung gewöhnlicher Nährlösung. Schon wenige Sekunden nach Zugabe der sauren Lösung traten kräftige peristaltische Kontraktionswellen ein, die von der Cardia aus den ganzen Magen pyloruswärts entlang liefen. Beim zweiten Versuch kontrahierte sich der Magen so kräftig, daß ein richtiger Spasmus, etwas unterhalb der Cardia an der großen Kurvatur sich entwickelte und mehrere Minuten bestehen blieb. Ja, der Magen blieb nach Eintauchen in die Nährlösung stark kontrahiert, und

wies deutliche Hackenform auf, behielt diese auch dann während des ganzen Versuches über die Dauer von $5\frac{1}{2}$ Stunden bei. Das anhängende Duodenum und oberste Dünndarmstück wies dabei die sonst am spontan gut arbeitenden Präparat mit bloßem Auge wahrnehmbaren rhythmischen Pendelbewegungen in nur ganz geringem Maße auf. Nach früheren Feststellungen stellt der normale HCl-Gehalt des Magensafts einen der normalen Reize für die Magenbewegung dar (Edelmann). Auch die austreibende Peristaltik des Antrum pylori soll von der normal sauren Reaktion des Magensafts abhängig sein. O. Cohnheim und D. Pletnew sahen bei Versuchen an Hunden und Katzen nach praller Füllung von aus dem Körper entnommenen Mägen (die noch mäßige Fleischreste enthielten) mit 0,2 % Hcl außerordentlich lebhaft Kontraktionen in der pyloralen Hälfte des Magens, die kurz unterhalb der Cardia einsetzten, aber den eigentlichen Fundusteil nicht berührten. Bei sechs Versuchen am isolierten Katzenmagen hatten nach Sick $\frac{1}{20}$ Normalsalzsäure auch wesentlich stärkere Erregung der Magenperistaltik zur Folge als andere Lösungen.

Die Wirkung der alkalischen Lösungen war in beiden Versuchen ebenfalls eindeutig. Die Mägen, bei Betrachtung mit bloßem Auge mäßig prall gefüllt, ohne sichtbare Kontraktionen, wiesen am Schreibhebel nur geringe Peristaltik auf. Das entspricht den Angaben von Meyer, daß Neutralsalzlösungen die Magenbewegungen vermindern bzw. hemmen können.

Die Atropinwirkung ließ sich in der früher geschilderten Weise am sauer wie alkalisch beeinflussten Magen feststellen. Der in starkem motorischen Erregungszustand befindliche, mit HCl-Lösung gefüllte Magen zeigte deutliche Erregung durch Atropin nach Auswaschung, ferner deutliche Hemmung nach Atropinzusatz zur Darmlösung. Am Magen mit alkalisch gemachten Inhalt fand sich dieselbe Wirkung, aber nur in geringerem Maße.

Die Acidität bzw. Alkaleszenz scheint demnach am isolierten Magen die erregende und hemmende Atropinwirkung nicht unmittelbar zu beeinflussen.

Einfluß der Fütterung.

In einigen weiteren Versuchen verwendete ich einerseits Tiere, die kurz vor Versuchsbeginn gefüttert waren, und andererseits solche, die mehr oder minder lange Zeit (bis 36 Stunden) gehungert hatten. Abgesehen von den schon oben im einzelnen ausgeführten Unterschieden, die durch den Füllungszustand des

einzelnen Magens bedingt waren, konnte ich einen deutlichen Unterschied in der Spontanautomatie oder in der Reaktion auf Atropin bei diesen Tieren nicht feststellen. Der ja im Verhältnis zum isolierten Darm nur in träger, motorischer Tätigkeit befindliche isolierte Magen ist wohl hierfür auch ein weniger günstiges Vergleichsobjekt. Doch ist die wechselnde Erregbarkeit bzw. die verschiedene Reaktion auf Gifte je nach dem Zustand, in dem sich der ganze Magendarmkanal hinsichtlich seiner chemisch in ihm ablaufenden Vorgänge wie während der verschiedensten motorischen Perioden befindet, von großem theoretischen und auch praktisch-klinischem Interesse.

In der neuesten Auflage ihres Lehrbuches weisen Meyer-Gottlieb darauf hin, daß der im Hungerzustand in Bewegungslosigkeit verharrende Darm „vermutlich“ kein Cholin enthalte. Genaue Untersuchungen sind darüber bisher nicht veröffentlicht. Wie verhält sich in dieser Hinsicht der Magen? Bekannt sind die Leer- bzw. Hungerkontraktionen des Magens. Diese stehen wohl sicher unter dem Einfluß autonomer Nerven und sollen nach Carlson das Hungergefühl bewirken. Auch am isolierten, in Ringerlösung arbeitenden völlig leeren Magen von Katzen, die 18 Stunden lang ohne Nahrungsaufnahme geblieben, traten peristaltische Bewegungen auf (Sick). Nur sind sie von wesentlich geringerer Stärke und Frequenz als beim Tier mit gefülltem Magen. Aber ob diese Unterschiede nur allein durch den Füllungszustand bedingt waren, und ob nicht doch noch andere Faktoren dabei mitspielen, das bleibt fraglich.

Sowohl am kurz vor Versuchsbeginn gefütterten, wie auch am Hungertiere ließ sich die Atropinwirkung nachweisen. Doch ließen manche Versuchsergebnisse vermuten, daß der Magendarmtraktus beim Hungertier einen wesentlich geringeren Cholingehalt hatte, als bei einem in voller Verdauungstätigkeit befindlichen Tiere.

Bei den wechselnden Bewegungsvorgängen am ganzen Magendarmkanal in den verschiedensten Perioden der Verdauung wird neuerdings gerade dem Cholin als einem der wahrscheinlichen Hormone der Darmbewegung eine besondere Bedeutung zugeschrieben. Man nimmt an, daß es während des Verdauungsvorganges vielleicht in größeren Mengen als im nüchternen Zustand produziert wird, dadurch in situ vielleicht den Vagustonus erhöhe und damit den Anreiz zur Auslösung vermehrter Peristaltik bilde. Quantitative Bestimmungen über den Cholingehalt des Magen-

Darmtraktus sind nur ganz vereinzelt in der einschlägigen Literatur zu finden. Nach Kinoshita enthält der Rinderdünndarm 0,021 bis 0,03 % Cholin. Le Heux konnte nachweisen, daß die Serosa-seite eines Kaninchendünndarms 1–3 mg Cholin an die umgebende Außenflüssigkeit im Laufe einer Stunde abgibt. Meine Versuche mit Atropin lassen ebenfalls einen wechselnden Gehalt der Magendarmwand an Cholin vermuten.

Ausbleiben der erregenden Atropinwirkung nach Cholinzusatz zur Normosallösung.

Nachdem es mir gelungen war, durch das freundliche Entgegenkommen des chemischen Instituts der Universität München kleine Mengen von synthetisch dargestellten Cholinum hydrochloricum zu erhalten, suchte ich dessen Wirkung am isolierten Rattenmagen festzustellen. Zusatz von 0,5–100 mg Cholinum hydrochloricum zur Außenflüssigkeit von 100 ccm hatten keine deutlich nachweisbare erregende Wirkung zur Folge. Dies war vielleicht durch die rasche Zersetzlichkeit der Substanz in der alkalischen Nährlösung bedingt, worauf schon von anderer Seite bei Versuchen mit dem wesentlich stärker wirkenden Acetylcholin (bis um das 10000fache stärkere Wirkung als einfaches Cholin) hingewiesen wurde. Immerhin konnte ich, wenn auch nicht die erregende Wirkung des Cholins, so doch wenigstens die Änderung der Atropinwirkung feststellen. Während in diesen Versuchen am ausgewaschenen Magen die erregende Wirkung des Atropins prompt eintrat, blieb bei Zusatz von Atropinmengen von 1–35 mg zur Außenflüssigkeit die erregende Wirkung aus, wenn Cholin der Außenflüssigkeit zugegeben worden war. Das Verhalten des Magens auf Atropin in dieser „künstlichen“ Darmlösung entsprach also dem eines in einer gewöhnlichen Darmlösung befindlichen Magens. Und auch diese Wirkung konnte durch mehrfaches Auswaschen wieder beseitigt werden. Zusatz von Atropin bewirkte dann wieder Erregung der Peristaltik und Tonussteigerung.

Die am ausgewaschenen Magen durch Atropin hervorgerufene Erregung der Peristaltik konnte in einer Anzahl Versuche jedesmal durch Zusatz von Suprareninum hydrochloricum (1 ccm in Konzentration 1:1000) gehemmt werden, mit gleichzeitig einsetzendem starken Tonusabfall. Diese Wirkung des Adrenalins entspricht auch anderweitigen Beobachtungen am isolierten

Magendarmkanal, so daß hier nicht weiter darauf eingegangen werden soll.

Schlußfolgerungen:

Daß der Cholingehalt des Darms für die Atropinwirkung von Bedeutung ist, dafür haben die Arbeiten von Weiland und Le Heux am Dünndarm den Beweis erbracht. Auch meine Versuche am isolierten Magen bestätigen die Abhängigkeit der Atropinwirkung vom Gehalt der Magenwand an bestimmten, in die umgebende Nährflüssigkeit austretenden Stoffen.

Diese am isolierten Organ gefundenen Resultate haben nicht nur rein theoretisches Interesse. Man darf nach diesen Versuchen annehmen, daß der wechselnde Gehalt des Verdauungskanal an Cholin auch am Lebenden die verschiedene Atropinwirkung erklärt. Am deutlichsten muß die hemmende Atropinwirkung in Erscheinung treten, wenn die Magenwand reich an Cholin ist. Nach empirisch gefundenen Feststellungen wurde in der klinischen Anwendung des Atropins früh nüchtern oder vor den Mahlzeiten zumeist die beste Wirkung erzielt. Sicherlich kommt hier die sekretionshemmende Eigenschaft des Atropins in erster Linie in Betracht, aber auch für die Beeinflussung der Motilität scheint dieser Darreichungsmodus vorteilhaft zu sein. Vermag hier das Atropin am besten die bald nach dem Essen einsetzende Cholinerrregung zu hemmen? Von klinischer Seite ist schon früher bei dem mehrfach beobachteten Versagen der Atropintherapie bei Vagotonikern darauf hingewiesen worden, daß die richtige Applikationsweise des Atropins noch nicht gefunden ist. Daß die verschiedensten Faktoren dabei von Einfluß sind, das zeigen hier die Versuche am isolierten Magen. Daß die Vorgänge sich bei der Einwirkung solch antagonistisch wirkender Substanzen wie des Atropins in situ noch viel mehr komplizieren, das zeigen Klee's Versuche bei verschiedener Beeinflussung der die Motilität regulierenden Nerven. Auf Grund seiner Versuche am splanchnikotomierten Tier hebt Klee hervor, daß zwar nach Atropin die Peristaltik immer gehemmt wird, daß aber die Lösung der Spasmen von einem ausreichenden Sympathicustonus abhängig ist. Warum aber die Wirkung auf Peristaltik und Tonus nicht gleichsinnig eintritt, bleibt noch aufzuklären. Am isolierten Magen tritt bei Erregung durch Atropin die Wirkung auf Tonus und Automatie auch häufig nicht gleichzeitig ein; oft tritt zunächst Tonuszunahme und dann erst Zunahme der Automatie auf. Mitunter

beginnen aber auch zuerst automatische Kontraktionen und dann erst tritt deutliche Tonuszunahme auf. Aber diese Funktionen laufen am isolierten Organ immer gleichsinnig ab. Man darf wohl annehmen, daß die spastischen Zustände und ihre Lösung im wesentlichen abhängig sind vom extrastomachalen Nervensystem, während das ursprüngliche Zentrum der Peristaltik im peripheren Gangliensystem des Auerbach'schen Plexus enthalten ist. Nach Langley führt die Erregung des nervösen „Entericsystems“ am Darm nie zu einem tonischen Krampf wie die starke Erregung der Vagusendigungen. Die Ausschaltung der Hemmung der Sympathicusbahn führt bekanntlich zum starken Überwiegen des Vaguseinflusses. Die normalen Antriebe am Auerbach'schen Plexus können am splanchnikotomierten Tier vielleicht noch durch die Cholin-Atropinwirkung unterdrückt werden, die Peristaltik bleibt aus, aber der maximal gesteigerte Vagustonus, der die starken Spasmen bedingt, kann nicht gesprengt werden. Bei der Regulierung von Tonushöhe und peristaltischem Schwellenwert greifen in situ sicher nervöse und chemische innersekretorische Faktoren ineinander. Inwiefern die Mobilisierung des Cholins, damit die chemische Peristaltikanregung wiederum von Nerveneinflüssen abhängig ist, läßt sich bisher nicht übersehen. Ob überhaupt eine nur einseitige Beeinflussung der peripheren Gangliensysteme stattfindet, ist fraglich. Mit der direkten Erregung der parasympathischen Endapparate soll eine Dämpfung der entgegengesetzt wirkenden sympathischen Nervengebilde parallel gehen können. Meyer hat schon darauf hingewiesen, und in einer erst kürzlich erschienenen Arbeit von Kolm und Pick ist für das Adrenalin, also einem rein sympathisch angreifenden Gift der Nachweis eines vagalen Angriffspunktes auch am Magendarmkanal versucht worden. Die von ihnen daraus gezogenen Schlußfolgerungen übertragen sie auch auf das Atropin, wie ganz allgemein auf die Wirkung pharmakologischer Substanzen auf parasympathisch innervierte Organe. Bei Störungen des sich von selbst einstellenden Gleichgewichts zugunsten des einen oder anderen Agonisten soll sich ein neuer Innervationszustand einstellen, der für die Arzneiwirkung eine ganz neue Grundlage schafft. Dadurch kann die normale Erregbarkeit eines Systems verloren gehen, das andere in gesteigerter Erregung befindliche „reagiert auf Impulse, auf die es normal nicht anspricht.“

Wie dem auch sei, die Verhältnisse liegen in situ verwickelter als sie aufs erste erscheinen; die Versuche am überlebenden Organ

lassen natürlich auf den Einfluß, den die extrastomachalen Nerven auf die Einwirkung von Giften auf den Magen ausüben, nur unsichere Schlüsse zu.

Der Angriffspunkt der erregenden Wirkung des Atropins darf nach den entsprechenden Versuchen am überlebenden Darm am Magen wohl ebenfalls am Auerbach'schen Plexus vermutet werden. Wie die hemmende Cholin-Atropinwirkung zustande kommt, ist auch nach meinen Versuchen nicht zu entscheiden.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

1. Die Einwirkung des Atropins auf die rhythmischen Bewegungen und den Tonus des in Normosal oder Tyrodelösung überlebenden Rattenmagens äußerte sich in Erregung oder Hemmung.

2. Die erregende Wirkung des Atropins zeigte sich dann, wenn man den überlebenden Magen durch wiederholtes Wechseln der Nährflüssigkeit „ausgewaschen“, und dadurch von anderen peristaltikerregenden Stoffen befreit hatte.

3. Die hemmende Wirkung zeigte sich dann, wenn der Magen oder die Nährlösung andere peristaltikerregende Substanzen (Cholin, „Darmlösung“) enthielt.

4. Die Versuchsergebnisse von Le Heux am überlebenden Dünndarm von Kaninchen und Meerschweinchen werden für den überlebenden Magen der Ratte bestätigt, d. h. die wechselnde Wirkung des Atropins ist auch am überlebenden Magen abhängig von dem wechselnden Gehalt desselben an peristaltikerregender Substanz (Cholin).

5. Säurefüllung des Magens erhöhte die Spontanbewegung, Alkalifüllung verminderte sie. Die Atropinwirkung wurde durch beide Bedingungen nicht beeinflusst.

Die Versuchsergebnisse werden zur Erklärung der verschiedenen Wirkung des Atropins auf den tierischen und menschlichen Magen in situ herangezogen.

Literatur.

Best u. Cohnheim, Über Hervorrufung und Beseitigung von Hypermotilität und Hyperacidität. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 69, 1910. — Bruns, O., Eine neue Methode zur Feststellung der Tonusfunktion des Magens. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 131, 1920. — Cohnheim u. Pletnew, Der Gasumsatz in der Magenmuskulatur. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 69, 1916.

— Carlson, A. u. Ginsburg, H., The tonus and the Hunger contractions of the new born. *Americ. Journ. of Physiol.* Bd. 38. — Eppinger u. Heß, Zur Pathologie des vegetativen Nervensystems. *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 68. — Fürth, v. u. Schwarz, Zur Kenntnis der Sekretine. *Pflüger's Arch.* Bd. 124, 1908. — Grützner, Ein Beitrag zum Mechanismus der Magenverdauung. *Pflüger's Arch.* Bd. 106, 1905. — Hecht, Automatie und Totenstarre am Magen des Frosches. *Pflüger's Arch.* Bd. 182, 1920. — Le Heux, Cholin als Hormon der Darmbewegung. *Pflüger's Arch.* Bd. 173, 1918. 2. Mitteil.: Zur Erklärung der wechselnden Wirkung des Atropins auf den Darm. *Pflüger's Arch.* Bd. 179, 1920. — Kinoshita, Über den Cholingehalt tierischer Gewebe. *Pflüger's Archiv* 132. — Keßler, Praktische Ergebnisse der Vagotonielehre für die medikamentöse Behandlung von Magen- und Darmkrankheiten. *Württemb. med. Korrespondenzbl.* 1914, Nr. 27. — Klee, Beiträge zur pathologischen Physiologie der Mageninnervation. 3. Mitteil.: Zur Atropinfrage. *Deutsches Arch. f. klin. Med.* Bd. 133, 1920. Ders., Der Einfluß der Vagusreizung auf den Ablauf der Verdauungsbewegung. *Pflüger's Arch.* Nr. 45, 1912. Ders., Der Einfluß der Splanchnicusreizung auf den Ablauf der Verdauungsbewegung. *Ebenda.* — Kolm u. Pick, Über Änderung der Adrenalinwirkung nach Erregung der vagalen Endapparate. *Pflüger's Arch.* Bd. 184, 1920. — Krehl, Lehrbuch der pathologischen Physiol. 9. Aufl. 1918. — Lefmann, Über Magenbewegungen. *Kongr. f. inn. Med.* 1910. — van Lidth de Jende, Quantitative Untersuchungen über den Antagonismus von Giften. 1. Pilocarpin-Atropin. *Pflüger's Arch.* Bd. 170, 1918. — Liljestrand, Vergleichende Wirkung von Atropin und L. Hyoscyamin auf isolierten Säugetierdarm. *Pflüger's Arch.* Bd. 175, 1919. — Magnus, Untersuchungen am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. *Mitteilungen* 1—5. *Pflüg. Arch.* Bd. 102, 103, 108, 1904—1905. Ders., Zur Wirkung kleinster Atropinmengen auf den Darm. *Pflüger's Arch.* 123, 1908. — Meyer, H. u. Gottlieb, Die experim. Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung. Berlin 1920. — Moritz, Studien über die motorische Tätigkeit des Magens. *Zeitschr. f. Biologie* Bd. 32. — Modrakowsky, Über die physiologische Wirkung des Cholins. *Pflüger's Arch.* Bd. 124, 1908. — Roemheld, Der Magen und seine Wechselbeziehungen zu den verschiedenen Organsystemen des menschlichen Körpers. Halle 1920. — Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Leipzig 1913. — Trendelenburg, P., Physiologische u. pharmakologische Untersuchungen über die Dünndarmpéristaltik. *Schmiedeberg's Arch.* Bd. 81, 1917. — Schick, Die Atropinkur des Ulcus ventriculi, und die Indikationen des Atropins in der internen Medizin. *Wiener med. Wochenschr.* 1910, Nr. 34. — Sick u. Tedesko, Studien über Magenbewegungen mit besonderer Berücksichtigung der Ausdehnungsfähigkeit des Hauptmagens. *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 1908, Bd. 68. — Sick, Zur Pathologie der Magenbewegung. *Kongreß f. innere Medizin* 1910. — Straub, W., Das Problem der physiologischen Kochsalzlösung in Theorie und Praxis. *Münchener med. Wochenschr.* 1920, Nr. 9. — Weiland, Zur Kenntnis der Entstehung der Darmbewegung. *Pflüger's Arch.* 147, 1912.

Aus der medicin. Universitätspoliklinik Breslau.

Über die Pigmentbildung beim Morbus Addisonii.

Von

Prof. A. Bittorf.

Das letzte Jahrzehnt hat unsere Kenntnis über die Entstehung der Bronzehaut bei der Addison'schen Krankheit wesentlich gefördert.

Zunächst kann jetzt als feststehende Tatsache gelten, daß dieses Pigment im Epithel und zwar im Rete Malpighi bzw. in den unteren Epithelschichten gebildet wird und nicht durch Wanderzellen hintransportiert und abgelagert wird, wie früher fast allgemein angenommen wurde. Damit nähern wir uns wieder der noch älteren Annahme F. A. Hoffmann (1), daß dieser Pigmentbildung eine Stoffwechselstörung im Epithel zugrunde liege.

Diese Erkenntnis stützt sich einmal auf anatomische (Wieting und Hamdi (2), Bittorf (3, 4, 5) u. a.), dann auf experimentelle Untersuchungen (Meirowsky (6, 7, 8), Königstein (9), Bittorf (5), Leschcziner und Fischer (10), Leschcziner (11) u. a.). Neuerdings haben sich nun Br. Bloch und seine Schüler (12—14) besonders eingehend mit der Entstehung des normalen und pathologischen Hautpigments beschäftigt und die Tatsache der Pigmentbildung im Epithel bestätigt, ebenso Bauer (15) und schließlich Neubürger (16). Es folgt die Pigmentbildung demnach beim Addison den physiologischen Vorgängen, wie sie Hertwig, Röbke, Rabl, Grund, Jarisch, Schwalbe u. a. annehmen.

Mit dieser Feststellung ist aber erst der Anfang zum tieferen Eindringen in das Verständnis der Frage gemacht. Die weiteren Fragen sind: Wodurch vermag das Epithel und aus welcher pigmentierter Vorstufe das Pigment zu bilden, und worauf beruht beim Addison die vermehrte Pigmentbildung?

Auch auf diese Fragen kann heute schon teilweise eine Antwort gegeben werden. Zweifellos findet sich in dem Epithel

der Haut ein oxydierendes Ferment (Oxydase), das aus gewissen aromatischen Gruppen ein Melanin bilden kann. Das hat vor allem Meirowsky gezeigt, wenn auch die fermentative Natur des Vorganges nicht ganz unbestritten blieb. Die nähere Natur dieses Fermentes, die ja vielfach Analogien in Tier und Pflanzenwelt, sowie bei malignen menschlichen Tumoren hat (vgl. Batelli und Stern (17)), blieb unklar. Ich konnte nun zeigen, daß es eine Oxydase sei, die zur Gruppe der Tyrosinasen¹⁾ gehöre. Meine Angaben wurden von Fischer und Leschcziner, teilweise von Bloch und Löffler (14) (S. 280/281) bestätigt, zum Teil aber auch von letzteren bestritten. Die Fortsetzung meiner Untersuchungen über die Art der Oxydase, bzw. die Natur der durch sie zum Melanin umgewandelten Körper, die ich in meiner letzten Arbeit ankündigte, wurde durch den Krieg unterbrochen. Inzwischen gelang es Bloch, hier scheinbar tiefer einzudringen. Er fand, daß es sich angeblich um ein ganz spezifisches oxydierendes Ferment, die „Dopaoxydase“ handle, die allein das 3,4-Dioxyphenylalanin zum Melanin umwandle. Und zwar gelte diese Tatsache sowohl für die physiologische, experimentelle, als auch für die pathologische Pigmentation.

Wo freilich das Ferment gebildet wird, ist noch nicht geklärt. Sicher kommt diese Fähigkeit nur den jungen, unteren Zellen des Epithels zu, wie ich bereits anatomisch beobachtete, neuerdings Bloch ausführlich bestätigt hat. Dabei scheint es möglich, daß dem Zellkern eine Bedeutung bei der Entstehung des Fermentes zukommt, während das Pigment selbst im Protoplasma in Körnchen von gelbbrauner Farbe auftritt. Die chemische Natur der apigmentierten Vorstufen des eisenfreien Melanins wurde von mir in dem Adrenalin nahestehenden Vorstufen — vielleicht p-Oxyphenylalanin (Neuberg) — vermutet, ähnliche Anschauungen haben auch Meirowsky, Abderhalden u. a. geäußert. Durch die Untersuchungen Guggenheim's (18) wurde in dem von ihm dargestellten Dioxyphenylalanin diese Vorstufe des Adrenalins und Pigments vermutet. Durch die Untersuchungen Blochs über die Dopaoxydase hat diese Annahme weiter an Wahrscheinlichkeit gewonnen. Freilich hat Brahn noch neuestens sowohl das Oxywie Dioxyphenylcystein als möglichen Ausgangskörper des Me-

1) Aus meinen Ausführungen geht dabei deutlich hervor, daß es sich bei meiner Tyrosinase um einen allgemeinen Gattungsbegriff handeln sollte; vgl. dazu die Einteilung der Oxydasen von Batelli und Stern, die die Gruppen der Phenolasen und Polyphenolasen abtrennen.

lanins bezeichnet. Jedenfalls stellen diese Tatsachen eine Ergänzung und Erweiterung der chemischen Untersuchungen Schmiedeburg's, v. Fürth's, Salkowskis (19), Neuberg's, Brahn's und Schmidtman's (20) über die Natur der Melanine¹⁾ dar. Nur der Nachweis der völligen Spezifität der „Dopa oxydase“ Bloch's und seiner Schüler würde weitere Klärung bringen. Nach meinen früheren Untersuchungen und den noch unten mitzuteilenden neueren Versuchen ist aber gerade das noch durchaus nicht feststehend.

Wenn nach allem für das physiologische Geschehen, die Pigmentation als Folge einer Oxydasewirkung auf einen wohl dem Oxyphenylalanin bzw. dem Adrenalin nahestehenden aromatischen Körper erkannt ist, so ist die Frage nach der Ursache der vermehrten Pigmentbildung beim Addison noch strittig. 3 Möglichkeiten kommen in erster Linie in Betracht:

1. Vermehrte Oxydasebildung.
2. Vermehrtes Angebot oxydabler apigmentierter Vorstufen infolge Ausfall der Nebennierenfunktion oder
3. die Summation beider.

Ich hatte schon früher (4, 5) auseinandergesetzt, daß die 2. und 3. Möglichkeit beim Morbus Addisonii besonders nahe liegt, jedoch bei Prüfung der Frage in 2 Fällen gefunden, daß in diesen 2 Fällen nur eine Vermehrung der Oxydase nachweisbar war.

Daß eine Änderung (Vermehrung) des Oxydasegehaltes notwendig ist, geht schon daraus hervor, daß ja ohne diese auch das vermehrte Angebot oxydabler Vorstufen nicht zur Hyperpigmentation führen könnte. Weiter läßt sich für eine Änderung des Oxydasehaushalts beim Addison noch anführen, daß bei dieser Krankheit sich einmal experimentell leicht durch alle möglichen Reize (chemische, thermische und Lichteinwirkung) eine Steigerung der Oxydaseproduktion und sekundär der Hyperpigmentation erzielen läßt, wie ich es zuerst zu diagnostischen Zwecken (4) empfohlen habe und Fischer und Leschcziner, sowie Bloch und Löffler bestätigten. Freilich ist dabei natürlich das Vorhandensein mindestens normaler, wenn nicht reichlicher Mengen von Pigmentvorstufen Voraussetzung. Noch wichtiger ist die Tatsache, daß man gar nicht selten beim Addison umschriebenen oder selbst

1) Wenn neuerdings Bauer in der Harnsäure die Vorstufe des Hauptpigments gefunden zu haben glaubt, so sind seine Beweise nicht zwingend, wie auch Neubürger betont.

ausgedehnten Vitiligo findet (3, 4). Vitiligo ist aber Folge eines Fehlens der Oxydase, wie Bloch gezeigt hat. Es kommen also beim Addison herdförmige Differenzen der Oxydasebildung vor. Darauf weist ja auch die nicht gleichmäßige Pigmentverteilung bei Addisonkranken (Prädilektionsorte vielfach an Stellen; die Reizen ausgesetzt sind) hin. Alles das sind Zeichen einer Änderung der Oxydasebildung bei Nebenniereninsuffizienz, da ja anzunehmen ist, daß die Vorstufen des Pigments überall gleichmäßig verteilt sind.

Nun hat Bloch die Richtigkeit meiner Beobachtungen über Steigerung in 2 Richtungen bestritten. Zunächst fand er angeblich die Oxydase absolut spezifisch wirksam auf 3,4-Dioxyphenylalanin — und nicht, wie ich angab, schwach auf Tyrosin in alkalischer Lösung, stark auf Adrenalin —. Weiter konnte er in einem Falle in der Addisonhaut angeblich keine vermehrte Oxydase nachweisen¹⁾. Er führt daher die Hyperpigmentation auf vermehrten Gehalt der Haut an oxydablen Vorstufen zurück. Apigmentierte Fälle von Addison'scher Krankheit sollen dagegen nach ihm auf Fermentmangel beruhen!

Es war daher nochmals die Spezifität der Oxydase (Dopa-oxydase), ferner die Frage zu prüfen, ob vermehrter Oxydasegehalt oder vermehrte apigmentierte Vorstufen des Pigments beim Morbus Addisonii nachweisbar sind.

Ich habe daher bei einem inzwischen von mir beobachteten Falle von Addison'scher Krankheit nochmals meine früheren Untersuchungen nachgeprüft, leider ohne 3,4-Dioxyphenylalanin zum Vergleich heranziehen zu können, da es mir nicht zur Verfügung stand.

Auch diese Versuche zeigen ein völlig eindeutiges Ergebnis.

Wie zuerst von Meirovsky, jetzt allgemein angegeben wird, dunkelt die isolierte Haut Addisonkranker, bzw. von der Leiche genommene Haut in der Wärme rasch nach. Aber diese Nachdunkelung kann relativ gering sein, wie offenbar im Falle von Bloch und Löffler und in meiner eigenen neuen Beobachtung. Sie kann sogar scheinbar ganz fehlen, wie l. c. 5 Fall 1 zeigt. Diese Beobachtungen sprechen schon gegen ein etwa allgemein gültiges Vermehrtsein apigmentierter Vorstufen in der Addisonhaut,

1) Die Kritik Bloch's und Löffler's, es fehle bei mir „jedes Bestreben, andere Erklärungsmöglichkeiten in Betracht zu ziehen“, kann nur auf ungenauer Lektüre meiner Arbeiten beruhen.

zumal sich gerade in diesen Fällen zeigen ließ, daß reichlich — vermehrte — Oxydasen vorhanden waren, die die etwa vorhandenen Vorstufen sicher hätten oxydieren können.

Die Tatsache, daß die meisten Fälle deutliche Nachdunkelung zeigen, spricht umgekehrt nicht durchaus für eine vorhandene Vermehrung der Pigmentvorstufen, da bei dem postmortal fehlenden Abtransport des neu gebildeten Pigments durch Chromatophoren die Oxydation der vorhandenen Vorstufen — wir sehen ja auch bei Kontrollhaut dasselbe — notwendigerweise zur Nachdunkelung führen muß. Der stärkere Ausfall der Reaktion beim Addison könnte auch durch eine einseitige Vermehrung der Oxydasen bedingt sein.

Bloch hatte an meinen Versuchen beanstandet, daß ich ganze Hautstückchen in die Lösungen gelegt hatte. Zwar hatte ich durch Einlegung kleiner Hautstückchen, die ich möglichst vom subkutanen Gewebe und zwar, wie ich nicht ausdrücklich bemerkt hatte, soweit befreit hatte, daß möglichst die Papillenspitzen freigelegt waren, das Epithel möglichst ausgedehnt mit der Flüssigkeit in direkte Berührung zu bringen gesucht, ganz abgesehen von der leichten Diffusion des Adrenalins an das Epithel. Dennoch ist zweifellos die Verwendung von Gefrierschnitten (nach Bloch) zweckmäßiger. Ich habe sie daher diesmal neben Hautstücken verwendet.

Die Prüfung in Adrenalin (Adr. synth. 1/1000) ergab auch diesmal eine deutliche starke Beeinflussung der Addisonhaut.

Schon nach 14 Stunden war die Addisonhaut in Adrenalin deutlich dunkler, während die Flüssigkeit nur ganz leicht bräunlich geworden war. Nach ca. 23 Std. war die Hautdunkelung noch stärker, die Flüssigkeit noch immer nur leicht gefärbt und nach 36 Std. die Flüssigkeit rot, die Haut, d. h. das Epithel schwarzbraun, und zwar auch in den Gefrierschnitten, die getrennt behandelt wurden.

In physiologischer Kochsalzlösung trat nur eine leichte Dunkelung der Haut nach 36 Std. ein.

In einer ca. 0,5% H_2O_2 -Lösung in physiologischer Kochsalzlösung war nach 14 Std. eine geringfügige Nachdunkelung eingetreten, die dann aber eher ab- als zunahm.

In einer 3% H_2O_2 -Lösung trat ebenfalls zunächst eine deutliche geringe Nachdunkelung ein (bis ca. 24 Std.), die aber nicht so stark war wie die in Adrenalin. Nach dieser Zeit trat dann eine völlige Bleichung der Haut auf.

Die Kontrollhaut eines etwa gleich dunkelpigmentierten Menschen zeigte in Adrenalin scheinbar keine, in Kochsalzlösung und in ca. 0,5% H_2O_2 -Lösung höchstens eine geringe Nachdunkelung. Die Adrenalinlösung selbst wurde höchstens hellrosa.

Dieser Versuch ist also ganz gleich meinen früheren Versuchen und denen von Fischer und Leschcziner verlaufen. Aber auch in den Protokollen von Bloch und Löffler scheint mir das Verhalten der Haut in Adrenalin und in Dioxyphenylalanin dasselbe gewesen zu sein. Bemerkenswert ist weiter, was ich ebenfalls in meiner früheren Arbeit bereits ausdrücklich betont habe, daß der Epithelsaum viel dunkler erschien als das sonstige von der gefärbten Adrenalinlösung mäßig imbibierte Gewebe.

Ferner wurde die Adrenalinlösung besonders deutlich in diesem Versuche viel später dunkel als die Haut und blieb stets heller als die eingelegte Haut.

Außerdem dunkelte in allen diesen Fällen die Adrenalinlösung, in der sich die Kontrollhaut befand, wesentlich weniger als die, in der sich die Haut des Addisonkranken befand.

Das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung der Haut des Addisonkranken nach diesen Versuchen deckt sich mit dem meiner früheren Beschreibung (l. c. 5), die Bloch und Löffler auffälligerweise ganz entgangen zu sein scheint.

Es findet sich, ganz besonders deutlich an den Gefrierschnitten in Adrenalinlösung, daß zwar das ganze Gewebe etwas vom Farbstoff der dunklen Flüssigkeit imbibiert ist, daß das Epithel aber eine viel stärkere (und zwar die Epithelien der unteren Schichten) Dunkelung bis Schwärzung zeigt. Diese Dunkelung beruht, wie ich früher schon sagte, „vor allem auf einer Zunahme der Pigmentkörnchen, die erheblich dunkler“, d. h. fast schwarz, „wohl auch größer und zahlreicher“ sind. Ich glaube, daß ich die damalige, etwas vorsichtige Ausdrucksweise betr. Größe der Pigmentkörnchen jetzt nur noch sicherer gestalten kann. Die Hornschicht ist wesentlich heller als die tieferen Epithelien, bzw. als die Körnchen.

Auch bei der in Kochsalzlösung nachgedunkelten Haut beruht die Nachdunkelung auf einem geringen Dunklerwerden der Pigmentkörnchen der unteren Epithelzellen.

Auf die histologischen Einzelheiten der Pigmentverteilung in der Addisonhaut, die Chromatophoren, die ich bereits früher beschrieben und gedeutet habe, will ich hier nicht nochmals eingehen, da ich sie l. c. 4 und 5 ausführlich beschrieben habe.

Auf eine photographische Abbildung der ganz eindeutigen Unterschiede der Haut eines Addisonkranken und der Kontrollhaut nach Liegen in Adrenalin, die von meinen ersten Versuchen her stammt, muß jetzt leider verzichtet werden.

Die Untersuchung dieses Falles von Addison hat also eine Bestätigung meiner früheren Befunde ergeben. Die Haut ist — auch in Gefrierschnitten — wesentlich

stärker nachgedunkelt als die Kontrollhaut. Die Dunkelfärbung beruht auf einer stärkeren Oxydation des Adrenalins. Der Ort der Oxydationswirkung sind die Epithelien der Haut und zwar besonders die tiefsten Schichten. Von einer einfachen Addition der Nachdunkelung der Haut und Imbibition mit der nachgedunkelten Adrenalinlösung kann schon deshalb keine Rede sein, weil die Nachdunkelung der Haut früher erfolgt als die Verfärbung der Adrenalinlösung, und weil sie auch viel zeitiger einsetzt als die Nachdunkelung der Addisonhaut in der Kochsalzlösung. Auch die Tatsache, daß Normalhaut nach meinen Versuchen (jetzt und früher) die Adrenalinlösung viel weniger oxydativ verändert als die Addisonhaut, spricht für eine beim Addison besonders wirksame Oxydationsursache!

Daß es sich tatsächlich um eine spezifisch fermentative Oxydation in den Epidermiszellen handelt, geht aus dem Versuch und der mikroskopischen Beschreibung — jetzt und früher — hervor. Sie deckt sich ja auch ganz mit der Schilderung der Dopaoxydasewirkung Bloch's. Erinnerung sei auch an meinen früheren Hinweis, daß am Rande des Hautstückchens die Epithelien — nicht die Hornschicht — völlig geschwärzt waren, weil hier die stärkste Oxydasewirkung auf das Adrenalin stattfand.

Ich glaube auch aus diesem Versuch schließen zu dürfen, daß die Dopaoxydase Blochs nicht völlig spezifisch wirksam ist.¹⁾ Ich möchte damit aber nicht bezweifeln, daß vielleicht die Oxydation des Dioxyphenylalanins noch stärker ausgefallen wäre. Die Feststellung der Art der oxydablen Vorstufen, die ich mir früher als nächste Aufgabe gestellt hatte, ist noch nicht gelöst. Vielleicht ist sie im Dioxyphenylalanin gefunden, doch wären noch andere Körper, z. B. Oxy- und Dioxyphenylcystein (Brahm) zu prüfen.

Da es sich nun bei der Nachdunkelung der Addisonhaut in Adrenalinlösung — wie ich oben zeigte — tatsächlich um eine Folge eines fermentativ-oxydativen Vorgangs handelt, glaube ich, auch aus diesem Versuche schließen zu müssen, daß beim Morbus Addisonii die Oxydase (Dopaoxydase?) vermehrt im Epithel vorhanden ist. Diese Vermehrung bedingt die

1) Das hatten ja auch meine früheren Versuche mit Tyrosin ergeben, die ich jetzt nicht wiederholt habe, da sie von Fischer und Leszcziner bestätigt wurden. Der negative Ausfall bei Bloch und Löffler ist bei der zweifellos engen chemischen Verwandtschaft von Oxy- und Dioxyphenylalanin auffällig.

stärkere Pigmentation. Damit stimmt die zuerst von mir auch zu diagnostischen Zwecken empfohlene, von Fischer und Leschcziner und Bloch bestätigte Beobachtung überein, daß durch lokale Anwendung eines Reizes (Pflasterreiz, Quarzlicht, Thorium X) eine Zunahme der Hyperpigmentation sich erzielen läßt. Gerade Bloch hat nämlich gezeigt, daß durch diese Maßnahmen eine vermehrte Bildung der Oxydase erzielt wird. Ebenso ist die lokal bedingte Pigmentverteilung beim Addison verständlich.

Auf das relativ häufige Auftreten von Vitiligo bei der Nebennierenerkrankung und den darin liegenden Hinweis auf Anomalien der Oxydasebildung habe ich bereits oben aufmerksam gemacht. Vielleicht ist in dieser Beziehung noch erwähnenswert, daß die Hyperpigmentation beim Addison, besonders beim primären, oft ein Frühsymptom²⁾ ist. Sie tritt demnach schon zu einer Zeit auf, in der erhebliche Mengen von Vorstufen des Adrenalins, bzw. Melanins durch Funktionsstörung der Nebenniere sich noch kaum im Körper angehäuft haben können. Auf die große Variabilität der Oxydasemengen unter normalen und pathologischen Verhältnissen führt aber gerade auch Bloch die individuelle und pathologische Variabilität der Pigmentierung zurück. Daß bei den verschiedenen Fällen von Addisonscher Krankheit natürlich die Größe der Oxydasevermehrung verschieden sein kann, ist verständlich und entspricht nur der bekanntlich recht verschiedenen Färbung der verschiedenen Addisonkranken. Schließlich könnte bei einem und demselben Kranken trotz Steigerung der Oxydaseproduktion im ganzen zeitweise eine Vermehrung derselben sehr wohl dann nicht nachweisbar sein, wenn durch eine sehr schnelle oder starke Pigmentneubildung der Oxydasegehalt vorübergehend erschöpft wäre. Ob an diese Möglichkeit im Falle von Bloch und Löffler (vgl. Krankenblatt III) zu denken wäre, wage ich nicht zu entscheiden.

Jedenfalls fordert auch Hueck (19) für die Entstehung von Hyperpigmentation beim Addison mehr Berücksichtigung des Verhaltens der Oxydase.

Ob dazu eine Vermehrung der oxydablen Vorstufen vorhanden ist, läßt sich durch diese Versuchsanordnung nicht feststellen.

1) Damit fällt auch der Einwand, daß bei einer so schweren, die Körperfunktion herabsetzenden Krankheit die Annahme einer Oxydasevermehrung hin-fällig sei.

Meine Versuche sprechen sicher eher dagegen. Ich habe diese Möglichkeit trotzdem nicht abgelehnt, obwohl die Anhäufung, besonders bei beginnenden Fällen von Bronzehaut, relativ und absolut geringfügig sein muß. Ob sich dieses vermehrte Angebot durch die Eisenchloridreaktion von Bloch beweisen läßt, möchte ich nicht entscheiden. Die oben angeführten Versuche mit H_2O_2 -Lösungen, in denen die Addisonhaut nur wenig vorübergehend nachdunkelt, sprechen nicht dafür, obwohl ich sie zunächst nicht als beweisend nach irgendeiner Richtung betrachten möchte. Sicher auch nicht beweisend ist die postmortale Nachdunkelung der Addisonhaut, wie ich oben ausführte.

Wohl nur entweder die Isolierung und reine Darstellung dieser Substanz oder der Oxydase und Nachweis vermehrter Pigmentbildung bei ihrem Zusatz zu Addisonhaut dürfte entscheidend sein. Immerhin bedeuten die Versuche Bloch's wohl einen Schritt vorwärts in der chemischen Erkenntnis der Melanine.

Ist demnach die Frage nach dem chemischen Aufbau der aromatischen Vorstufen des Melanins und nach ihrer eventuellen Vermehrung in der Haut beim Addisonkranken noch strittig, so kann meines Erachtens an der Tatsache der Steigerung der Oxydasebildung in den Epithelien beim Addison und der dadurch bedingten Hyperpigmentation nicht mehr gezweifelt werden.

Literatur.

1. F. A. Hoffmann, Lehrbuch der Konstitutionskrankheiten 1893, Stuttgart.
 2. Wieting u. Hamdi, Ziegler's Beitr. 1907, Bd. 42.
 3. Bittorf, Pathologie der Nebennieren und der Morbus Addisonii. G. Fischer, Jena 1908.
 4. Ders., Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910, Bd. 100.
 5. Ders., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 75.
 6. Meirowsky, Zentralbl. f. path. Anat. 1909.
 7. Ders., Mon. f. prakt. Derm. 1906—1907, Bd. 42—44.
 - 8a) Ders., Frankf. Z. f. Pathol. 1909, Bd. 2.
 - b) Ders. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1005.
 - 9a) Königstein, Wien. klin. Wochenschr. 1910.
 - b) Ders., Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 45.
 10. Fischer u. Leszcziner, Derm. Wochenschr. 1915, Bd. 51.
 11. Leszcziner, Virchow's Arch. Bd. 221.
 12. Bloch, Arch. f. Derm. 1917.
 13. Bloch u. Ryhiner, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1915, Bd. 5.
 14. Bloch u. Löffler, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1917, Bd. 120.
 15. Bauer, Virchow's Arch. 1920, Bd. 225.
 16. Neubürger, Münchener med. Wochenschr. 1920, Nr. 26.
 17. Batelli u. Stein, Erg. der Physiol. 1912, Bd. 12.
 18. Guggenheim, cit. nach Bloch, 14.
 19. Hueck, Ziegler's Beitr. Bd. 54, 1912.
 20. Salkowski, Virchow's Arch. 1920, Bd. 227.
 21. Brahn u. Schmidtman. Virchow's Arch. 1920, Bd. 227.
-

Aus der Direktorialabteilung des Eppendorfer Krankenhauses
(Medizin. Universitätsklinik, Prof. Dr. Brauer).

Zur Kenntnis des Infantilismus und Zwergwuchses.

Von

Dr. Günther Brandis,
Assistenzarzt.

Über wenige Begriffe in der medizinischen Nomenklatur gehen die Meinungen so weit auseinander wie über den Begriff des Infantilismus. Wenn man ihn wörtlich auffaßt als „Stehenbleiben auf einer kindlichen Entwicklungsstufe“, so kann man mit Recht jede Entwicklungshemmung mit Infantilismus bezeichnen. Es sind denn auch alle Entwicklungsstörungen, die überhaupt zur Beobachtung kommen, schon als Infantilismus beschrieben worden. Diese allzuweite Ausdehnung des Begriffes war natürlich unbefriedigend, man versuchte deshalb ihn enger zu fassen und ihn einerseits in einen universellen und partiellen Infantilismus zu trennen, andererseits eine „reine Form“ von den Mischformen abzusondern. Aber gerade in den Bemühungen, den reinen Infantilismus scharf zu umgrenzen, waren die Meinungen wieder sehr geteilt. Symptomatologische und ätiologische Momente wurden in gleicher Weise zur Definition herangezogen.

Der „reine Infantilismus“ charakterisiert sich: im Erhaltenbleiben der kindlichen Proportionen (Viola, Quadri, Tandler und Groß usw), in kindlichen Proportionen + Fehlen der sekundären Geschlechtsmerkmale + kindliche Psyche (Falta), in monoglandulären Störungen der Drüsen-Trias Schilddrüse — Keimdrüsen — Hypophyse: Dysthyreoidismus (Brissaud, Hertoghe), Dysgenitalismus, für den gerade die Disproportion charakteristisch ist (Schüller, Peritz, Wolff), in pluriglandulären Störungen: Stauffenberg, der wörtlich sagt: „Infantile sind diejenigen, die bei infantilem Habitus und Zeichen glandulärer Störungen nicht klar zu den monoglandulären Gruppen gehören, mögen

sie sich auch mit einem oder anderen Symptom einer dieser Gruppe annähern!“

Wir sehen also die konträrsten Gegensätze der Definition des „reinen Infantilismus“ zugrunde gelegt: kindliche Proportion — Disproportion, monoglandulär — pluriglandulär, Schilddrüse — Keimdrüsen. Schon daraus erhellt, daß der Begriff des „reinen Infantilismus“ ein theoretisches Gebilde ist, das jeder Autor sich nach seiner Weise formt. Wichtiger als die Herausschälung dieses Begriffes erscheint mir eine eindeutige Festlegung, was wir überhaupt unter „Infantilismus“ verstehen wollen. Infantilismus heißt wörtlich: Stehenbleiben auf kindlicher Entwicklungsstufe. Der kindliche Habitus ist charakterisiert:

1. durch Fehlen der sekundären Geschlechtsmerkmale
2. „ kindliche Größe und kindliche Proportionen
3. „ kindliche Psyche.

Eine Krankheit wird m. E. als Infantilismus gekennzeichnet, wenn eins dieser drei Hauptsymptome nachweisbar ist. Von diesem Gesichtspunkte aus sind alle endokrinen, von der Drüsentrías Schilddrüse — Keimdrüsen — Hypophyse ausgehenden Entwicklungshemmungen als Infantilismus anzusprechen. Für die Hypophyse ist dieser Zusammenhang bisher auffallend wenig betont worden. Anton erwähnt in seiner sonst umfassenden Einteilung des Infantilismus die hypophysären Erkrankungen überhaupt nicht, nur Breus und Kolisko bezeichnen als reinste Form des Infantilismus gerade den hypoplastischen Zwergwuchs, der auf hypophysärer Basis beruht.

Auf der Direktorial-Abt. des Eppendorfer Krankenhauses (Prof. Dr. Brauer) und der Abt. von Oberarzt Dr. Reye hatte ich Gelegenheit, mehrere Fälle von Entwicklungshemmung zu beobachten, die ein Licht werfen auf den Zusammenhang von Infantilismus und Hypophyse, im speziellen dem hypophysären Zwergwuchs.

Fall 1. Henriette O., 27 Jahre. Bei Geburt normal groß, blieb schon im 1. Jahr im Wachstum zurück. Mit 16 Jahren war sie 119 cm groß, mit 22 Jahren 133 cm, seitdem nicht mehr gewachsen. Geistige Entwicklung normal. Familienanamnese o. B. Menses sind nie aufgetreten. Stärkere Fettleibigkeit bestand vor 10 Jahren, sie ging später zurück. Länge 133 cm, Unterlänge 69 cm, Oberlänge 64 cm. Knochenbau: grazil. Gewicht 29,4 kg. Fettpolster: stark in Unterbauchgegend, sonst normal. Behaarung: fehlt am Stamm völlig, am Kopf normal. Genitale: hypoplastisch wie bei 10jähr. Kind. Mammæ: ohne Drüsengewebe. Kein Zeichen von Myxödem. Epiphysen: noch offen (wie bei ca. 18 Jahren). Sella turcica: o. B.

Augenbefund: normal. Atmung: oft auffallend gering (8—10 pro Min.). Puls und Temperatur normal. Blutdruck o. B. Alimentäre Glykosurie \emptyset , auf Adrenalin subkutan keine Zuckerausscheidung. $1\frac{1}{2}$ monatliche Behandlung mit Extrakt aus frischen Hypophysen und Ovarien bleibt ohne Erfolg. Nach Abderhalden Hypophysenabbau schwach +, anderes \emptyset (Dr. Kafka). Psyche: dem Alter entsprechend entwickelt. Blutstatus: relative Lymphocytose.

Respiratorischer Gaswechselversuch (ausgeführt im physiol. Institut von Prof. Dr. Kestner durch Frl. Dr. Plaut) mit dem Apparat von Atwater und Benedikt: Atmung durch festschließendes Mundstück, vollkommene Ruhelage. Dauer jedes Versuchs $\frac{1}{4}$ St. (s. Tabelle).

Magnus-Levy hat sich zuerst eingehend mit dem resp. Gaswechsel an Gesunden beschäftigt und dabei eine Abhängigkeit des O-Verbrauchs von Gewicht, Alter, Geschlecht und Größe festgestellt. Im jugendlichen, besonders im kindlichen Alter ist der O-Verbrauch dem Wachstum entsprechend relativ größer, ebenso ist er bei kleinen Individuen relativ groß, weil er nicht dem Körpergewicht, sondern der Körperoberfläche parallel geht. Ferner spielt der Fettvorrat des Körpers eine Rolle, insofern das Fettgewebe einen minimalen Stoffwechsel hat.

Aus unserer Tabelle ersehen wir, daß der Grundumsatz unserer Pat. absolut wie relativ sehr stark herabgesetzt ist. Wenn man die tabellarisch gewonnenen Zahlen von Harris und Benedikt und den Versuch von Magnus-Levy als normal ansieht, so beträgt die Herabsetzung des O-Verbrauchs 35 %!

Versuche von Aschner und Porges, Benedikt und Homans, Falta u. a. an hypophysektomierten Tieren sowohl als an hypophysär erkrankten Menschen haben ergeben, daß der Grundumsatz stets sehr stark herabgesetzt war, Falta hält diese Herabsetzung für eins der wichtigsten klinischen Symptome bei der hypophysären Dystrophie.

Wir sind demnach wohl berechtigt, die Entwicklungshemmung in unserem Falle 1 als hypophysär bedingt anzusehen. Daß nicht für jede Entwicklungshemmung eine Herabsetzung des O-Verbrauchs charakteristisch ist, beweisen zwei von Zuntz untersuchte Fälle von Infantilismus, in denen er normale O_2 - und CO_2 -Werte findet. Der eine in unserer Tabelle aufgenommene Fall stimmt in Alter und Gewicht fast mit unserem Fall überein, sein Kalorienverbrauch entspricht aber ganz dem Normalwert von Harris und Benedikt.

Nach Nahrungsaufnahme tritt normalerweise eine Steigerung

des O-Verbrauchs um ca. 20% ein, bei hypophysären Erkrankungen bleibt die Steigerung häufig aus. In unserem Falle ist die normale Steigerung vorhanden (s. Tabelle).

Fall 2. Walter W., 12 Jahre. Die Mutter ist klein (145 cm), der Vater war trunksüchtig. Normale Entwicklung bis zum 6. Lebensjahr, dann vollständiges Stehenbleiben im Wachstum. Der Junge klagt viel über nächtliche Kopfschmerzen. Länge 118 cm, Unterlänge 58 cm, Oberlänge 60 cm. Gewicht 21,5 kg. Sella turcica und Augenbefund o. B. Fettpolster: normal. Behaarung und Genitale: dem Alter entsprechend. Intelligenz: hoch entwickelt. Lumbalpunktion: Druck 320 mm, sonst o. B. Blutstatus normal; auf Adrenalin subkutan erfolgt Glykosurie. Kein Zeichen von Myxödem. Abderhalden: Hypophysenabbau schwach + (Dr. Kafka).

Die Behandlung mit Hypophysen-Vorderlappentabletten 2 Monate lang bleibt ohne Einfluß auf das Wachstum.

Respirator. Gaswechsel: 1100 Kal. pro qm und Tag, ein der Größe und dem Alter entsprechender normaler Wert.

Fall 3. Elisabeth L., 28 Jahre. Familienanamnese o. B. Pat. soll schon mit 1 Jahr gesprochen haben. Mit 4 $\frac{1}{2}$ Jahren Sturz von der Treppe und Gehirnerschütterung. Eine Änderung des psychischen Verhaltens fiel den Eltern erst auf, als das Kind mit 6 Jahren zur Schule kam. Sie lernte nie ordentlich Lesen und Schreiben, mußte frühzeitig aus der Schule genommen werden. Ein Zurückbleiben im Körperwachstum trat in den Pubertätsjahren in Erscheinung.

Erste Menses bereits mit 13 Jahren, seitdem normal menstruiert.

Mit 22 Jahren normaler Partus, Pat. konnte das Kind nicht stillen.

Länge 142 cm, Unterlänge 69 cm, Oberlänge 73 cm, Gewicht 40,0 kg. Fettpolster: normal. Behaarung: gering am Damm und Mons veneris. Axillarhaare fehlen ganz. Haupthaar dünn, kurz und glanzlos. Mammæ: eben angedeutet, entsprechen dem Beginn des Pubertätsalters. Genitale: normal entwickelt. Libido gesteigert. Gesichtsausdruck kindlich, etwas blöde durch den offen gehaltenen Mund und ein stereotypes Lächeln. Augenbefund: o. B. Sella turcica: normal, der Eingang erscheint verengt. Epiphysen: sämtlich verknöchert. Blutstatus: relative Lymphocytose. Wa.-R. ϕ . Kohlehydrattoleranz normal. Keine Zeichen von Myxödem. Psyche: Verhalten ganz infantil. Pat. will im Kinderbett schlafen, zieht Kinderkleider an, liest nur kindliche Bilderbücher, spielt mit Puppen usw.

Die Intelligenzprüfung ergibt Zeichen hochgradigen Schwachsinn. Das positive Wissen ist sehr gering. Pat. weiß nicht, was 1 Monat ist, wer der Kaiser war, „1 Jahr hat 13 Wochen“ usw. Das Rechnen mit absoluten Zahlen geht gar nicht, es ist aber bemerkenswert, daß Pat. bei einfachen Additionen und Subtraktionen die Lösung findet, sobald man Pfennig hinzusetzt.

Die Merkfähigkeit ist ganz schlecht, es gelingt ihr nicht, eine 6stellige Zahl richtig nachzusprechen.

Nach Abderhalden ist Ovariumabbau schwach +, alles übrige ϕ (Dr. Kafka).

In den 3 beschriebenen Fällen handelt es sich um Entwicklungshemmungen, und zwar in Fall 1 und 2 um Zwergwuchs, in Fall 3 um ein Zurückbleiben des körperlichen und geistigen Wachstums. Um die gefundenen Resultate verwerten zu können, ist es notwendig, einen kurzen Überblick zu gewinnen über diejenigen Entwicklungshemmungen, die eine nachweisbare ätiologische Grundlage haben, in erster Linie über die endokrinen Entwicklungsstörungen.

I. Schilddrüse.

Bei vollständigem Fehlen oder mangelnder Funktion im jugendlichen Alter kommt es zu ausgesprochenem Zwergwuchs. Die kindlichen Dimensionen bleiben erhalten, der Epiphysenschluß ist verzögert. Die sekundären Geschlechtsmerkmale fehlen, es besteht keine Fettsucht.

Als charakteristisch für diesen thyreogenen Zwergwuchs ist anzusehen

- a) die psychische Störung (Idiotie)
- b) „ Erscheinungen des Myxödems.
- c) der plumpe Knochenbau mit eingezogener Nasenwurzel.

Tierexperimentell wurde einwandfrei nachgewiesen (Eiselsberg, Moussu, Lanz, Biedl), daß Funktionsausfall der Schilddrüsensubstanz das ursächliche Moment darstellt.

Nur unser 3. Fall weist einen psychischen Defekt auf, den man wohl als Infantilismus gepaart mit Schwachsinn, keineswegs als Idiotie bezeichnen kann. Myxödematöse Störungen fehlen ganz. Die Schilddrüse kommt demnach für keinen unserer Fälle als ätiologisches Moment in Betracht.

II. Keimdrüsen.

Über die Krankheitserscheinungen beim Keimdrüsenausfall sind wir durch die Kastration, die noch jetzt bei gewissen Sekten (Skopten) aus religiösen Gründen am Menschen vorgenommen wird, viel besser unterrichtet, als über den Ausfall anderer Blutdrüsen. Tandler und Groß unterscheiden 2 Typen von echten männlichen Eunuchen:

- a) Disproportion im Längenwachstum
- b) Extreme Fettanhäufung.

Solche Individuen, die in ihrem äußeren Habitus dem wahren Kastraten ähneln, und die den gesamten Komplex der Äußerungen

aufweisen, welche sich im Gefolge von Genitalhypoplasie ergeben, nennen sie Eunuchoiden. Auch bei diesen unterscheiden sie analog den Eunuchen:

- a) eunuchoiden Hochwuchs
- b) „ Fettwuchs.

Verschiedene Beschreibungen von Eunuchoiden bei Falta, Peritz u. a. zeigen aber, daß diese strenge Scheidung nicht zutrifft, sondern daß fließende Übergänge zwischen beiden Arten vorkommen, die als Extreme ein und desselben Typus aufzufassen sind. Das Krankheitsbild des Eunuchoidismus weist im allgemeinen folgende Merkmale auf:

Graziles Skelett, Hochwuchs, die Unterlänge (Entfernung von der Symphyse bis zur Ferse) überragt die Oberlänge bedeutend, die Spannweite ist größer als die Körperlänge. Das Gewicht macht durch frühzeitige Faltenbildung oft einen greisenhaften Eindruck. Häufig besteht eine charakteristische Fettverteilung an Hals, Kinn, Mammae, Mons veneris, Nates und Hüften (eunuchoiden Fettverteilung). Die sekundären Geschlechtsmerkmale fehlen, der Epiphysenschluß ist verzögert.

Sehr verschieden wird die Psyche beurteilt, Peritz hält sie für rein infantil, Falta, Hirschfeld, Münzer u. a. finden nur gemüthliche Depression bei sonst normaler geistiger Befähigung. Als charakteristisch wird von allen Autoren anerkannt neben dem Fehlen der sekundären Geschlechtsmerkmale die auffallende Länge der Extremitäten, die man kurzweg als Disproportion bezeichnet. Dieses Symptom ist auch für den weiblichen Eunuchoidismus als entscheidend anzusehen, für den viel weniger eindeutige Resultate vorliegen, weil der typische Fettwuchs bei Frauen nie beobachtet wird.

Keiner unserer drei Fälle weist eine Disproportion auf, so kann man auch eine primäre Keimdrüsenhypoplasie als ursächliches Moment ausschließen.

III. Hypophysen.

Bei Erkrankungen der Hypophyse oder Verlegung der Sekretabflußbahnen werden klinisch vier wesentlich voneinander unterschiedene Krankheitsbilder beobachtet:

1. Akromegalie
2. Dystrophia adiposo-genitalis
3. Hypophysärer Zwergwuchs
4. Hypophysäre Kachexie.

1. Bei der Akromegalie wird pathologisch-anatomisch in den meisten Fällen eine Hypophysenveränderung im Sinne der Hyper- bzw. Dysfunktion (Adenom, Adenokarzinom des Vorderlappens) gefunden. Das bei abgeschlossenem Körperwachstum erneut einsetzende Wachsen der Akren fände dann in einer Hypersekretion des Hypophysenvorderlappens seine Erklärung.

2. Im Gegensatz zu dieser „Entwicklungssteigerung“ handelt es sich in 2 und 3 um eine Entwicklungshemmung, die für unsere Fälle allein in Frage kommt.

Das klinische Bild der Dystrophia adiposo-genitalis wurde zuerst 1901 von Froehlich beschrieben, seitdem sind in der Literatur zahlreiche weitere Fälle mitgeteilt:

Plötzlicher Wachstumsstillstand des ganzen Körpers, der meist in der Kindheit oder dem beginnenden Pubertätsalter einsetzt. Offene Epiphysenfugen, hypoplastischer Genitalapparat, Fehlen der sekundären Geschlechtsmerkmale, ausgesprochene Fettsucht nach dem Typus der eunuchoiden Fettverteilung. Psyche gehemmt, bisweilen infantil. Kohlehydrattoleranz erhöht, O-Verbrauch stark herabgesetzt.

Als Ursache wurden in den meisten Fällen Tumoren gefunden, welche den Vorderlappen oder Hypophysenstiel samt dem angrenzenden Teil des 3. Ventrikels komprimierten, mehrmals wurde nur hochgradiger Hydrocephalus internus beobachtet.

Die tierexperimentell gewonnenen Resultate (Exstirpation des Vorderlappens durch Cushing, Biedl, Aschner usw. decken sich nahezu vollständig mit dem klinischen Krankheitsbild der Dystrophie.

3. Der hypophysäre Zwergwuchs.

Bis in die neuere Zeit hinein fehlte für den proportionierten Zwergwuchs ohne Idiotie und myxödematöse Symptome jede nachweisbare, ätiologische Grundlage und er wurde als gesondertes Krankheitsbild unter dem Namen „echter Zwergwuchs“ beschrieben. Nach dem Vorschlage v. Hansemann's (1902) unterschied man:

- a) Nanosomia primordialis, Primordialzwerg,
- b) Nanosomia infantilis. Paltauf-Zwerg

Der Primordialzwerg ist dadurch charakterisiert, daß der Zwergwuchs schon bei der Geburt besteht, daß dann die Entwicklung, abgesehen von der Kleinheit normal vor sich geht, daß Genitale, sekundäre Geschlechtsmerkmale, Intelligenz usw. sich normal entwickeln, die Epiphysenfugen sich zur Pubertätszeit schließen.

Der infantile oder Paltauf'sche Zwerg dagegen ist bei der Geburt normal groß, entwickelt sich auch zunächst normal, bis an einem Zeitpunkt, der meist in die frühe Jugend fällt, die Entwicklung plötzlich stehen bleibt. Das Genitale bleibt zeitlebens hypoplastisch, die sek. Geschlechtsmerkmale fehlen, die Epiphysenfugen bleiben offen, dementsprechend kann noch in hohem Alter ein Weiterwachsen beobachtet werden. Die Intelligenz ist oft die des Erwachsenen, sie kann auch infantil bleiben.

Die Pathogenese dieser beiden Formen kann man sich so vorstellen, daß beim 1. Typus ein ererbter Mangel der Entwicklungsmasse vorliegt, während beim 2. Typus die Masse genügt, der Entwicklungsimpuls indessen verlangsamt oder gehemmt wird durch irgendeine im postfötalen Leben einsetzende Noxe.

Der Primordialzwerg hat außer der Kleinheit der Körperstatur mit dem Infantilismus nichts gemein, es handelt sich bei ihm um gar keine Entwicklungshemmung, eine endokrine Störung ist demgemäß auch niemals als Ursache nachgewiesen worden. Nur Hueter fand 1905 bei einer 42 Jahre alten Primordialzwergerin $\frac{3}{4}$ der Hypophyse durch Tuberkulose zerstört, hält aber diesen Befund mit Recht für zufällig, da die Hypophysentuberkulose wohl sicher nicht von Geburt an bestanden haben kann.

Demgegenüber weist der Paltaufzwerg eine Reihe infantiler Symptome auf, es besteht eine Entwicklungshemmung, als deren ursächliches Moment von den meisten Autoren jetzt die Hypophyse angesehen wird. Falta sagt noch 1913: „Der Annahme Aschners, daß der echte Zwergwuchs auf einer Funktionsverminderung des Hypophysenapparates beruht, möchte ich nicht beistimmen!“ Er hält die Diagnose einer Hypophysenstörung nur für berechtigt, wenn Tumorercheinungen (Hirndrucksymptome, Sehstörungen, Sellaveränderungen usw.) nachweisbar sind. Solche Tumoren bei Paltauf'schem Zwergwuchs wurden pathol. anatom. nachgewiesen von Benda 1900 (Teratom), Jutaka Kon 1908 (Hypophysengangstumor), Erdheim 1916 (Hypophysengangsmischtumor), Nonne 1916 (Teratom). Erdheim zieht aus seinem Befund den Schluß, daß der Paltaufzwerg stets hypophysären Ursprungs sei und prägt dafür den Namen: Nanosomia pituitaria.

Leider fehlen bei diesen Veröffentlichungen genauere klinische Beobachtungen.

Der Nachweis wäre sehr wesentlich gewesen, ob irgendwelche Symptome von Seiten des Tumors bei Lebzeiten bestanden haben. Die starke Erweiterung der Sella hätte sich gewiß röntgenologisch

in allen Fällen feststellen lassen, aller Wahrscheinlichkeit nach wären also diese Tumoren bei darauf gerichteter Untersuchung klinisch diagnostiziert worden.

Diese Frage ist deshalb von Wichtigkeit, weil in der Literatur eine Reihe von Fällen Paltauf'schen Zwergwuchses beschrieben werden, bei denen jedes nachweisbare Tumorsymptom fehlt, keine Sellaveränderung besteht. Daß trotzdem auch hier die Hypophyse als Ursache in Frage kommen kann, wurde wahrscheinlich gemacht durch einen Sektionsbefund den Simmonds 1919 von einem 110 cm großen typischen Paltaufzwerge veröffentlichte. Er fand eine vollständige Atrophie des Hypophysenvorderlappens ohne irgendwelche Veränderungen der Sella. Die Atrophie führt er auf eine wahrscheinlich in den ersten Kindheitstagen erfolgte Embolie zurück.

Im selben Jahre findet Bertha Koether bei einem Fall von klin. „Infantilismus“ eine hochgradige Atrophie des Hypophysenvorderlappens auf Grund einer abgelaufenen Entzündung, auch ohne Sellaveränderung. Bedauerlicherweise fehlen alle näheren Angaben über die Körpergröße und den Grad des Infantilismus, wahrscheinlich handelt es sich auch hier um einen echten Paltaufzwerge.

Außer diesen beiden Fällen finde ich in der Literatur noch von Jutaka Kon 1908 einen ähnlichen Befund. Bei einem 40jährigen, 130 cm großen Zwerg war der Hypophysenvorderlappen atrophisch, die eosinophilen Zellen fehlten. Leider sind hier keine Angaben über Erscheinungen von Infantilismus (offene Epiphysen oder fehlende sek. Geschlechtsmerkmale) vorhanden.

Diese interessanten Sektionsbefunde widerlegen endgültig die oben genannte Faltasche Ansicht. Klinisch läßt sich eine einfache Vorderlappenatrophie sehr viel schwieriger diagnostizieren als ein Hypophysentumor, weil das Röntgenbild versagt. Durch die in neuester Zeit genau durchgeführten Stoffwechselversuche im Verein mit dem Abderhalden'schen Dialysierverfahren sind wir in der Lage, die Diagnose wahrscheinlich zu machen.

Für Hypophysenvorderlappenausfall sind charakteristisch: Herabsetzung des ganzen Stoffwechsels, Erhöhung der Kohlehydrattoleranz, Untertemperaturen usw. s. bei Dystrophie.

In unserem Falle 1 möchte ich auch als Ursache eine Hypophysenvorderlappenstörung annehmen. Der ganze Habitus: Kleinheit der Statur, graziles Skelett, fehlende sek. Geschlechtscharaktere, offene Epiphysen, kindliche Proportionen usw. spricht dafür, daß

wir es mit einem Paltaufzweig zu tun haben. Symptome eines Hypophysentumors fehlen vollständig, keine Vergrößerung der Sella, keine Sehfeldstörungen, keine Hirndrucksymptome. Dagegen ist der respirat. Gaswechsel auffallend gering (um 35 % herabgesetzt), die Toleranz für Kohlehydrate erhöht, Abderhalden ergibt Hypophysenabbau schwach +. Der Anamnese zufolge hat die Wachstumsstörung erst nach der Geburt eingesetzt.

Im Falle 2 ist das Alter der Pubertätsentwicklung noch nicht erreicht, es läßt sich daher noch nicht mit Sicherheit entscheiden, ob es sich um einen Paltauf- oder Primordialzweig handelt. Der plötzliche Wachstumsstillstand im 6. Lebensjahr und die positive Abderhaldenreaktion sprechen für eine hypophysäre Erkrankung, dagegen sprechen die fehlenden Stoffwechselstörungen.

Das Einsetzen der Wachstumshemmung nach der Geburt zu einem bestimmten Zeitpunkt sieht Hansemann als charakteristisch für den Paltaufzweig an. In gleichem Maße ist dieser plötzliche Wachstumsstillstand für Hypophysenvorderlappenausfall bezeichnend. Diese Übereinstimmung ist ein weiteres Argument für die Behauptung Erdheims, daß der Paltaufzweig stets hypophysären Ursprungs sei. Er betrachtet den Paltaufzweig als ein Symptom der *Dystrophia adiposo-genitalis*. Tatsächlich bildet die typische Fettentwicklung den einzigen klin. Unterschied dieser beiden Krankheitsformen, deren gemeinsame Ursache eine Funktionsstörung des Hypophysenvorderlappens darstellt. Daß die an Dystrophie Erkrankten oft fast normale Größe zeigen, ist leicht erklärlich, wenn man annimmt, daß die Hypophysenerkrankung erst kurz vor Beendigung des physiolog. Wachstums eingesetzt hat. Logischerweise müßte man Übergänge zwischen beiden Formen erwarten. Von Falta, Biedl u. a. werden auch Fälle mit nur angedeuteter Fettsucht beschrieben. In unserm Falle 1 handelt es sich vielleicht auch um eine solche Übergangsform. Reichliche Fettansammlung besteht jetzt nur in der Unterbauchgegend, der Anamnese nach muß aber die Fettentwicklung vor 10 Jahren auch in der Supraclavicular- und Mammagegend ziemlich erheblich gewesen sein.

Warum nun Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens einmal reinen Zwergwuchs, das andere Mal eine Dystrophie (Zwergwuchs mit Adipositas) erzeugen, ist noch eine umstrittene Frage.

Falta schließt aus der Ähnlichkeit der dystrophischen Adipositas mit der beim Eunuchoidismus beobachteten, daß der

Funktionsausfall der Keimdrüsen, der bei der echten *Dystrophia adiposo-genitalis* nie vermißt wird, das ursächliche Moment darstellt (ebenso Trömmner). Biedl sieht die Ursache der Adipositas in einer Sekretionsverminderung der Intermediasubstanz. Aschner erkennt diese Bedeutung der Intermedia nicht an, sondern führt die Adipositas auf Schädigung der vegetativen Zentren des 3. Ventrikels zurück. Er folgt damit der Ansicht Erdheims, der auf Grund pathologisch-anatomischer Befunde zu dem Schluß kommt, daß nur solche Tumoren Adipositas erzeugen, die extrasellär sitzen und die Hirnbasis lädieren, während bei intrasellärem Sitz trotz hochgradiger Zerstörung der Hypophyse die Adipositas nicht gefunden wird. Wenn die Adipositas tatsächlich von einer Hypophysenläsion ganz unabhängig ist, so müßten auch klinisch Fälle zur Beobachtung kommen, in denen bei ausgesprochener Adipositas und nachweisbaren Tumorercheinungen weder Stoffwechsel- noch Entwicklungsstörungen beobachtet werden.

Folgender Fall scheint darauf zuzutreffen:

Fall 4. Martha S., 23 Jahre. Mutter erkrankte im 32. Lebensjahr an plötzlich einsetzender Adipositas und starb nach $\frac{1}{2}$ Jahr. Bisher immer gesund. Menses: Beginn mit 12 Jahren, immer regelmäßig. Anfang September 1920 plötzlich einsetzende Fettsucht, die rasch an Stärke zunahm. Seitdem klagt Pat. über Kopfschmerzen.

Länge: 157 cm, Unterlänge 84 cm, Oberlänge: 73, Spannweite: 162 cm. Gewicht bei der Aufnahme Oktober 1920: 75 kg, nach 3 monatl. Behandlung: 85,6 kg. Knochenbau: grazil. Auffallend starke Adipositas der Mammae, Unterbauchgegend, Nates und Hüften (eunchoide Fettverteilung). An Bauchhaut zahlreiche Striae. Fettgewebe druckempfindlich. Behaarung von Achselgegend und Mons veneris normal. Genitale nicht verändert, Libido ausgesprochen. Kein Anzeichen von Myxödem, Schilddrüse normal. Röntgenbefund: Sehr enge Sella turcica mit kolbigen Processi clinoidi, sonst o. B. Epiphysen verknöchert. Augenbefund: Beiderseits hochgradige konzentrische Gesichtsfeldeinengung für Weiß und alle Farben. Innerer Organbefund o. B. Puls und Temperatur normal. Psyche nicht verändert. Keine Hirndruckerscheinungen.

Auf 100 g Traubenzucker erfolgt nach 6 Std. Glykosurie

„ Adrenalin subkutan „ „ 3 „ „

Nach Abderhalden wird Schilddrüse abgebaut, alles übrige o.

Der respirat. Gaswechselfersuch ergibt 252 ccm O₂ = 1735 Kal. pro Tag

Normalwert nach Benedikt: 1632 „ „

Verlauf: Die Adipositas nimmt weiter zu trotz der Behandlung mit Hypophysenextrakt. Auch Thyreoidintabletten, die wegen des positiven Abderhalden's versuchsweise gegeben werden, bleiben ohne Erfolg. Die Menses waren die letzten beiden Male nur sehr gering, an Genitale und Behaarung ist keine Veränderung eingetreten.

Im Dezember ergibt die Nachprüfung des Augenbefundes beginnende bitemporale Hemianopsie, die bis Ende Januar keine Fortschritte zeigt.

Im Januar erfolgt weder auf Adrenalin noch 200 g Traubenzucker Glykosurie.

Ein neuer Gaswechselfersuch ergibt wieder 1732 Kal. und nach Frühstück 30 % Steigerung. Das Röntgenbild ist unverändert.

Aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich hier um einen krankhaften Prozeß an der Hirnbasis (Sellaveränderung und konzentrische Gesichtsfeldeinengung). Für ein Fortschreiten des Prozesses spricht die im Dez. auftretende bitemporale Hemianopsie. Gegen anfängliche Beteiligung der Hypophyse spricht jegliches Fehlen einer Genital- und Stoffwechselstörung.

Die schwachen Menses und die ausbleibende Glykosurie im Januar deuten vielleicht darauf hin, daß die Hypophyse in den krankhaften Prozeß mit hineingezogen wird. Ein ursächlicher Zusammenhang des Hirnbasisprozesses mit der plötzlich aufgetretenen Adipositas liegt sehr nahe und würde der Erdheimschen Ansicht, daß die Adipositas auf einer Lädierung der Infundibulumbasis beruht, eine neue Stütze geben.

Die Adipositas mit dem Ausfall des Hypophysenvorderlappensekrets in Zusammenhang zu bringen, ist m. E. nicht berechtigt, denn in allen Fällen, wo es sich um einfache Vorderlappenatrophie handelt, wurde sie nie gefunden, das beweisen die oben geschilderten Fälle von Zwergwuchs bei Vorderlappenatrophie, ferner

4. die hypophysäre Kachexie,

die zum erstenmal von Simmonds 1914 beschrieben wurde. Fränkel, Reye, Fahr u. a. haben inzwischen noch weitere Fälle veröffentlicht. Es handelt sich hier um meist weibliche Individuen, die einer langsamen Kachexie anheimfallen, häufig im Anschluß an eine Gravidität. Sie erhalten ein greisenhaftes Aussehen, das Fettpolster schwindet, die Scham- und Achselhaare fallen aus, die Menses sistieren. Bei der Autopsie fand sich in allen Fällen hochgradige Atrophie des Hypophysenvorderlappens.

Bei den 4 geschilderten Krankheitsbildern der Hypophyse handelte es sich stets um Erkrankungen des Vorderlappens. Erkrankungen oder Atrophie des Hinterlappens, der den nervösen Anteil darstellt, wurden bei Sektionen häufig gefunden, ohne daß klinisch irgendwelche Wachstums- oder Entwicklungsstörungen beobachtet wären. Damit stimmen die tierexperimentellen Resul-

tate überein (Aschner, Biedl). Die Exstirpation des Hinterlappens hatte stets ein negatives Ergebnis.

Schema der Hypophysenerkrankungen:

I. Erkrankungen des Hinterlappens: Keine Erscheinungen in der Wachstumszone. Vielleicht Diabetes insipidus.

II. Erkrankungen des Vorderlappens:

A. Vermehrung der Sekretion: Akromegalie.

B. Verminderung der Sekretion

1. bei im Wachstum befindlichen Individuen: Paltauf-scher Zwergwuchs

2. bei ausgewachsenen Individuen: hypophysäre Kachexie.

C. Verminderung der Sekretion mit wahrscheinlicher Schädigung der Basis des 3. Ventrikels: Dystrophia adiposogenitalis.

In das Gebiet des Infantilismus sind nur II B 1 und C zu rechnen, weil es sich bei den andern Erkrankungen nicht um Entwicklungshemmungen im kindlichen Alter handelt.

In unseren 3 klinischen Fällen von Infantilismus ist der 3. Fall nicht mit der Hypophyse in Zusammenhang zu bringen, es besteht weder ausgesprochener Zwergwuchs, noch sind die Epiphysenfugen offen. Es fehlen alle Stoffwechselstörungen, auch die Abderhaldenreaktion auf Hypophysenabbau ist negativ.

Fall 2 weist die plötzliche Wachstumshemmung im 6. Lebensjahr auf, Hypophyse wird schwach abgebaut, keine Stoffwechselstörungen. Ob es sich hier um einen Paltaufzwerger handelt, kann erst mit Sicherheit bejaht werden, wenn die Pubertätsentwicklung ausbleibt.

Der 1. Fall weist alle Symptome des Paltaufzwerger auf, der respiratorische Gaswechsel ist herabgesetzt, Hypophysenabbau positiv. Die angedeutete Adipositas läßt hier an eine Zwischenform von Paltauf'schem Zwergwuchs und Dystrophia adiposogenitalis denken, jedenfalls ist das Krankheitsbild hypophysär bedingt.

Um einen differentialdiagnostischen Überblick zu gewinnen über die bei endokrinen Störungen auftretenden Entwicklungshemmungen, werde ich die bisher geschilderten Krankheitsbilder in einer Tabelle untereinander vergleichen, in der alle Kardinalsymptome enthalten sind.

Schema des endokrinen Infantilismus.

Krankheit	Ätiologie	Genitale	Sekundäre Geschlechtsmerkmale	Epi-physen	Proportionen	Körpergröße	Fettansatz	Psyche	Bemerkungen
Kretinismus	Schilddrüse	hypoplastisch	fehlen	offen	infantil	Zwergwuchs	normal	idiotisch	Übergänge zwischen beiden Formen
Eunuchoidismus	Keimdrüse	"	"	"	Disproportion	{ Hochwuchs normal	normal eunuchoid	normal bis infantil	
Dystrophia adipos. genitalis	Hypophyse + 3. Ventrikel	"	"	"	infantil	normal bis Zwergwuchs	eunuchoid	Hemmung, zuweilen infantil	
Pituitär-Zwerg	Hypophyse	"	"	"	"	Zwergwuchs	normal	normal, selten infantil	
Primordial-zwerg	unbekannt	normal	vorhanden	geschlossen	normal	Zwergwuchs	normal	normal	

Der Primordialzwerg wurde zum Vergleich in das Schema aufgenommen, er weist kein einziges infantiles Symptom auf. Der Paltausche oder infantile Zwergwuchs *Hansemann's* gehört ganz in das Gebiet des Infantilismus, er steht seinen klin. Symptomen nach der *Dystrophia ad. gen.* bedeutend näher, als dem Primordialzwerg. Darum erscheint es mir nicht berechtigt, ihn zusammen mit dem Primordialzwerg als echten Zwergwuchs vom Infantilismus abzutrennen.

Einteilung des Zwergwuchses:

I. Kurzgliedrige Zwerge. Mikromelie.

1. Chondrodystrophischer Zwergwuchs.
2. Rachitischer Zwergwuchs.

Die Extremitäten sind hier abnorm kurz und stehen in auffallendem Mißverhältnis zu den übrigen Körperteilen, die meist die normalen Dimensionen des Erwachsenen zeigen.

II. Proportionierte Zwerge. Nanosomia.

1. Echter Zwergwuchs. Primordialzwerg *Hansemann's*.
2. Infantiler Zwergwuchs
 - a) Hypophysärer Zwergwuchs. Paltaufzwerg *Hansemann's*.
 - b) Thyreogener Zwergwuchs.

Außer den klar umrissenen Krankheitsbildern des endocrinen Infantilismus gibt es nun eine Fülle anderer Entwicklungshemmungen, deren Ausfallerscheinungen so wechselnd sind, daß sie sich nicht in die Tabelle einordnen lassen. Als Ätiologie werden vor allem dystrophische Ursachen verantwortlich gemacht (*Infantilismus dystrophicus Brissaud's*):

Hypoplasie des Gefäßsystems, angeborene Herzfehler (Pulmonalstenose), frühzeitig erworbene Infektionskrankheiten (Tuberkulose, Lues), intrauterine Intoxikationen (Alkoholismus, Saturnismus), schlechte hygienische Verhältnisse oder mangelnde Ernährung im Kindesalter. Bartel nimmt bei vielen Infantilen eine angeborene Konstitutionsanomalie an und spricht von hypoplastischer Konstitution. Auch in früher Jugend auftretende Erkrankungen des Zentralnervensystems kommen nach Aschner als Ursache des Infantilismus in Frage.

Ich hatte oben betont, daß für das Krankheitsbild des Infantilismus folgende 3 Hauptsymptome charakteristisch sind: Fehlen

der sek. Geschlechtsmerkmale, kindliche Proportionen oder kindliche Psyche.

1. Fehlen der sekundären Geschlechtsmerkmale.

Bei der Frage nach der Ätiologie ist der prinzipielle Unterschied von Bedeutung zwischen solchen Individuen, bei denen die Geschlechtsreife sich um einige Jahre verspätet und solchen, bei denen sie das ganze Leben lang ausbleibt.

Der 1. Gruppe sind viele Fälle des Infantilismus dystrophicus zuzurechnen (schlechte hygienische Verhältnisse, Unterernährung, Alkoholismus und Lues der Erzeuger usw.). Es handelt sich hier nur um eine Entwicklungsverzögerung, keine Entwicklungshemmung, also kein dauerndes Stehenbleiben auf kindlicher Entwicklungsstufe. Die sexuelle Ausreifung erfolgt fast immer, zuweilen allerdings unvollständig, zurück bleiben häufig: mangelnde Involution des lymphat. Apparates, Überwiegen des antero-posterioren Durchmessers, allgemeine Enteroptose usw.

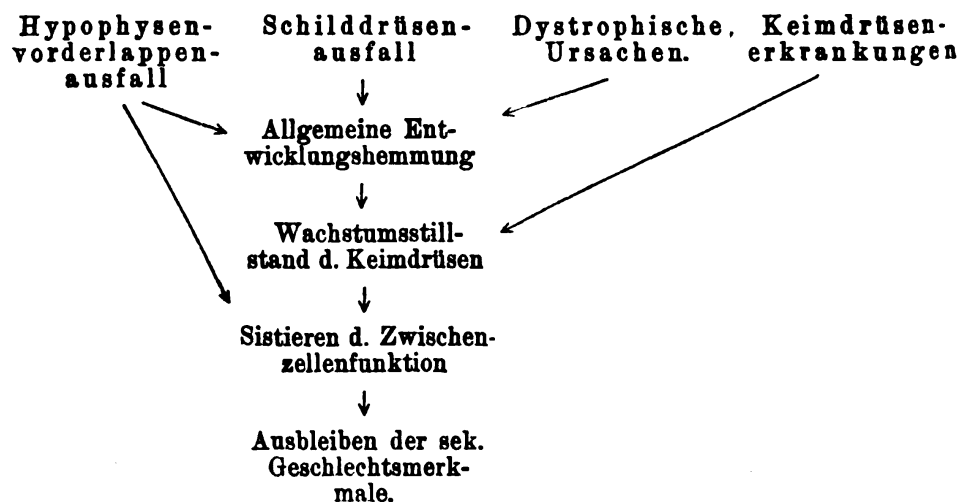
Diese Formen möchte ich als temporären, resp. partiellen Infantilismus dem dauernden generellen Infantilismus gegenüberstellen, dessen Ätiologie damit eine wesentliche Einschränkung erfährt.

Die Ursache des Ausbleibens der Geschlechtsreife ist in diesen Fällen in einer organischen Störung zu suchen. Fast sämtliche Autoren stimmen heute darin überein, daß die Ausbildung der sek. Geschlechtsmerkmale mit der Genitalreife im Kausalnexus steht. „Nach den Versuchen Steinach's und Holzknecht's (Röntgenbestrahlung mit isolierender Wirkung auf die Zwischenzellen) darf als Gewißheit angenommen werden, daß der Keimdrüsen-Zwischensubstanz (Pubertätsdrüse Steinach's) an der Aufgabe, die Geschlechtsmerkmale zu entwickeln, der Hauptteil zufällt“ (Kammerer). Fehlende sekundäre G. M. sind daher stets an hypoplastische resp. atrophische Keimdrüsen geknüpft (s. d. Tabelle des endokrinen Infantilismus). Aber wenn nur die Zwischenzellen das ursächliche Moment darstellen, so ließen sich auch Fälle denken, wo diese allein geschädigt sind, die germinativen Zellen intakt sein könnten. Tatsächlich beschreibt Peritz einige Fälle von Infantilismus, wo bei gut entwickelten, funktionstüchtigen Keimdrüsen Bart- und Axillarhaare fehlten, der Mons veneris nach weibl. Typus behaart war.

Dieselbe unvollkommene Ausbildung der sek. Geschlechtsmerkmale sehen wir in unserem Fall 3. Trotz der Funktions-

tüchtigkeit der Eierstöcke (normaler Partus), fehlen die Axillarhaare ganz, der Mons veneris ist spärlich behaart, die Mammae sind nur eben angedeutet, eine Stillung des Kindes war nicht möglich. Es ist hier die Annahme wohl berechtigt, daß bei dem infantilen Gesamthabitus auch die Zwischenzellen auf infantiler Stufe verharren, während die generativen Zellen die Vollreife erlangten. Als Ausdruck für die mangelnde Funktion der Zwischenzellen kann man vielleicht den auf Ovarium positiven Abderhalden ansehen.

Auch bei Erkrankungen anderer endokriner Drüsen (Hypophyse, Schilddrüse) kommt es zum Fortfall der sekundären Geschlechtscharaktere. Dieser Fortfall könnte erklärt werden als sekundär bedingt durch die ständig gefundene Hypoplasie der Keimdrüsen. Immerhin ist es bemerkenswert, daß bei der hypophysären Kachexie, wo die Menses sistieren, die Geschlechtsbehaarung verloren geht, an den Keimdrüsen außer einer auffallenden Kleinheit keine krankhaften Prozesse gefunden wurden. Der von Reye 1920 veröffentlichte Fall von Hypophysenlues, wo nach antiluischer Behandlung die Axillar- und Pubeshaare wieder zu wachsen begannen, spricht m. E. überzeugend dafür, daß der Hypophyse ein direkter Einfluß auf die sekundären Geschlechtsmerkmale zukommt. Vielleicht besteht eine Korrelation zwischen Hypophyse und Zwischenzellen dergestalt, daß Ausfall des Hypophysensekrets das Sistieren der Zwischenzellentätigkeit zur Folge hat.



Bei Ausfall des Schilddrüsensekrets wird ein Rückgang der Geschlechtsmerkmale nicht beobachtet, die Hypoplasie der Keimdrüsen

beim Kretinismus kann man als ein Symptom des allgemeinen Wachstumsstillstandes ansehen, sie bleiben ebenso kindlich wie der gesamte Körper. Dasselbe gilt für die Genitalhypoplasie bei dystrophischen Ursachen. Für die Genitalhypoplasie beim Eunuchoidismus fehlt bisher jede ätiologische Erklärung.

Bei hereditärer Lues kommt es bisweilen auch zum Ausbleiben des Geschlechtsreifung. Pende glaubt die Ursache dafür auf sklerotische Prozesse in den Keimdrüsen zurückführen zu können. Bei syphilitischen Föten fand er jedesmal vollständigen Schwund der Zwischenzellen. Simmonds konnte bei 12 Fällen von Lues congenita 5 mal pathologische Befunde an der Hypophyse (Nekrosen, Entzündungen, Gummen) erheben; diese Tatsache läßt die Deutung zu, daß das Ausbleiben der Geschlechtsreifung bei Lues congenita ähnlich wie bei der hypophysären Kachexie primär durch die Hypophyse bedingt ist.

2. Zurückbleiben des Körperwachstums und Bestehenbleiben der kindlichen Proportionen. Offenbleiben der Epiphysenfugen.

Das physiologische Wachstum geht so vor sich, daß die Knorpelwucherungszonen neuen Knorpel bilden (Phase I nach Erdheim), der fortgeschafft und durch Knochen ersetzt wird (Phase II).

Eine Wachstumshemmung kann resultieren:

- a.) durch Verzögerung oder Stillstand der Phase I
- b.) „ frühzeitigen Epiphysenschluß.

Die meisten Individuen, bei denen die Pubertätsreife sehr früh einsetzt, bleiben klein, weil mit der Pubertätsreife sich die Epiphysen der Röhrenknochen schließen. Durch den Epiphysenschluß verschwindet der Knorpel, das eigentliche Wachstumsmaterial; die Kleinheit ist hier mechanisch bedingt durch frühzeitige Verlegung der Wachstumszonen.

Diese Form der Hemmung des Längenwachstums kommt für den Infantilismus nicht in Frage, weil sich bei ihm durchweg offene Epiphysenfugen finden, die Wachstumshemmung ist allein in einer Störung der Phase I zu suchen.

Wie machen sich Störungen der Hypophyse, Schilddrüse und Keimdrüsen im einzelnen auf das Knochenwachstum geltend? Aus unserer Tabelle (S. 337) ersehen wir, daß bei allen dreien die Epiphysen offen stehen bleiben (Hemmung der Phase II), bei Hypophyse und Schilddrüse das Längenwachstum sistiert (Hemmung der Phase I), bei den Keimdrüsen erhöhtes Längenwachstum stattfindet

(Steigerung der Phase I). Gemäß diesem Befunde nimmt Erdheim an, daß Hypophysen- und Schilddrüsensekret fördernd, das Sekret der reifen Keimdrüsen hemmend auf das Knochenwachstum einwirkt, die Keimdrüsen stehen mit Schilddrüse und Hypophyse in Antagonismus.

Die Bedeutung der Keimdrüsenreifung für den Epiphysenschluß erkennt er nicht an. Nach ihm sind die Fugenschlüsse genau so phylogenetisch vorbestimmt, wie z. B. das Auftreten der einzelnen Zähne. Der Schluß der Epiphysenfugen fiel wohl zeitlich meist mit der Pubertätsreife zusammen, sei aber nicht notwendig an sie geknüpft, da Fälle von Eunuchoidismus mit verknöcherten Epiphysen beschrieben wären.

Dieser Ansicht Erdheim's stehen folgende Bedenken gegenüber: Wäre der Epiphysenschluß phylogenetisch vorbestimmt, so müßte er in einer gewissen Variationsbreite an ein bestimmtes Lebensalter gebunden sein, er zeigt aber große Schwankungen, je nachdem die Pubertätsreife früh oder spät einsetzt. Mit verschwindenden Ausnahmen ist Hypoplasie oder Ausfall der Keimdrüsen mit Offenbleiben der Epiphysenfugen verknüpft. Jedenfalls ist klinisch kein Fall bekannt, wo bei ausgebildeten sekundären Geschlechtscharakteren die Epiphysen offen gefunden wurden. M. E. besteht ein sicherer Kausalnexus zwischen Keimdrüsenreifung und Epiphysenschluß dergestalt, daß bei Funktionsausfall eine Hemmung der Phase II stattfindet, respektiv eine hochgradige Verzögerung, die in späteren Lebensaltern in seltenen Fällen noch zu einer Verknöcherung führen kann. Der Epiphysenschluß erlangt damit die Bedeutung eines sekundären Geschlechtsmerkmals.

Aus unserer Tabelle geht hervor, daß sämtliche Krankheitsbilder mit fehlenden sekundären Geschlechtscharakteren auch offene Epiphysen zeigen. Eine wesentliche Stütze dieser Ansicht finde ich auch im Vergleich unserer Fälle 1 und 3. Beide zeigen in ihrem äußeren Habitus große Ähnlichkeit: Zwergwuchs, graziler Knochenbau, kindliche Dimensionen, Oberlänge = Unterlänge usw. Der wesentliche Unterschied besteht im Verhalten der Genitalsphäre, die bei 1 hypoplastisch, bei 3 gut entwickelt ist, auch die sekundären Geschlechtsmerkmale sind bei 3 z. T. vorhanden. Die Röntgenbilder der Epiphysen ergaben bei 1 offene, bei 3 geschlossene Fugen!

Nach Erdheim erzeugt die Keimdrüsenreifung eine Hemmung der Phase I, der Knorpelwucherung. Als Beweis führt er an, daß bei ausbleibender Reifung das Wachstum abnorm lange dauert, es zum Hochwuchs kommt. Eine ebenso leichte Erklärung findet der

Hochwuchs, wenn man annimmt, daß bei der normalen Pubertätsreife der Wachstumsimpuls an sich noch nicht erschöpft ist, sondern nur deshalb nicht mehr in Erscheinung treten kann, weil die Verknöcherung der Fugen ihn daran hindert.

Bleiben sie offen, so wachsen die Extremitäten noch so lange weiter, bis auch das physiologische Wachstum ein Ende erreicht hat. Wenn Hypophyse und Keimdrüsen Antagonisten sind, so müßte man erwarten, daß die durch Hypophysenstörung hervorgerufene Wachstumshemmung durch Förderung seitens der infantilen Keimdrüsen ausgeglichen wird. Dieser Fall tritt nie ein, trotz dauernden Ausbleibens der Keimdrüsenreifung besteht Zwergwuchs.

Die Fälle von vorzeitiger Geschlechtsreife, wo Kinder schon mit 3 Jahren voll entwickelte Genitalien und sekundäre Geschlechtsbehaarung haben, beweisen deutlich, daß es sich bei der Pubertät keineswegs um eine Hemmung der Phase I handelt. Diese Individuen sind gegenüber anderen Kindern gleichen Alters besonders groß, wachsen auch trotz der Pubertätsreife noch weiter. Die Epiphysenfugen der Extremitäten sind offen, wenn auch wesentlich kleiner als dem Alter entspricht. Die Annahme, daß der durch die Pubertätsreife stets erzeugte beschleunigte Knochenanbau (Steigerung der Phase II) den starken Wachstumsimpuls nicht vollständig überholen kann, macht es sehr gut verständlich, daß in diesen Fällen sich trotz der Pubertätsreife noch offene Epiphysenfugen finden.

Die bei Hypophysenvorderlappen — respektive Schilddrüsenausfall vorhandenen offenen Epiphysenfugen finden ihre Erklärung in der gleichzeitig vorgefundenen Keimdrüsenhypoplasie. Die Annahme Erdheim's, daß Hypophyse sowohl wie Schilddrüse auch hemmend auf die Phase II einwirken, ist daher unnötig.

Die Beteiligung endokriner Drüsen am Knochenwachstum spielt sich m. E. folgendermaßen ab:

a) Hypophysenvorderlappen: Wachstumsförderung.

Funktionssteigerung: Akromegalie.

Funktionsausfall: Zwergwuchs.

b) Schilddrüse. Sie spielt die Rolle eines konditionalen Faktors im Knochenwachstum. Zur normalen Entwicklung ist ihr Sekret unbedingt notwendig. Ausfall führt zur allgemeinen Entwicklungshemmung. Sekretionssteigerung (Basedow) hat kein verstärktes Längenwachstum zur Folge, weil keine direkte Einwirkung auf das Knochenwachstum besteht.

- c) Keimdrüsen. Sie beeinflussen nur den Verknöcherungsprozeß der Röhrenknochenepiphysen. Offene Epiphysen bei Funktionsausfall, infolgedessen längere Dauer, keine Beschleunigung des Längenwachstums. Funktionssteigerung erzeugt beschleunigte Verknöcherung (vorzeitige Geschlechtsreife).

Das Erhaltenbleiben der kindlichen Proportionen (kindliche Beckenmaße, Oberlänge = Unterlänge usw.) ist als Ausfluß der allgemeinen Wachstumshemmung ohne weiteres verständlich. Wenn der Körper zur Zeit der Kindheit fast vollständig zu wachsen aufhört, so bleiben die Körperverhältnisse des Kindes natürlich bestehen. Infantile Individuen, die die normale Länge des Erwachsenen nicht erreichen, zeigen auch stets kindliche Maßverhältnisse. Beim Eunuchoidismus wird das Maß des Erwachsenen häufig überschritten, hier sind die Proportionen auch nicht infantil, die Unterlänge überragt die Oberlänge erheblich, es besteht Disproportion.

In Fall 1 und 3 besteht Infantilismus mit allgemeiner Wachstumshemmung, beide zeigen kindliche Proportionen, Oberlänge = Unterlänge oder nur unerheblich kleiner in Fall 1. In Fall 1 sind auch die Epiphysenfugen offen, in Fall 3 erstreckt sich die Wachstumshemmung nur zum Teil auf die Keimdrüsen, die soweit funktionstüchtig sind, daß es zum Schluß der Epiphysenfugen kommen konnte.

3. Die infantile Psyche.

Sie ist gegenüber der des Erwachsenen charakterisiert durch die Art der Assoziationen, die falschen Wertbegriffe, die leichte Suggestibilität, die Affektäußerungen, die geringe Assoziationsfähigkeit und den Spieltrieb.

In unserem Fall 3 deuten der Spieltrieb, die hochgradigen Affektäußerungen und die Suggestibilität darauf hin, daß wir es mit einer infantilen Psyche zu tun haben. In den anderen Fällen besteht kein Anzeichen für infantile Psyche.

Die Ätiologie ist bisher wenig geklärt. Sowohl bei Hypophysen- wie Keimdrüsenausfall kann die Psyche infantil bleiben, häufiger wird sie beobachtet bei den dystrophischen Formen des Infantilismus. Der durch Gehirn- oder Nervenkrankheiten bedingte Infantilismus weist stets eine infantile Psyche auf (Aschner). Vielleicht hat im Falle 3 das im 5. Lebensjahr erfolgte Trauma

(Gehirnerschütterung) eine ätiologische Bedeutung für das Infantilbleiben der Psyche.

Einteilung des Infantilismus.

A. Temporärer Infantilismus.

Ursachen: schlechte hygienische Verhältnisse, mangelnde Ernährung usw.

B. Dauernder genereller Infantilismus

1. endokrine Ursachen:

- a) Schilddrüse,
- b) Hypophyse,
- c) Keimdrüsen,

2. dystrophische Ursachen:

- a) Erkrankungen von Gehirn und Nervensystem,
- b) Lues, Tuberkulose, Alkoholismus usw.,
- c) angeborene Entwicklungsdefekte.

C. Partieller Infantilismus.

Diese Einteilung hält sich im wesentlichen an die von Anton 1906 gegebene. Bei der großen Kompliziertheit des Krankheitsbildes kann sie natürlich nicht erschöpfend sein. Es gibt zahlreiche Übergangsformen, die sich schlechterdings in kein Schema einreihen lassen. Es ist bei dem durch dystrophische Ursachen erzeugten Infantilismus die Entscheidung, ob es sich um generellen oder partiellen Infantilismus handelt, häufig schwer zu treffen. Ebenso kommen beim endokrinen Infantilismus Mischformen vor gemäß der Korrelation der Blutdrüsen untereinander.

Die Therapie beim Infantilismus war bisher nahezu erfolglos. Auch bei den endokrinen Störungen, deren Ursache zum Teil eindeutig festgestellt werden konnte, blieb die eingeleitete Hormontherapie meist ohne Wirkung (mit Ausnahme gewisser Schilddrüsenerkrankungen). Auch in unseren Fällen 1, 2 und 4 hatte die Medikation von Hypophysenextrakt keinerlei Erfolg.

Während der Drucklegung erschienen in den Ziegler'schen Beitr. zwei Arbeiten über Zwergwuchs von Sternberg u. Priesel. Sternberg kommt auf Grund pathol.-anatom. Untersuchungen zu folgender Einteilung des echten Zwergwuchses:

1. Nanosomia hypoplastica oder infantiler Zwergwuchs
2. „ pituitaria „ hypophysärer „
3. „ hypothyreotica.

1 und 2 ähneln sich in ihrem äußeren Habitus sehr, der

wesentliche Unterschied besteht im Verhalten der Hypophyse, die bei 1 nicht krankhaft verändert ist.

Priesel bringt einen Fall von hypophysärem Zwergwuchs mit Schwund der Vorderlappensubstanz. Die Epiphysenfugen waren hier geschlossen.

Literaturverzeichnis.

- Anton, Formen und Ursachen des Infantilismus. M. m. W. 1906, 30. — Aschner, Blutdrüsenerkrankungen des Weibes. München 1918. — Aschner u. Porges, Respirat. Stoffwechsel hypophysipriver Tiere. Biochem. Zeitschr. 1912, 39. — Benda, Beitr. z. norm. pathol. Histologie der Hypophyse. B. klin. W. 1900, 52. — Erdheim, Nanosomia pituitaria. Ziegl. Beitr. 1916, Nr. 62. — Fahr, Beitr. zur Pathol. der Hypophyse. D. m. W. 1918, 8. — Falta, Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913. — Fränkel, D. m. W. 1916, 44. — Fröhlich, Tumor der Hypophyse ohne Akromegalie. W. kl. R. 1901, 47. — Hansemann, Echte Nanosomie. B. kl. W. 1902, 52. — Harris u. Benedict, The basal metabolism in Man. Washington 1919. — Hueter, Hypophysistuberkulose bei einer Zwergin. Virch. Arch. 182, 1905. — Joachimsthal, D. m. W. 1899, 17. — Kammerer, Steinach's Forschungen über Pubertät. Ergeb. der inn. Med. 17, 1919. — Koether, Über Atrophie der Hypophyse bei Infantilismus. Schmidt's Jahrb. 1919, S. 147. — Kon, Hypophysenstudien. Ziegl. Beitr. 44, 1908. — Lommel, Über Infantilismus. M. m. W. 1917, 32. — Magnus-Levy, Lungen-gaswechsel d. Menschen in verschiedenen Altersstufen. Arch. f. Physiol. 1899, Suppl. — Nonne, Symptomatik v. Hypophysenerkrankungen. D. m. W. 1916, 43, 44. — Paltauf, Über Zwergwuchs. Wien 1891. — Pende, Klin. Begriff u. Pathogenese d. Infantilismus. D. Arch. f. kl. M. 105, 1912. — Peritz, Infantilismus. Erg. d. i. M. 7, 1911. Über Eunuchoide. Neur. Zentralbl. 1910. — Quadri, Klin. Beitr. zur Kenntnis d. Infantilismus. D. Arch. f. kl. Med. 117, 1915. — Reye, Hypophysäre Kachexie. D. m. W. 35, 1918. M. Kl. 1920, 51. — Rößle, Zur Kenntnis des echten Zwergwuchses. M. m. W. 1917, 32. — Schüller, Über Infantilismus. W. m. W. 1907, 13. — Simmonds, Atrophie der Hypophyse. D. med. W. 1914, 7; 1918, 31; 1919, 18. — Stauffenberg, Begriff und Einteilung des Infantilismus. M. m. W. 1914, 5. — Tandler u. Groß, W. kl. W. 1908. — Trömmel, D. m. W. 1916, 44. — Wolff, Entwicklungsanomalien bei Infantilismus. Arch. f. Gyn. 94, 1910. — Zuntz, Einfluß der Ovarien auf resp. Stoffwechsel. Arch. f. Gyn. 96, 1912

Aus der inneren Abteilung des Katharinenhospitals Stuttgart
(Direktor: Geh. San.-Rat. Dr. K. Sick).

Obliteratio pleurae.
Experimenteller Teil.

Von

Dr. H. Deist,
Assistent der Abteilung.

(Abgeschlossen Februar 1921.)

Die ¹⁾ Tierversuche sollten, wie aus meiner ersten Mitteilung im Band 134 Heft 1—2 d. Archivs hervorgeht, zur Beantwortung von zunächst zwei Fragen dienen.

1. Entstehen infolge Zirkulationsstörungen Pleuraadhäsionen?
2. Gelingt es auch im Tierversuch, bei ausgedehnten pleuralen Adhäsionen eine Hypertrophie der rechten Herzkammer zu erzeugen?

Im Vorversuch wurde einem ausgewachsenen getöteten Kaninchen nach Eröffnung der Bauchhöhle die übliche anatomische Mennige-Leinöl-Terpentinölmischung in die Aorta dicht unter dem Zwerchfell zum Herzen hin injiziert und dann die Gefäßversorgung der Pleura costalis mit den Anastomosen der Aa. intercostales und der Aa. epigastricae präpariert. Es zeigte sich, daß durch eine Umstechung des Brustbeins in einem oberen (2.—4.) IKR. mit einer Ligatur eine Unterbindung beider Aa. mamm. int. gelingen konnte. Ebenso war die Anastomose der Aa. epigast. in der Nähe des beim Kaninchen kugelig ausladenden Processus xiphoideus unschwer zu unterbinden. Dagegen erschien es wegen der starken Ausbildung der Mm. spinales und longissimi dorsi beim Kaninchen unmöglich, die Aa. intercost. post. in der Nähe ihrer Ausgangspunkte von der Aorta zu erreichen. Eine Unterbindung der Aa. intercost. post. durch Rippenumstechung schien aber etwa in der Axillarlinie ausführbar. Allerdings mußte bei der Dünne der Interkostalmuskulatur

1) Aus Gründen der Raumbeschränkung ist es nicht möglich, die Pleura anatomisch und physiologisch, wobei die strittige Frage der Abflußrichtung des Lymphstromes aus der Pleurahöhle auch klinisch interessieren würde, zu besprechen.

an diesen Stellen mit der Gefahr einer Verletzung der Pleura pulmonalis gerechnet werden. Es ergab sich aus diesem Vorversuch, daß es, um eine genügende Zirkulationsstörung zu erreichen, im Hinblick auf die reich ausgebildeten Anastomosen der Brustkorbblutversorgung erstrebt werden mußte, sowohl beide Aa. mamm. int. und epigast. zu unterbinden als auch noch auf einer Seite eine Anzahl Rippen zwecks Unterbindung der Aa. intercost. post. zu umstechen. Das letztere auf beiden Seiten zu versuchen, schien wegen der Größe des Eingriffs nicht ratsam.

Dem Vorversuch entsprechend wurde bei drei ausgewachsenen Rammlern die Anlage der Kreislaufstörung vorgenommen. Es wurden beide Arteriae mamm. int. und epigastricae sup. unterbunden. Der Versuch, einzelne Aa. intercost. post. zu unterbinden, mißlang. Die Tiere überstanden die in Äthernarkose angeführten Eingriffe ohne weiteres und wurden 4 bzw. 7 Monate später getötet. Abgesehen von ganz unwesentlichen sicherlich nicht auf den Eingriff ursächlich zu beziehenden kleinsten Verwachsungen waren beide Pleuren bei den Tieren¹⁾ vollständig frei (makroskopisch und mikroskopisch).

Nach dem gleichmäßigen Ausfall dieser Versuche gelingt es also nicht, adhäsive Veränderungen an den Pleuren durch Zirkulationsstörungen hervorzurufen.

Bei der Sektion erwies sich zwar der Zweck der Unterbindung erfüllt. Die Aa. mamm. und epigast. waren verödet. Praktisch hatte jedoch der Kreislauf wohl nicht wesentlich gelitten. Er war ja nach wie vor durch den Ring der Aa. intercost. garantiert, die A. thoracalis lat. spendete auch noch ihr Teil dazu, und die Pleura pulm. blieb mit ihrer reichen Gefäßversorgung durch die Versuchsanordnung ganz unbeeinflusst. Danach könnte man sagen, daß die Versuche von ganz unzureichenden Voraussetzungen ausgingen. Das glaube ich aber nicht. Es handelte sich doch darum überhaupt eine sichere Zirkulationsstörung zu setzen. Und das ist tatsächlich erreicht worden. Wenn man sich in Verfolg der zu den Versuchen führenden Gedanken die möglichen Zirkulationsstörungen beim kranken Menschen vorstellt, wird auch dort nie eine Erkrankung eine vollkommene Kreislaufaufhebung in unserem Gebiet zur Folge haben, es wird sich immer nur um eine relative Schädigung des Kreislaufs handeln. Nach diesen Überlegungen dürfte doch die Versuchsanordnung mit ihrem Ergebnis die Krankheitsprozesse am Menschen so gut wie möglich nachahmen und nicht ganz ohne Beweiskraft sein. Inwieweit durch die Versuchsanordnung die Lymphströmung behindert wurde, ist schwer in Rechnung zu setzen;

1) Die Versuchsprotokolle können aus Raumgründen nicht aufgenommen werden.

nach Dybkowsky wäre ja durch die Lage des hauptabführenden Lymphgefäßes neben der A. mamm. int. auch dieses wahrscheinlich unterbunden gewesen.

Zur Beurteilung der zweiten Frage wurden einer ausgewachsenen Häsin in einem Zwischenrippenraum seitlich in Höhe des Angulus scapulae die Pleuren rechts und links vernäht. Das Tier überstand den Eingriff gut, ging aber nach mehr als $\frac{1}{4}$ Jahr an einer Stallseuche zugrunde. Bei der Sektion sanken nach Eröffnung der Brusthöhle nur Teile der Oberlappen zurück, der rechte Mittel- und Unterlappen und der linke Unterlappen waren etwa entsprechend den Lappengrenzen fest mit der Pleura costalis verwachsen. Von der Prosektur des Krankenhauses (Dr. Sängler) wurde weiter festgestellt, daß in beiden Lungen bronchopneumonische Prozesse vorhanden waren und daß die rechte Kammer des Herzens deutlich erweitert war (keine Atrophie, keine Verfettung).

Danach haben auch im Tierversuch die durch weitgehende Verwachsungen beider Pleuren miteinander hervorgerufenen Zirkulationsstörungen eine deutliche Erweiterung der rechten Herzkammer zur Folge.

Die Bedeutung der Pleuraadhäsionen für die Belastung des Kreislaufs und für die Entwicklung von Lungenkrankheiten ist erwiesen, und auch durch Arbeiten jüngsten Datums (Neugarten, Walz) von neuem belegt. Der Entstehungsursache der Adhäsionen und ihrer womöglichen Beeinflussung nachzuforschen, ist daher eine Frage von großem wissenschaftlichen und auch, wenn sie einmal positiv zu beantworten sein sollte, von größtem therapeutischen Interesse. Die Entstehung der Adhäsionen, die von der frischen Verklebung der mit fibrinösen Auflagerungen bedeckten Pleurablätter ihren Anfang nehmen, ist in hohem Grade von der Bildung des Fibrins in der Pleuraflüssigkeit oder, wenn die Pleuraflüssigkeit nicht wesentlich vermehrt ist, auf den Pleurablättern abhängig. Flüssigkeit ist im Pleuraraum ja stets vorhanden, mag sie auch kapillar verteilt sein.

Die Herkunft des Fibrins bei akuter adhäsiver Entzündung seröser Häute (ob vaskulär oder durch fibrinoide Umwandlung des Bindegewebs entstanden) hat vor Jahrzehnten viele Forscher beschäftigt z. B. Fleiner, Heinz, Marchand, Muskatello).

Mit dem Begriff der Bildung von Fibrin ist der der Gerinnung eng verwandt. Wenn das Exsudat in größerer Menge Fibrin ausscheidet, so heißt das, daß das Exsudat gerinnt. Schon die Gemeinsamkeit der Begriffe legt Analogien zwischen der Blutgerinnung

und der Exsudatgerinnung nahe. Es sind auch weitere Parallelen vorhanden. Es ist lange bekannt, daß in die Pleurahöhle ergossenes Blut flüssig bleiben kann. Das Pleuraendothel verhält sich dem ergossenen Blut gegenüber ganz ähnlich wie die Intima des Blutgefäßes dem Blut gegenüber. Das Flüssigbleiben des Blutes in der Pleurahöhle ist indes mit der Intaktheit des Endothels verknüpft. Die frühere Erklärung, die Pleurawand verhindere infolge der Glätte des Endothels das Eintreten der Gerinnung, trifft nicht ganz den Kern. Das Wesentliche liegt darin, daß das Blut gerinnt, sobald das Endothel nicht mehr intakt ist. Damit hat es dann allerdings auch seine Glätte verloren. Folglich werden wohl infolge der Verletzung des Endothels (bei Brustschuß) oder infolge der entzündlichen Veränderungen des Endothels (beim Exsudat) der Pleuraflüssigkeit Stoffe zugeführt werden, die die Fibrinbildung und damit die Gerinnung bedingen oder unterstützen. Bei diesen Fragen muß man bewußt zwischen Exsudaten und Transsudaten unterscheiden, was in manchen experimentellen Arbeiten, die sich meist mit Transsudaten beschäftigen, nicht der Fall ist. Es ist dabei viel von der Durchlässigkeit die Rede. Diese spielt beim Exsudat keine wesentliche Rolle. Einder Kapillarwand gehende Untersuchungen z. B. von Ujihara konnten nachweisen, daß sowohl der erhöhte Gesamteiweißgehalt beim Exsudat als auch nur im Exsudat vorkommende einzelne Eiweißkörper an Ort und Stelle der Entzündung entstehen und nicht aus dem Blut stammen. Man wird damit immer wieder auf die Bedeutung der lokalen Entzündung hingewiesen.

Aus solchen Überlegungen heraus versuchte ich am Tier experimentell Exsudate zu erzeugen und wollte dann die Fibrinbildung durch irgendwelche Maßnahmen beeinflussen. Nach Literaturangaben sind bisher zur Erzeugung einer Pleuritis im Tierversuch folgende Lösungen intrapleural injiziert worden: Jodlösungen, Bakterien, Terpentinöl, Aleuronatmehl, wasserentziehende Salze, ätzende und verschorfende Mittel, salpetersaures Silber. Zu gewissermaßen therapeutischen Zwecken hatte beim Menschen bisher nur der Chirurg Veranlassung eine Pleuritis zu erzeugen (Hervorrufen von Verwachsungen zum Verhindern des Lungenkollapses bei intrathorakalen Eingriffen), man gebrauchte dazu meist eine Chlorzinklösung.

Von vornherein war anzunehmen, daß die Pleura ganz verschieden auf diese Applikationen reagieren würde. Einer Empfehlung aus der Literatur folgend wählte ich zur Erzeugung der Exsudate das Terpentinöl.

Tier 4: Ausgewachsene braune Häs.

16. 7. 1920. Unter Kontrolle eines Wassermanometers bei deutlicher Atemschwankung Injektion von 2,0 Terpentinöl in die rechte Pleurahöhle. Das Tier verhält sich dabei vollkommen ruhig (Manometerkontrolle scheint mir bei derartigen Versuchen unbedingt erforderlich).

17. 7. 1920. Das Tier geht unter sehr rasch auftretender und sich verstärkender Atemnot sehr schnell zugrunde.

Die Sektion zeigt, daß die ganze rechte Pleurahöhle unter Kollaps der Lunge durch ein großes blutig seröses Exsudat mit reichlichsten Fibrinflocken ausgefüllt ist.

Tier 5. Ausgewachsene hellbraune Häs.

14. 9. 1920. Unter Manometerkontrolle Injektion von 0,1 ccm Terpentinöl in die rechte Brusthöhle, 15. 9. Wohlbefinden. 22. 9. Röntgenologisch kein Exsudat.

23. 9. Unter Manometerkontrolle Injektion von 0,4 ccm Terpentinöl in die rechte Pleurahöhle. 24. 9. Röntgenologisch kein Exsudat. 28. 9. Unter Manometerkontrolle-Injektion von 0,8 ccm Terpentinöl. 30. 9. Röntgenologisch kein Exsudat. 5. 10. Unter Manometerkontrolle-Injektion von 1,5 ccm Terpentinöl. 7. 10. Kein Exsudat. 10. 10. Das Tier wird mager und frißt schlecht. 14. 10. Exitus.

Sektion: Pleuren nirgends adhärent, spiegelnd und glatt. Nirgends Zeichen einer Verletzung durch die Injektion. Kein Exsudat. Rechte Spitze etwas verklebt. Mikroskopisch (Dr. Sängler): Pleuren o. B., in den Lungen zahlreiche bronchopneumonische Herde.

Als Ergebnis ist damit zu verzeichnen, daß schon verhältnismäßig kleine Terpentinöldosen eine stürmisch verlaufende letale Pleuritis exsudativa erzeugen können, während auf der anderen Seite sehr kleine steigende Mengen gar keinen Effekt haben. Die Versuche wurden mehr ins einzelne gehend auch aus dem Grunde mitgeteilt, weil entsprechende Angaben in der Literatur, die einen Weg hätten weisen können, mir nicht bekannt wurden.

Schneidet man von der Pleura pulmonalis, die ja besonders an den Exsudationsnachschieben beteiligt ist, ein kleinstes Stückchen heraus, setzt man also damit den auch bei der Pleuritis erfolgenden Endotheldefekt, so kann man (nach Untersuchungen von Crescenzi) beobachten, daß der Substanzverlust sofort durch ein dem Lungengewebe fest anhängendes Blutgerinnsel ausgefüllt wird, das die Blutung stillt, und das die verletzten Lungenelemente abschließt. Dies Gerinnsel wird dann bald mit einem unregelmäßigen serösen Überzug bekleidet und der Ersatz des Substanzdefektes der Pleura erfolgt durch Organisation des ihn ausfüllenden Blutgerinnsels ohne eigentliche Regeneration der fehlenden Pleurateilchen. Danach sollte man bei jeder Pleuritis die Hoffnung auf eine Restitutio ad integrum, was die Pleura anbelangt, ruhig aufgeben. Es gibt doch

stets eine bindegewebige Heilung, ein Vorgang, der bezüglich der Resorption, die ein intaktes Endothel verlangt, ungünstige Verhältnisse schafft. Die Versuche von Crescenzi zeigen erneut die Bedeutung der ersten Fibrinbildung in ihrem Zusammenhang mit der Blutgerinnungsbildung. Als weiterer Hinweis auf den Zusammenhang von Blutgerinnungsbildung und Fibrinbildung im Exsudat seien noch die Brustschüsse mit Exsudat oder Hämorthorax genannt, die meist mit enormen Verwachsungen der Pleuren enden, also mit starker Fibrinbildung einhergehen.

Bisherige therapeutische Maßnahmen, Adhäsionen zu verhindern, beschränken sich darauf, durch Spülungen das Fibrin aus der Pleurahöhle zu entfernen oder durch den Pneumothorax eine Vereinigung beider Pleuren zu verhindern oder z. B. mit Adrenalin die Exsudation zu behindern. Mir schien ein gangbarer Weg, der Adhäsionsbildung entgegenzuwirken, der zu sein, eine übermäßige Fibrinbildung in den Exsudaten zu verhindern zu suchen. Versuche an Exsudaten, die sich in ähnlicher Richtung bewegten, sind mir nicht bekannt geworden. Von Substanzen, die beim Blut den Eintritt der Gerinnung verzögern oder aufheben, sind folgende bekannt: 10 % ige Kochsalzlösung, gesättigte Magnesiumsulfatlösung, Natriumoxalat, Hirudin und andere mehr. In den neuesten Blutgerinnungsarbeiten z. B. von Hekma heißt es: „daß die Gerinnung die natürlichen fibrinogenhaltigen Flüssigkeiten unter dem Einfluß von Alkali bzw. einem Zuviel an Alkali verzögert bzw. gehemmt wird.“ Herzfeld u. Klinger schreiben, daß für die Thrombinwirkung, in letzter Linie für die Fibrinfällung, sich alkalische Reaktion als hemmend erwies.

Zahlreiche Versuche in vitro ergaben, daß Pleuraexsudatflüssigkeit, die ohne Zusatz in wenigen Stunden vollkommen gerann, durch Zusatz von den oben genannten Mitteln zu gleichen Teilen bei Zimmertemperatur vollkommen flüssig zu halten war. Es bildeten sich höchstens mit der Länge der Zeit (nach 24—36 Std.) einzelne kleinste Fibrinfädchen. 10 % ige Kochsalzlösung bewährte sich dabei am meisten. Danach wirkt bei dieser Anwendungsweise die 10 % Kochsalzlösung gerinnungshemmend, während sie ja bei der intravenösen Applikation z. B. bei Lungenblutern mit Erfolg zur Blutstillung als Gerinnungsbeschleunigung benutzt wird. Die Erklärung für diesen paradoxen Vorgang dürfte vielleicht in den Konzentrationsverhältnissen zu suchen sein. Bei der intravenösen Einverleibung tritt sehr schnell eine wesentliche Verdünnung ein, während doch wohl bei der intrapleurale Injektion für längere Zeit eine stärkere Konzentration bestehen bleibt.

Ich ging dann dazu über, am Menschen diese Versuche fortzusetzen. Die Fragestellung lautete: Ist es möglich, die Fibrinbildung zu hemmen oder ganz zu verhindern? Zur Beantwortung sollte, wie bei der Blutgerinnung, in den Exsudaten auf das quantitative Vorhandensein der einzelnen zur Gerinnung notwendigen Bestandteile, d. h. auf Fibrinogen und Fibrinferment, geprüft werden. Aus der Veränderung oder dem Gleichbleiben der Fibrinferment- und Fibrinogenwerte nach der Behandlung konnte dann der auf das Exsudat erzielte Einfluß beurteilt werden.

Für die Bestimmung von Fibrinferment und Fibrinogen wählte ich die Methode von Wohl gemuth,¹⁾ die als Reihenmethode in immer stärkeren Verdünnungen qualitativ und quantitativ das Vorhandensein von Fibrinferment und Fibrinogen nachzuweisen gestattet. Diese Methode ist ursprünglich für Blutgerinnungsuntersuchungen angegeben. Da in Exsudaten das Vorhandensein von beiden Bestandteilen, von Fibrinferment und Fibrinogen, angenommen werden mußte — wird doch die Exsudatflüssigkeit als normale Fibrinogenlösung bezeichnet, in der sehr häufig alle oder ein Teil der Vorstufen des Fibrinferments enthalten seien —, war die Berechtigung dieser Untersuchungsart nur unter bestimmten Voraussetzungen anzuerkennen. Da andere Untersuchungsmöglichkeiten, z. B. das Wägen des auszufällenden Fibrins, wegen des großen Wassergehalts desselben quantitativ nicht einwandfrei ausfielen, benützte ich schließlich doch die Wohl gemuth'sche Methode, legte aber eine weitere Kontrolle ein. Ich prüfte dabei ob in der Versuchszeit bei den einzelnen vorbehandelten Exsudatlösungen nicht schon spontan — ohne Zusatz des zweiten Ferments — Gerinnung oder Gerinnselbildung eintrat. Dies war nicht der Fall. Die Proben waren sämtlich frei von jeder Veränderung. Es zeigte sich freilich, daß nach Herausnahme aus dem Eisschrank, also nach Abschluß der eigentlichen Probe, bei den Kontrollröhrchen in der Zimmertemperatur sich allmählich nach weiteren 10—24 Stunden bei einzelnen Exsudaten noch Gerinnung einstellte.

Bevor²⁾ ich zu den gerinnungshindernden Versuchen übergang, prüfte ich 10 Exsudate nach Wohl gemuth auf Fibrinferment- und Fibrinogengehalt, um mich von der Möglichkeit, mit der

1) Alle Einzelheiten bei Wohl gemuth, Fermentmethoden. Berlin, Springer 1913.

2) Die Versuche tabellarisch wiederzugeben, was die Übersicht sehr erleichtern würde, ist mir leider aus Raumgründen verboten.

Methode konstant einwandfreie Resultate zu erzielen, zu überzeugen. Es läßt sich mit der Methode gut arbeiten, nur muß man sehr darauf achten, daß das zur Fermentbereitung benützte Blut einwandfrei auszentrifugiert wird. Auch nur ein minimaler Restgehalt von Blutkörperchen in den Seren verhindert den normalen Ablauf der Reaktion. Im allgemeinen läßt sich in den Exsudaten mehr Fibrinogen als Fibrinferment nachweisen. Bei der Prüfung auf Fibrinogen findet man Werte von 16—125, bei Fibrinferment von 8—62,5 (berechnet nach Wohlgemuth).

Bei 4 weiteren Fällen habe ich nun im unmittelbaren Anschluß an die Probepunktion, mit deren Resultat die erste Fibrinferment- und Fibrinogenbestimmung vorgenommen wurde, entsprechend der angenommenen Größe des Exsudats (2mal wurde nach Cobet-Ganter kolorimetrisch die Größe bestimmt) 15—25 ccm 10% ige Kochsalzlösung intrapleural injiziert. Ich habe die Menge so gewählt, weil es, besonders nach Hekma, um einen Erfolg zu erzielen notwendig scheint, eher zuviel als zuwenig Alkali zuzuführen. Die Kochsalzlösung wurde stets reaktionslos vertragen. Eine Schädigung war ja auch im Hinblick auf die verhältnismäßig große Menge bei der intravenösen Einverleibung desselben Mittels bei Hämoptoe nicht anzunehmen. Dann wurde bei diesen Fällen 4—6 Tage später nochmals punktiert und wieder auf Fibrinferment und Fibrinogen untersucht. Es zeigte sich bei allen 4 gleichmäßig ein erheblicher, etwa die Hälfte betragender Rückgang der Werte, der Fibrinferment und Fibrinogen etwa gleichmäßig betraf. Danach muß die Frage der Möglichkeit, Fibrinbildung in Exsudaten zu beeinflussen, bejaht werden. Von der Velden hat dies bezüglich Blutgerinnungsuntersuchungen verneint. Er glaubt, daß man zwar mit verschiedenen Mitteln den Fibrinferment- und Fibrinogengehalt ändern könne, ohne aber damit das Gerinnungsvermögen zu beeinflussen.

Über den Verlauf der Pleuritis bei diesen Fällen ist mit einer Ausnahme nicht viel zu sagen. Bei zweien handelt es sich um Pneumothoraxexsudate, die sich sowieso nicht änderten. Bei einem anderen, der auf eine spezifische Erkrankung verdächtig war, ist folgendes hervorzuheben: Es handelte sich um kein besonders großes Exsudat (nach Cobet-Ganter schlossen wir auf etwa 500 ccm), dessen Resorption bei sonst in keiner Weise gestörtem Verlauf auffallend langsam vor sich ging. Vielleicht steht dies damit in Zusammenhang, daß mit der 10% igen Kochsalzlösung dem Organismus eine wesentlich hypertonische Lösung zugeführt

wird, während er, wie man glaubt, aus der Pleurahöhle nur isotonische Lösungen schnell resorbieren kann. Abschließend darf ich zu den Exsudaten noch bemerken, daß die mikroskopische und chemische Untersuchung, auf deren genaue Wiedergabe ich schon aus Platzgründen verzichte, nichts Besonderes mehr ergeben hat. Jedenfalls aber wurde durch den Eiweißgehalt der Exsudatcharakter meiner Pleurafüssigkeiten sicher bestätigt.

Die Exsudatuntersuchungen scheinen in ihren Ergebnissen wichtig genug, um sie bekannt zu geben und vielleicht mit ihnen weiter zu arbeiten. Irgendwelche weitergehende Schlüsse, ob man nun tatsächlich auf die Adhäsionsbildung einwirken kann, sind natürlich verfrüht und liegen noch in weiter Ferne.

Nachträgliche Bemerkung zum 2. Teil
(Bd. 134. dieses Archivs).

Die Verwendung des Pneumographen zur graphischen Darstellung von Adhäsionen hat sich bewährt. In der Technik ist nur darin eine Änderung eingetreten, daß nach Feststellung der unteren Lungengrenzen die Trichter in sämtlichen Interkostalräumen (mit Ausnahme des ersten), unter denen sich Pleura befindet, zum Schreiben der Kurve aufgesetzt werden. Man erhält damit ein vollständigeres Bild, als wenn man nur in 1—2 Interkostalräumen aufzeichnet. Es werden jetzt sämtliche Pneumothoraxfälle der Abteilung vor der Anlage desselben pneumographisch untersucht. Nach dem Ausfall der Kurve wird die Stelle bestimmt, an der voraussichtlich die eindringende Nadel auf freien Pleura-raum stoßen wird. Bisher sind 31 Pneumothoraxfälle so untersucht worden. 29mal stimmte das Ergebnis mit dem Röntgenbefund einwandfrei überein. Bei den 2 restlichen wurde einmal die Ausdehnung der angenommenen und vorhandenen Adhäsionen falsch beurteilt, das andere Mal waren trotz der Unmöglichkeit, den Pneumothorax anzulegen, pneumographisch keine Adhäsionen nachweislich. Hier fand sich die Erklärung später darin, daß die Schwarten so derb waren, daß Einziehungen unmöglich erfolgen konnten. Es ist demnach mit der graphischen Methode möglich, einerseits Adhäsionen nachzuweisen, andererseits wenn sie vorhanden sind, aber keine Obliteration besteht, was für die Praxis des Pneumothorax besonders wichtig ist, freien Pleuraraum aufzufinden, in dem das Anlegen eines zunächst natür-

lich nur partiellen Pneumothorax möglich ist. Selbstverständlich sagt die Methode nur über die Stellen etwas aus, über denen man die Trichter aufgesetzt hat. Findet man auf der Vorderseite des Thorax keine Adhäsionen, so ist trotzdem ihr Vorhandensein an der hinteren Thoraxwand möglich.

Literaturverzeichnis

auch für den im Bd. 134 d. Archivs erschienenen Teil der Arbeit.

- Althen, M. m. W. 28. Mai 1912. — Bandelier-Röpke, Tuberkulose 1912. — Bauer, A., Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 38, 25, 18, Tuberkulosezentralbl. 1919, Nr. 5. — Baum, Grenzgebiete 1919, Nr. 20. — Bäumler, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 84 u. 19. — Beneke, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1879. — Beitzke, Berl. klin. W. 1915, Nr. 28. — Bernard, Virch. Arch. Bd. 211. — Birch-Hirschfeld, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 64. — Bitortorf-Forschbach, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 70. — Dies. u. Steiner, Arch. f. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 59. — Blümel, M. M. W. 22, 6, 1915. — Boit, Beitr. z. klin. Chirurgie Bd. 93, Zentralbl. f. Chir. 1913, Nr. 12. — Bonne, M. M. W. 15. Juni 1915. — Böttner, M. M. W. 19. Januar 1915. — Brenner, M. M. W. 15. Juli 1913. — Brecke, Beitr. zur Klinik d. Tub. Bd. 9. — Brotzen, Beitr. z. Klinik d. Tub. Bd. 25. — Brudi, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 19. — v. Brunn, Ziegler's Beitr. Bd. 30. — Buchholz, M. M. W. 17. März 1914. — Carson, Philosophic transactions 1820. — Chaplin, M. M. W. 5. März 1907. — Chiari-Januschke, Arch. f. Pathol. u. Pharm. Bd. 65, Wiener klin. W. XII, 1910. — Clairmont, Arch. f. klin. Chir. Bd. 111. — Cobet-Ganter, Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 132. — Coenen, Virch. Arch. Bd. 163. — Crescenzi, Beitr. f. klin. Chir. Bd. 65. — Deist, Beitr. z. Klin. d. Tub. Bd. 46, Tuberkulosezentralbl. Bd. XV, H. 3. Springer 1921. — Dettlefsen, M. M. W. 28. Juli 1194. — Donders, Zeitschr. f. rat. Med., N. F. III, S. 287. — Dorendorf, M. M. W. 16. Dezember 1913. — Drachter, Diss., München 1917. — Dybkowsky, Verhandl. d. Kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wissensch. zu Leipzig 1866. — Ebstein, Handb. d. Med. 1905. — Eden, Deutsche med. W. Nr. 29, 1918. — Ehret, M. M. W. 20. April 1915. — Eichhorst, Pathol. u. Therap. inn. Krankh. 1904. Eisler, M. M. W. 7. August 1912. — Eisner, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 76. — Ephraim, Berliner klin. W. 14. April 1913. — Fischer, M. M. W. 8. Nov. 1910. — Fißberg, M. M. W. 19. August 1913. — Fleiner, Virchow's Arch. Bd. 112. — Fränkel, Lungenkrankheiten, Berlin 1904. — Freund, Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. Nr. 14, 1915. — Ders., Berliner klin. W. 2. Septemb. 1912. — Gaugele, M. M. W. Nr. 16, 1919. — Gerhardt, M. M. W. 7. u. 21. Dezemb. 1915, 18. Juli 1916, 29. April u. 30. Dezemb. 1913, 13. August 1912. — Ders., Zentralbl. f. inn. Med. Nr. 40, 1919. — Geszeti, Beitr. z. Klin. d. Tub. Bd. 36. — Gottstein, Zeitschr. f. Schulgesundheitspflege Nr. 12, 1918. — Göbel, Grenzgebiete Bd. 18, 1908. — Graser, Arch. f. klin. Chir. Bd. 50. — Grau, D. M. W. Nr. 46, 1918. — Greff, M. M. W. 1909, Nr. 18, 19. — Grober, Ziegler's Beitr. Bd. 30. — Gutstein, Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 38. — Harras, Grenzgeb. Bd. 21. — Harsner, Journ. of med. res. Bd. 42, Nr. 1, 1920. — Hauser, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 8, 84. — Hedaens, Arch. f. klin. Chir. Bd. 94. — Heinz, Virchow's Arch. Bd. 160. — M. M. W. 13. Febr. 1900. — Hekma, Biochem. Zeitschr. Bd. 63—65, 73—74, 77. — Hermann, M. M. W. 29. Febr. 1916. — Hermannsdorfer, Biochem. Zeitschr. Bd. 75. — Herrenschneider, M. M. W. 20. April 1915. — Herzfeld-Klinger, Biochem. Zeitschr. Bd. 86, 71, 75, 82. — Heß, M. M. W. 1917, S. 1021. — Hesse, M. M. W. 1915, S. 1472. — Hofbauer, M. M. W. 4. Febr. 1913. — Ders., Wiener klin. W. 1913, Nr. 8. — Holmgren, Grenzgebiete Bd. 22. — Huismans, M. M. W. 5. März 1912. — Jakobaeus, Hygiea 1914, H. 15. — Ders., Beitr. zur Klin. d. Tub. Bd. 35. — Jakobson, Hygiea 1914, H. 17. — Janssen, Grenzgebiete Bd. 25. — Jessen, Zentralbl. f. Chirurg. 1916, Bd. 41, 42. — Ders., M. M. W.

14. April 1914. — Isserson, Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 27. — Kaiser, Beitr. z. Klin. d. Tub. Bd. 32. — Kaufmann, Beitr. z. Klin. d. Tub. 1912. — Kirchberg, Zeitschr. f. Physik u. diätet. Therap. 1916. — Konjetzny, Grenzgebiete Bd. 30. — Königer, M. M. W. 28. April 1914, 6. Mai 1913, 9. Mai 1911. — Koster, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 73. — Krause, Berliner klin. W. 30. Dezemb. 1918. — Krehl, Handbuch d. allgem. Pathol. Leipzig 1912. — Ders., Pathol. Physiologie. Leipzig 1918. — Kretzer, M. M. W. 11. Juni 1918. — Krez, M. M. W. 20. April 1915. — Krusinger, M. M. W. 7. April 1908. — Kuhn, Beitr. z. Klin. d. Tub. Bd. 27. — Küchenhoff, Beitr. z. Klin. d. Tub. Bd. 29. — Külbs, Grenzgeb. Bd. 25. — Kyritz, Beitr. z. Klin. d. Tub. Bd. 10. — Leiner, Wiener klin. W. Nr. 8, 1918. — Marchand, Virchow's Arch. Bd. 145. — Mathias, Berliner klin. W. 17. Januar 1921. — Melkirch, M. M. W. 10. Juni 1913. — Merkel, Anatomie. Braunschweig 1899. — Mohr, M. M. W. 25. Juli 1911. — Mohr-Stähelin, Handb. d. inn. Med. 1914. — Morawitz, Handb. Abderhalden V, 1, S. 253. — Ders., Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 94. — Morgagni, Ep. V, Nr. 19. — Much, Biochem. Zeitschr. Bd. 14. — Muscatello, M. M. W. 1900. — Nägeli, Zeitschr. f. d. gesamte experim. Med. Bd. 1. — Neugarten, Ärtzl. Sachverständigenzeitung 1921, Nr. 2. — Neumann, Beitr. z. Klin. d. Tub. Bd. 18. — Nitsch, Beitr. z. Klin. d. Tub. Bd. 18. — Nothnagel, Pathol. u. Therap. XIV. — Oeri, Beitr. z. Klin. d. Tub. Bd. 26. — Oten, Fortschritte auf d. Gebiet d. Röntgenstrahlen Bd. 15. — Panyrek, Casopis l.c. 58, 1919, Nr. 5. — Paulitschek, M. M. W. 5. März 1912. — Perls, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 16. — Perthes, Württ. med. Korrespondenzbl. 1919, Nr. 9 u. 10. — Pfender, M. M. W. 9. Juni 1914. — Piery, Presse medicale 1916, Nr. 71. — Plaschke, M. M. W. 28. Januar 1913. — Ponnaru, M. M. W. 18. Juni 1912. — Purjesz, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 33. — Rauber-Kopsch, Anatomie 1907. — Reiche, M. M. W. 19. Januar 1915. — Reiling, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 81. — Ribbert, Virchow's Arch. Bd. 196. — Rieder, M. M. W. 7. Dezemb. 1915. — Ritter, M. M. W. 19. Januar 1915. — Roch, Zeitschr. f. Kinderheilk. XII, 1914. — Rusca, Policlinico 1918. — Ruzkowski, Diss. Würzburg 1919. — Sahli, Zeitschr. klin. Med. Bd. 56. — Sauerbruch, Thoraxchirurgie 1920. — Schilling, Biochem. Zeitschr. Bd. 95. — Schmidt-Lütje, Diagnostik innerer Krankh. Leipzig 1910. — Schmidt, A., Beitr. z. Klin. d. Tub. Bd. 9. — Ders., M. M. W. 12. August 1913. — Schreiber, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 33. — Schroeder, Zentralbl. f. d. ges. Tuberkuloseforsch. 1919, Nr. 1. — Sittig, Biochem. Zeitschr. Bd. 21. — Sokolowsky, Beitr. z. Klin. d. Tub. Bd. 35. — Ders., Klinik d. Brustkrankh. Berlin 1906. — Ssokolow, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 75. — Steinitz, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 73. — Stemmler, M. M. W. 29. April 1913. — Sternberg, Berliner klin. W. 16. Juni 1911. — Stintzig, M. M. W. 17. März 1914. — Stirnimann, Korr.-Bl. f. Schweizer Ärzte 1919 Nr. 31. — Stövesand, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 65. — Strasser, Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therap. 1912, Bd. 16. — Stuber-Heim, Biochem. Zeitschr. Bd. 77. — Stuerz, Fortschr. auf d. Geb. d. Röntgenstrahlen Bd. 7. — Svenson, M. M. W. 10. Juni 1913. — Tiegel, Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 98. — Togawa, Biochem. Zeitschr. Bd. 109. — Tomasinelli, Riforma medica 13. Juli 1918. — Tomaszewski, Beitr. z. Klin. d. Tub. Bd. 36. — Tönissen, M. M. W. 19. Januar 1915. — Traube, Beitr. z. Pathol. u. Physiol. Bd. 3, S. 338 u. 358. — Trembour, Grenzgebiete Bd. 20, 1909. — Tuz, Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Bd. 37. — Ujihara, Biochem. Zeitschr. Bd. 61. — Ulrici, Deutsche med. W. Nr. 44, 1918. — UMBER, M. M. W. Nr. 28, 1902. — Unverricht, M. M. W. 20. April 1915. — v. d. Vel den, M. M. W. 19. Januar 1915. — Ders., Biochem. Zeitschr. Bd. 43. — Vierordt, Diagnostik inn. Krankheiten. Leipzig 1894. — Wallgren, Beitr. z. Kl. d. Tub. Bd. 39. — Walz, M. M. W. 9. Mai 1919. — Weinert, M. M. W. 16. Mai 1916. — Weiß, M. M. W. 29. Juni 1915. — Wieland, Berliner klin. W. Nr. 17, 1920. — Wiener, Biochem. Zeitschr. Bd. 41. — Ylppö, Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 17, 1918. — Zadek, Berliner klin. W. 1919. — Zahn, Biochem. Zeitschr. Bd. 58.

Aus der II. medicin. Klinik der Universität München.

Der Cardiospasmus mit Ektasie der Speiseröhre und seine Behandlung.

Von

Gottfried Boehm.

Die unbefriedigenden Resultate der Behandlung des sogenannten Cardiospasmus mit den bisher üblichen Methoden veranlaßten mich zu den im folgenden mitgeteilten Untersuchungen.

Über die Pathogenese des Leidens ist noch keine Einigkeit erzielt worden. Es wird wohl von den meisten Autoren als rein reflektorisch aufgefaßt, nur Kraus und Ridder (1) berichten bei einem ähnlichen Fall über anatomische Veränderungen des Nervus vagus. Es besteht ferner Uneinigkeit darüber, ob der Spasmus resp. der Wegfall der Öffnung der Cardia während des Ablaufs des Schlußaktes die Ursache der Dilatation der Speiseröhre (Meltzer) oder die Dilatation die Folge einer Atonie der Wand sei, die ihrerseits Schleimhautveränderungen, Reizzustände und endlich Cardiospasmus nach sich zieht (Rosenheim).

Als ich vor mehr als 10 Jahren an die Bearbeitung dieses meines Themas ging, lag nur sehr wenig Sicheres und allgemein Anerkanntes über nervöse Versorgung und Physiologie des Ösophagus und speziell der Cardia vor. Erst in neuester Zeit, nach Abschluß meiner Beobachtungen, erschienen sowohl auf neurologisch-anatomischem als auch experimentell-physiologischem Gebiet wertvolle Publikationen. Es sei hier besonders auf die Arbeiten von R. Greving und Walter Brandt (2) über die Innervation der Speiseröhre und des Magens und auf die Mitteilung über den Brechreflex von Ph. Klee (3) hingewiesen. Von einer ausführlichen Besprechung der einschlägigen Literatur muß ich absehen. Außer bei den ebengenannten Autoren ist sie erschöpfend von Kraus und Ridder (l. c.) behandelt. Mir kam es vor allem

darauf an, auf pharmakologischem Wege am Patienten über die Innervation der Cardia und den pathologisch-physiologischen Vorgang, welcher dem Cardiaspasmus zugrunde liegt, Klarheit zu bekommen. Meine Beobachtungen ergänzen zugleich unsere Kenntnisse über die Wirkung der untersuchten Stoffe auf den in Betracht kommenden Teil des Verdauungskanals beim Menschen, in welcher Richtung bis jetzt nur sehr wenig bekannt ist.

Zum Verständnis der unten mitgeteilten Versuche folgen in kurzem Auszug die Krankengeschichten der untersuchten Patienten. Die Beschreibung der Wirkung der Arzneimittel und anderer therapeutischer Maßnahmen wird für alle Fälle gemeinsam bei den verschiedenen Eingriffen erfolgen.

Fall 1. Frl. A. L. Von jeher schwacher Magen. Beginn des eigentlichen Leidens mit Schmerzen und Erbrechen. Dabei Verdacht auf Magenblutungen, seitdem Neigung zu krampfartigen Magenschmerzen. Interkurrierende Nierenentzündung, während dieser Zeit häufiges Erbrechen. Von da an unerträgliche krampfartige Schmerzen in der „Magengegend“ und so hartnäckiges Erbrechen, daß eine Gastroenterostomie angelegt wurde, die keine Besserung brachte. Erst nach der Operation stellte sich heraus, daß die erbrochenen Massen gar nicht in den Magen gelangt waren. Die daraufhin vorgenommene Röntgenuntersuchung ergab spindelförmige Dilatation der Speiseröhre und „Cardiospasmus“. Danach Sondierung mit den verschiedensten Sonden ohne Erfolg. Pat. erbrach alle Speisen mit dickem, zähem Schleim vermischt, nur flüssige Nahrung in ganz kleinen Mengen und ganz heiß genommen, gelangte in den Magen.

Die Röntgenuntersuchung ergab eine starke Dilatation der Speiseröhre, die an ihrem unteren Ende geringe Peristaltik erkennen ließ. Dem sog. Erbrechen gingen, wie durch Beobachtung am Fluoreszenzschirm festgestellt wurde, Kontraktionen eines größeren Abschnittes des Ösophagusschlauches voraus, wodurch ein Teil des Kontrastbreis in den Mund befördert wurde. Im übrigen keine Erkrankung der inneren Organe, hochgradige Abmagerung, keine Anzeichen psychischer Störungen.

Fall 2. Herr W. E. 3 Jahre vor Eintritt in die Beobachtung ganz plötzlich sehr heftige Schmerzen in der Höhe der Mitte des Sternums. Nach einem Schluck Wasser verging der Schmerz. Wiederholung dieser Schmerzanfälle in der Folgezeit öfters, einige Male auch mehr in der Höhe des unteren Sternalendes lokalisiert. Keine Schluckbeschwerden. Jedesmal nach Nahrungsaufnahme verschwand der Schmerz. Wenn nichts genommen wurde, dauerte der Schmerz etwa 15—20 Minuten an. Die Anfälle traten meist bei Ermüdung oder Überarbeitung ein. Tageszeit ohne Einfluß. Ein Jahr später klagte der Pat. zum erstenmal über Schluckbeschwerden. Er hatte das Gefühl, als ob der Bissen in der Höhe der Brustbeinmitte stecken blieb. Seit dem Auftreten der Schluckbeschwerden nahmen die Schmerzanfälle ab. Sehr bald danach stellte sich Erbrechen ein. Die Speisen kamen oft während

des Essens wieder herauf. Am schwersten passierte das Brot, Getränke gelangten ohne Schwierigkeit in den Magen. Pat. war während der ersten russischen Revolution in Petersburg, hatte dadurch große Aufregungen. Das Leiden verschlimmerte sich in dieser Zeit sehr erheblich. Gewichtsabnahme von 83 kg auf 63 kg.

Die Röntgenuntersuchung ergab: Ösophagus im ganzen erweitert, keine Antiperistaltik zu sehen. Der Ösophagus entleert sich nur langsam in den Magen. Am unteren Ende der Speiseröhre ist deutliche normal gerichtete Peristaltik zu erkennen. Neben diesen fortlaufenden Wellen am unteren Drittel des Ösophagus sind an verschiedenen Stellen stehende Kontraktionen zu erkennen. Den Würgebewegungen des Pat. geht regelmäßig eine Kontraktion der Speiseröhre voraus, bei der sich das Schattenbild wesentlich verschmälert. Bei diesen Kontraktionen und Würgebewegungen niemals Öffnung der Cardia. Im übrigen keine Erkrankung der inneren Organe. Pat. ist psychisch stark beeinflussbar. Zeichen für abnorme Reizbarkeit des vegetativen Nervensystems sind jedoch nicht vorhanden.

Fall 3. R. O. Lehrmädchen. Beginn der Beschwerden im 12. Lebensjahre. Pat. hatte kurz vorher einen Schlag gegen die Brust bekommen. Bei voller Gesundheit trat hinter der Mitte des Brustbeins sofort beim Essen ein Druckgefühl auf. Es war gleichgültig, ob flüssige oder feste Nahrung genommen wurde. Kurz danach wurden die Speisen unverändert und ohne sauren Geschmack wieder erbrochen. In der ersten Zeit konnte die Pat. das Erbrechen dadurch verhindern, daß sie bei Beginn der Schmerzen schnell Wasser nachtrank. Bei Genuß von etwa einem viertel Liter Flüssigkeit ließen dann die Beschwerden gewöhnlich nach und sie spürte, wie der Inhalt der Speiseröhre sich in den Magen entleerte. Infolge ihres Leidens blieb sie seit dem 12. Jahre in der Entwicklung stark zurück und war infolge der Ernährungsstörung von da ab stets sehr mager.

Die Untersuchung ergab eine spindelförmige Dilatation der Speiseröhre. Am unteren Ende des Wismutschattens sehr lebhaft, teils normale, teils rückläufige Peristaltik. Der Ösophagus ist infolge Erschlaffung seiner Längsmuskulatur länger als normal und dadurch besonders in seinem unteren Abschnitt bogenförmig gekrümmt. Neben den genannten peristaltischen Wellen sind regelmäßig nicht sehr tiefe stehende Einkerbungen zu erkennen. Bei starker Füllung der Speiseröhre tritt relativ häufig Kontraktion eines längeren Abschnitts der Speiseröhre ein, wodurch die Breimassen nach oben geschleudert und zum Teil durch den Mund wieder entleert werden. Mitunter entleert sich in ganz feinem Streifen eine geringe Menge von Kontrastbrei in den Magen. Es wurden wiederholt noch 3—5 Stunden nach der Nahrungsaufnahme Bariumreste im Ösophagus gefunden.

Bei der Patientin ist ferner ausgesprochener Infantilismus zu konstatieren. Dabei ist sie aber von ungewöhnlicher Intelligenz, ihr Verhalten läßt keine hysterischen Züge erkennen. An den übrigen Organen wurde kein abnormer Befund erhoben.

Fall 4. I. K. Landwirt, 41 Jahre. Beginn der Beschwerden im Feld. 8 Tage vor dem Ausrücken spürte Pat. zum erstenmal krampf-

hafte Schmerzen in der Gegend des unteren Brustbeins. Diese waren so heftig, daß er sich krümmen mußte. Er erbrach dabei saure Massen mit viel Schleim. Kurz vor Auftreten seiner Beschwerden hatte Pat. bei starker Erhitzung sehr kaltes Wasser getrunken. Die Krämpfe kamen nach dem ersten Anfall etwa alle 2 Tage wieder, aber niemals so stark wie das erste Mal. Außerdem merkte er, daß vor allem Flüssigkeiten nicht mehr so gut durch die Speiseröhre passierten. Wenn er feste Speisen zu sich nahm, blieben diese zwar auch liegen, er brachte sie aber dadurch in den Magen, daß er kaltes Wasser nachtrank. Ein Teil des Wassers kam wieder herauf, die festen Nahrungsmittel traten in den Magen über. Er hatte von dem Eintritt der Speisen in den Magen eine sichere Empfindung. Das Druckgefühl, das allmählich den krampfhaften Schmerzen im Beginn der Erkrankung gewichen war, verschwand dann vollständig. Im späteren Verlauf expektorierte Pat. fast den ganzen Tag einen weißen zähen Schleim. Auf Kognak ließen die Krämpfe und der Druck gewöhnlich nach. Sondierungen mit dem Magenschlauch waren angeblich nie von Erfolg. Wenn Gewalt angewendet wurde, traten heftige Krämpfe und Blutungen auf. Nur einmal gelang es, durch längeres Liegenlassen einer Quecksilbersonde, den Widerstand der Cardia zu überwinden.

Pat. ist angeblich nie nervös gewesen, hat auch im Gefecht seine Ruhe nie verloren, größere Alterationen während der Kämpfe hat er nicht durchgemacht. Er ist im Verlauf der Erkrankung von 158 auf 132 Pfund abgemagert, führt aber diese Abmagerung zum größten Teil auf die Anstrengung im Dienst zurück.

Die Röntgendurchleuchtung ergab eine spindelförmige Erweiterung der Speiseröhre. Besonders an der linken Grenze des Schattens waren sehr lebhaft Bewegungen, z. T. stehende Einkerbungen, z. T. ziemlich tiefe antiperistaltische Wellen zu sehen. Hier und da kontrahierte sich der Ösophagus im ganzen, wobei er schmaler wurde und eine ziemliche Masse des Breies in den Mund zurückstieg. Bei diesen dem Würgen ähnlichen Bewegungen änderte sich in der Gegend der Cardia so gut wie nichts. Vor allem trat dabei nichts in den Magen über. Nach 6 Stunden war der Ösophagus noch bis handbreit über der Cardia gefüllt.

Während einer bei gefülltem Ösophagus vorgenommenen Spülung trat die erste Spülflüssigkeit sofort in den Magen über. Bei der neuen Füllung des Trichters fühlte der Pat. von neuem den Krampf einsetzen. Es traten im Anschluß daran die dem Würgen ähnlichen Bewegungen auf. Der Druck, der dabei im Ösophagus entstand, war so stark, daß die Spülflüssigkeit in hohem Bogen aus dem Magenschlauch herausgeschleudert wurde.

Pat. macht einen robusten, gesunden Eindruck. Die inneren Organe sind im übrigen ohne pathologische Veränderung, irgendwelche nervösen Symptome sind nicht nachweisbar.

Fall 5. Herr A. W., Kaufmann, 32 Jahre. Vor 14 Jahren bemerkte Pat., daß er nach saueren Speisen Erbrechen bekam. Damals hatte er das Gefühl, als blieben die Speisen in der Speiseröhre stecken. Die Beschwerden sind im Verlauf der Jahre nie vollständig verschwunden. Nur während kurzer Pausen war er angeblich frei davon. Pat. kam

ins Krankenhaus, weil er jeden Morgen und jeden Abend ca. eine Stunde nach dem Essen erbrechen mußte. Die Speisen werden in unverändertem Zustande wieder entleert. Bei psychischen Erregungen tritt auch untertags Erbrechen ein. Pat. hat das Gefühl des Druckes auf der Brust. Durch Klopfen auf die Brust glaubt er, die Speisen mitunter in den Magen bringen zu können.

Röntgendurchleuchtung: Beim Essen bleibt der Ösophagus vollständig gefüllt. Eine feine streifige Fortsetzung des Schattens durch die Cardia in den Magen ist während der ganzen Beobachtungszeit zu erkennen. Beim ersten Schluck dringen einige Kontrastballen in den Magen vor, dann sistiert die Entleerung des Ösophagus vollständig. An dem Ösophagusschatten sind keine deutlichen peristaltischen Wellen zu erkennen, dagegen geht dem Erbrechen regelmäßig eine stürmische Kontraktion eines größeren Ösophagusabschnittes voraus. Mitunter treten ähnliche Kontraktionen in geringerer Ausdehnung auf, bei denen keine Speisen in den Mund gelangen. Der Pat. empfindet diese Bewegungen nicht. Bei einer späteren Untersuchung waren deutlich sowohl normal gerichtete als rückläufige Bewegungen im Ösophagus zu sehen.

Pat. ist hoch aufgeschossen und abgemagert. Die inneren Organe sind ohne weiteren pathologischen Befund. Pat. ist psychisch ausgesprochen minderwertig. Stamm aus guter Familie und ist infolge zahlreicher Delikte in ungünstige äußere Lebensbedingungen gekommen. Pat. ist in hohem Grade psychisch beeinflussbar. Seine anamnestischen Angaben sind nur mit Vorsicht zu verwerten, da er sich verschiedentlich widersprochen hat.

Fall 6. Frä. B. W., 39 Jahre. Beginn der Beschwerden im 18. Lebensjahre mit Druck auf der Brust und Erbrechen. Patientin sei damals sehr bleichsüchtig gewesen und habe immer mit dem Magen zu tun gehabt. Beim Essen Druck auf der Brust und ein Gefühl, als wenn jeder Bissen in der Speiseröhre stecken bliebe. Meistens gleich nach den Mahlzeiten heftige Magenschmerzen und häufig Erbrechen. Allmählich Auftreten von Atembeschwerden bei anstrengender Arbeit oder beim Treppensteigen. 5 Jahre nach Beginn der Erkrankung Erbrechen von etwa 2 Eßlöffel einer dicklichen gelben Eitermasse, ohne daß besondere Schmerzen dadurch hervorgerufen worden wären. Sie lebte dann ein ganzes Jahr nur von Milch und Brei ohne Besserung der Beschwerden. Die Beschwerden waren während der Zeit der Periode besonders heftig. Im Laufe der letzten Jahre Steigerung der Atembeschwerden. Ernährungszustand nicht wesentlich reduziert; die inneren Organe sonst ohne pathologischen Befund. Die Pat. ist psychisch etwas labil.

Die Röntgendurchleuchtung ergibt nach Entleerung des Ösophagus und nach Genuß einer Bariumsulfatmahlzeit eine hochgradige Dilatation und Verlängerung der Speiseröhre. Diese reicht etwa 3—4 querfingerbreit nach rechts über den Mediastinalschatten und beschreibt über der rechten Zwerchfellkuppe einen Bogen, so daß das untere Drittel des Ösophagus horizontal zur Cardia herüberzieht. Peristaltische Bewegungen sind nur in geringem Maße im untersten Abschnitte des Ösophagus zu erkennen. Kontraktionen größerer Abschnitte des Ösophagus wurden

nicht beobachtet, das Erbrechen war allem Anschein nach stets nur durch Überfüllung der dilatierten Speiseröhre bedingt.

Im folgenden soll zunächst die Wirkung einer Reihe von Arzneimitteln bei den 6 Patienten in Beispielen mitgeteilt werden. Die Wirkung der Mittel wurde, wenn irgend möglich, direkt vor dem Röntgenschirm nach Füllung der Speiseröhre mit Kontrastbrei beobachtet, die meisten Versuche wurden öfters wiederholt.

In der ersten Gruppe von Medikamenten versuchte ich, wie im pharmakologischen Experiment, Klarheit darüber zu erhalten, wie Reizung und Lähmung des Vagus einerseits, Reizung des Sympathicus andererseits auf den Kontraktionszustand der Cardia wirkt.

I. Atropin.

Fast alle Patienten berichten in der Anamnese, daß bei ihnen Atropin und Belladonna als Heilmittel versucht worden seien. Nur Fall 5 glaubte, von diesem Medikament eine vorübergehende Besserung bemerkt zu haben. Alle anderen Pat. konnten nach ihren anamnestischen Angaben, wenn auch keinen ungünstigen, so doch sicher keinen günstigen Einfluß des Mittels feststellen.

Meine eigenen Beobachtungen mit Atropin resp. Belladonna-präparaten ließen bei keinem der untersuchten Patienten einen günstigen Einfluß des Atropins auf die funktionelle Cardia stenose erkennen.

Fall 5 bekommt 10 Uhr 8 ohne Vorbehandlung Kontrastbrei, nach einigen Sekunden tritt eine größere Portion Bariumbrei in den Magen über. Sehr lebhaft Bewegungen des unteren Ösophagusdrittels; 10 Uhr 12 Injektion von 1 mg Atropin. Im Anschluß an die Injektion zunächst keine wesentliche Änderung. Der Patient hat häufig Aufstoßen und das Gefühl, als würde seine Speiseröhre zusammengedrückt. Eine halbe Stunde nach der Injektion starke Erweiterung der Pupillen, lästiges Gefühl von Trockenheit im Mund und Rachen. Auch auf der Höhe der Atropinwirkung keine Änderung des Befundes in bezug auf Peristaltik des Ösophagus und Durchlässigkeit der Cardia.

Einige Tage danach, nachdem keinerlei Medikamente seit der Injektion verabreicht worden waren, Wiederholung der Röntgendurchleuchtung ohne jede medikamentöse Beeinflussung. Die Entleerung der Speiseröhre ist eine Stunde früher beendet als bei der Atropindarreichung.

Bei Fall 3 wurde die Atropininjektion vorgenommen, nachdem

die Pat. einige Tage vorher 3 mal täglich je 2 mg Eumydrin erhalten hatte. Der Ablauf der Ösophagusentleerung unterschied sich nicht von dem bei der Kontrolluntersuchung ohne Atropinbehandlung.

II. Pilocarpin.

Fall 3 bekam 2 Tage lang eine halbe Stunde vor jeder Mahlzeit 10 Tropfen einer 0,1 % igen Pilocarpinlösung. Subjektiv war keine Änderung zu konstatieren. Es trat keine Schweißsekretion und kein Speichelfluß auf. Pat. bekam am 3. Tage nach Verabreichung der genannten Dosis den Kontrastbrei zu essen. Der Ösophagus ist im ganzen verkürzt, sein Verlauf ist infolgedessen ein gestreckterer. Die Peristaltik des Ösophagus ist gesteigert. 20 Minuten nach Beginn der Nahrungsaufnahme verläuft ein ganz feiner, etwa stricknadeldicker Streifen vom Ösophagus zum Magen. Größere Mengen treten nicht in den Magen über. 1 Stunde nach Beginn des Versuches ist der Befund am Ösophagus unverändert.

2 Tage darnach Füllung des Ösophagus ohne vorherige Medikation. Der Ösophagus hängt als schlaffer Sack, die Wirbelsäule auch in Fechterstellung noch nach rechts überragend, fast ohne Bewegung in großem Bogen herunter. Injektion von 0,01 g Pilocarpin subkutan.

2 Minuten später Gefühl von heißem Kopf, keine Veränderung am Ösophagus.

Nach 5 Minuten starker Speichelfluß, Schmerzen auf der Brust, die bis zur Wirbelsäule ausstrahlen, großes Müdigkeitsgefühl, so daß sich die Pat. legen muß. Gleichzeitig fängt die Schweißsekretion an.

Nach kurzer Pause weitere Durchleuchtung. Der Ösophagus ist im Längs- und Querdurchmesser reduziert und zeigt sehr heftige Peristaltik. Das untere Ende des Ösophagus ist etwa um 4 Querfinger gegen vorher gehoben. Durch die Cardia verläuft ein feiner Streifen von Kontrastmittel nach dem Magen. 10 Minuten später dasselbe Bild, auch $\frac{3}{4}$ Stunden nach der Injektion keine Änderung. Die Allgemeinwirkung klingt ab.

Bei Fall 6 wurden dieselben Beobachtungen gemacht, nur noch in sehr viel stärkerem Grade. Wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, ist bei dieser Patientin die Ektasie der Speiseröhre eine ganz ungewöhnlich starke. Die am Röntgenshirm sichtbaren Bewegungen der Speiseröhre waren ohne Vorbehandlung sehr gering, und es erschien anfangs die Annahme berechtigt, daß die

Kontraktilität des Ösophagusschlauches durch die enorme und langdauernde Dilatation in hohem Maße gelitten habe. Auf Injektion von 0,01 g Pilocarpin subkutan trat jedoch eine so intensive Kontraktion des Ösophagus auf, daß sein Schatten, der fast das halbe rechte Lungenfeld im Röntgenbild verdeckt hatte, unter den Augen des Beobachters schmaler wurde und das Röntgenbild des Mediastinums sich auf der Höhe der Wirkung bei dorsoventraler Durchleuchtung nicht mehr von einem normalen unterschied. Diese hochgradige Verkürzung und Verschmälerung der Speiseröhre hatte jedoch keine Entleerung nach dem Magen zur Folge, sondern es entleerte sich der Ösophagus ohne nennenswerte Brechbewegungen in großen Güssen per os.

Das Pilocarpin hat also nach meinen Beobachtungen einen sehr starken Einfluß auf die peristaltischen Bewegungen und den Tonus der Längs- und Ringmuskulatur des Ösophagus. Ferner spricht der Umstand, daß selbst ein hochgradig ektatischer Ösophagus sich unter dem Einfluß des Pilocarpins noch auf ein normales Lumen kontrahieren kann, gegen die von mehreren Autoren vertretene Annahme, daß die Verminderung der Kontraktilität der Wandung infolge einer Muskelatrophie die primäre Ursache der Speiseröhrenektasie sei.

III. Adrenalin.

Um den Einfluß des sympathischen Nervensystems auf die Speiseröhre und speziell auf die Cardia festzustellen, verabreichte ich auf Grund der zurzeit über das Wesen und den Ort der Wirkung dieses Stoffes ziemlich allgemein adoptierten Annahmen bei allen außer dem ersten Fall Adrenalin subkutan. Die Versuche ergaben regelmäßig folgendes Bild: nach vollständiger Füllung des Ösophagus wurde 0,5 bis 1 ccm der 1‰igen Adrenalin- oder Suprareninlösung subkutan injiziert. Gleichzeitig mit dem Einsetzen der Allgemeinerscheinungen (Herzklopfen, harter Puls, leichte Übelkeit) entleerte sich der Ösophagus gewöhnlich in breitem Strom fast vollständig in den Magen. Nur geringe Reste blieben kurz oberhalb der Cardia liegen. Die Entleerung des Ösophagus mit Hilfe dieses Verfahrens gelang bei fast allen Versuchen mit der Sicherheit eines Vorlesungsexperimentes, nur bei Fall 4 geschah die Entleerung, die bei früheren Versuchen immer in der geschilderten Weise stattgefunden hatte, im späteren Verlauf der Beobachtung nicht mehr so prompt. Und bei Fall 6 zeigte sich bei Eintritt der Wirkung nur eine schmale

Verbindung vom Ösophagus zum Magen, aber auch hier deutliche Entleerung des Ösophagus.

Nach Ablauf der schnell abklingenden Allgemeinerscheinungen gelang es jedoch niemals nachgeessene Kontrastbreimassen schneller in den Magen zu befördern als ohne Vorbehandlung. Die Öffnung der Cardia auf die Adrenalindarreichung ist also nur von sehr kurzer Dauer.

IV. Combination von Adrenalin mit Pituitrin.

Nach Abramow soll Pituitrin den Gehalt der Körpergewebe an Adrenalin steigern. In der Hoffnung mit dieser Kombination die Adrenalinwirkung auf die Cardia zu verlängern, verabreichte ich zunächst bei Fall 3 eine Kombination von Adrenalin und Hypophysin im Verhältnis von 1:4. Der Erfolg der Injektion war wohl etwas besser als der der Adrenalininjektion aber auch nicht von längerer Dauer. Ein weiterer Versuch wurde mit dem als „Asthmolysin“ im Handel befindlichen Präparat (eine Mischung von 0,0008 Suprarenin und 0,0004 Hypophysin) 3 Tage später bei derselben Patientin angestellt. Das Verhalten des Ösophagus vor der Injektion war wie wiederholt geschildert. Sehr kurze Zeit nach der Injektion Eintritt der Allgemeinerscheinungen und sehr prompte Entleerung des Ösophagus nach dem Magen. Die Entleerung geschah kontinuierlich, nahm bei jeder Inspiration etwas zu und dauerte bis zur vollständigen Entleerung des Ösophagus an. Die Allgemeinerscheinungen waren viel heftiger als nach Adrenalininjektion. Die Pat. fühlte starke Übelkeit, Brechneigung, Zittern in den Extremitäten und klagte über Schmerzen auf der Brust. Gleichzeitig war Bigeminie am Herzen festzustellen. Die Allgemeinerscheinungen klangen auch hier nach wenigen Minuten ab, der Pulsus bigeminus war nach 10 Minuten verschwunden. Die Cardia verhielt sich nach dem Abklingen der Allgemeinerscheinungen wie vor der Behandlung. Eine längere Wirkung des Adrenalins bei Kombination mit Hypophysenextrakt konnte demnach nicht festgestellt werden.

V. Beta-Tetrahydronaphthylamin.

Da durch die Adrenalinversuche auf pharmakologischem Wege festgestellt war, daß durch eine Reizung des Sympathicus die Öffnung der Cardia erzielt werden kann, versuchte ich, durch eine dauernde Steigerung des Sympathicus-Tonus das Krankheitsbild zu beeinflussen. Diese Tonussteigerung sollte durch Beta-Tetrahydronaphthylamin das, wie zurzeit angenommen wird, den Sympathicus zentral er-

regen soll, erzielt werden. Fall 3 erhielt, nachdem das Verhalten des Ösophagus ohne vorherige Medikation kontrolliert und unverändert befunden war, mehrere Tage hindurch 0,00025 g des genannten Mittels. Die Pat. bekam daraufhin wohl Übelkeit, Schwindel und ähnliche Allgemeinzustände, wie sie sie von den Adrenalininjektionen kannte, es trat jedoch keine Wirkung auf die Herzfrequenz auf. Ein Einfluß auf die Schnelligkeit der Passage der Nahrung durch die Cardia wurde von der Pat. nicht empfunden. In der Folgezeit wurde die Dosis gesteigert bis auf 3 mal täglich 0,03 g des Präparates. Das Allgemeinbefinden der Pat. war derartig, daß sie vorzog, zu Bett zu bleiben, sie war sehr blaß und klagte dauernd über Übelkeit. Ein Einfluß auf die Körpertemperatur konnte nicht festgestellt werden. Der Blutdruck blieb ebenfalls unverändert. Die Beschwerden von seiten des Ösophagus besserten sich in keiner Weise. Bei der röntgenologischen Untersuchung konnte ebenfalls nicht der geringste Einfluß festgestellt werden. Es wurde daher von einer weiteren Verabreichung des Mittels Abstand genommen.

Die guten Erfolge mit

VI. Papaverin

bei der Behandlung des Pylorospasmus ließen die Hoffnung berechtigt erscheinen, mit diesem Mittel auch den „Cardiospasmus“ günstig beeinflussen zu können. Es wird angenommen, daß das Papaverin seinen Angriffspunkt an der glatten Muskulatur selbst hat. Bei Fall 1, 2 und 3 wurden Versuche mit 0,06 g Papaverinum hydrochloricum pro dosi subkutan und per os verabreicht vorgenommen. Die Resultate waren vollständig negativ.

Das den Opiaten nahestehende Alkaloid aus dem Schöllkraut

VII. Chelidonin,

welches nach Hanzlik ebenfalls seinen Angriffspunkt an der glatten Muskulatur selbst hat, wurde bei Fall 3 in Dosen von 0,2 g subkutan appliziert. Die Wirkung auf den mit Kontrastbrei gefüllten Ösophagus wurde vor dem Röntgensschirm beobachtet. Die Ösophagusperistaltik wurde durch Chelidonin fast vollständig aufgehoben. Eine Stunde nach der Injektion des Mittels war die Ösophagusfüllung unverändert, der Kontraktionszustand der Cardia blieb demnach unbeeinflusst. Die Pat. hatte auch keine subjektive Erleichterung durch das Mittel.

VIII. Nitrite.

Nitrite haben eine gefäßerweiternde Wirkung. Der Angriffspunkt dieser Stoffe ist sowohl zentral als auch peripher anzunehmen. In der Hoffnung daß die glatte Muskulatur der Cardia ähnlich durch Nitrite beeinflußt werden könnte wie die Gefäßmuskulatur machte ich bei Fall 3 einige Versuche mit Amylnitrit, Natrium nitrosum und Nitroglycerin. In einem Fall wurde während der Einatmung von Amylnitrit eine geringe Entleerung der Speiseröhre in den Magen beobachtet. Das Verhalten unterschied sich jedoch nicht von spontanen Entleerungen, wie sie auch mitunter ohne jeden therapeutischen Einfluß eintraten. Die übrigen Nitrite blieben völlig wirkungslos auf die Cardiastenose.

IX. Apomorphin.

Von der Erwägung ausgehend, daß der Brechakt durch eine weite Öffnung der Cardia eingeleitet wird, versuchte ich, durch kleine Dosen Apomorphin, die noch kein Erbrechen zur Folge haben, den Tonus der Cardia zu vermindern. Fall 3 bekam dreimal täglich vor jeder Mahlzeit 1 ccm einer 0,3 % igen Lösung von Apomorphin subkutan. Die Pat. gab an, unter der Apomorphinbehandlung besser essen zu können wie früher und nahm in 20 tägiger Apomorphintherapie von 26,8 auf 27,8 Kilo zu. Danach wurde eine Röntgendurchleuchtung vorgenommen. Die Peristaltik des Ösophagus war erheblich geringer wie vor der Behandlung, das Verhalten der Cardia jedoch unverändert. Da sich der Ösophagus spontan nicht entleerte, wurden 3mg Apomorphin subkutan gegeben. Kurz danach ziemlich starke Übelkeit und Brechneigung. Pat. würgte geringe Mengen des Kontrastbreis heraus. Der Durchleuchtungsbefund nach dem Erbrechen ergab einen leeren oberen Ösophagus, die Füllung oberhalb der Cardia blieb jedoch unverändert und es war kein Inhalt im Magen nachweisbar.

X. Reizkost.

Eine häufige Beobachtung im Beginn der Erkrankung an funktioneller Cardiastenose ist die, daß gröbere Nahrungsmittel, von denen man einen erheblichen mechanischen Reiz auf die Schleimhaut der Speiseröhre annehmen muß, besser passieren als breiige und flüssige Nahrungsmittel. Diese Beobachtung legt den Gedanken nahe, daß durch die mechanische Reizung der Schleimhaut oberhalb der Cardia ihre Öffnung eingeleitet werden kann. Da bei dem weiten Lumen der dilatierten Speiseröhre im späteren Stadium der Erkran-

kung diese mechanische Reizung wohl nicht so leicht eintritt, suchte ich den mechanischen Reiz durch einen chemischen zu ersetzen.

Fall 3 erhält etwas geschabtes rohes Rindfleisch mit einem Eigelb und ziemlich viel Paprika. Der Nahrung wird etwas Wismuth beigemischt. Beim Essen passiert nur wenig durch die Stenose. Nach einiger Zeit langsame streifenförmige Entleerung nach dem Magen. Eine halbe Stunde nach Beginn der Nahrungsaufnahme ist etwa ein Drittel des Ösophagusinhaltes in den Magen übergetreten, von da ab keine nennenswerte Entleerung mehr. Nach eineinhalb Stunden bemerkt Pat. geringen Druck in der Cardiagegend, der kurz darauf plötzlich nachläßt. Die Durchleuchtung ergibt, daß alles in den Magen übergetreten ist. Eine nennenswerte Verbesserung der Passage ist also auch bei dieser Methode nicht zu verzeichnen. Ich habe von weiteren Versuchen mit einer derartigen Reizmittelkost Abstand genommen, da die bestehende Ösophagitis dadurch jedenfalls ungünstig beeinflußt worden wäre. Ein Versuch, die Passage durch Kognakverabreichung zu beschleunigen, wie es Fall 4 in der Anamnese angegeben hatte, verlief bei dieser Patientin ebenfalls ohne nennenswerte Verbesserung der Ösophagusentleerung.

XI. Magendehnung.

Um zu entscheiden, ob die Füllung des Magens einen Einfluß auf den Tonus der Cardia ausübt, wird der Magen bei Fall 3 durch die Sonde maximal mit Nahrung gefüllt. Kurz nach Füllung des Magens und Entfernung der Sonde schluckt die Patientin wie gewöhnlich Kontrastbrei. Etwa die Hälfte des Verschluckten tritt sofort durch die Cardia in den Magen, der Rest ist nach einer halben Stunde aus dem Ösophagus verschwunden.

Zur Kontrolle wird an einem anderen Tage die Sonde in den Magen eingeführt, der Magen jedoch nicht gefüllt und kurz danach Kontrastbrei gereicht. Dieser tritt ebenfalls zum großen Teil in den Magen über, der im Ösophagus verbliebene Rest ist dort jedoch über eine Stunde nachweisbar. Es kann demnach angenommen werden, daß bei gefülltem Magen die Cardia sich beim Schluckakt leichter öffnet als in nüchternem Zustande.

XII. Hypnotische Behandlung der funktionellen Cardia stenose.

Ebenso wie die funktionelle Cardia stenose im Anschluß an ein psychisches Trauma entstehen kann, wird auch von verschiedenen Seiten berichtet, daß unter psychischem Einfluß, z. B. der Suggestion,

die bereits vorhandene Cardiastenose gebessert werden kann. Auch ich machte bei Fall 2, einem sehr intelligenten aber psychisch labilen Gelehrten, die Beobachtung, daß unter Umständen die suggestive Wirkung einer eingehenden und beruhigenden Besprechung mit dem Arzt den Zustand wesentlich beeinflussen und für längere Dauer bessern konnte.

An diese Erfahrung anknüpfend, versuchten es auf meine Bitte Herr Dr. von Stauffenberg und nach dessen Tode Herr Dr. Naef und Fräulein Dr. Heß, bei Fall 3 und Fall 5 den Krankheitszustand mit Hilfe der Hypnose zu beseitigen. In beiden Fällen war der Einfluß unverkennbar. Bei Fall 5 wurde die Wirkung der Hypnose im Schlaf mit Hilfe der Röntgendurchleuchtung kontrolliert. Bei den ersten Sitzungen war die Wirkung noch keine befriedigende. Nachdem jedoch die hypnotische Behandlung mehrere Wochen konsequent durchgeführt worden war, entleerte sich der Speisebrei in breitem Strom während des Essens durch die Cardia in den Magen. Die Entleerung der Speiseröhre war wenige Minuten nach Beendigung der Mahlzeit vollendet.

Durch die Aufregung einer für den Patienten sehr peinlichen Gerichtsverhandlung wurde ein Rückfall erzeugt, der jedoch mit Hilfe weiterer hypnotischer Sitzungen bald überwunden war. Am Schluß der Behandlung konnte am Röntgensschirm festgestellt werden, daß auch außerhalb des hypnotischen Schlafes die Speiseröhre sich prompt entleerte. Auf die Dilatation der Speiseröhre hatte die Hypnose keinen merklichen Einfluß. Wir haben den Patienten leider aus den Augen verloren. Bei Fall 3 mußte die hypnotische Behandlung aus äußeren Gründen aufgegeben werden, obwohl am Anfang eine vielversprechende Besserung des Zustandes zu konstatieren war.

Zusammenfassung:

1. Der Einfluß des N. vagus auf den Tonus der Cardiamuskulatur ist nicht bestimmend für das Zustandekommen des besprochenen Krankheitsbildes. Weder Vermehrung noch Verminderung des Vagustonus auf medikamentösem Wege ist imstande, den Zustand der funktionellen Cardiastenose zu beeinflussen.

2. Sympathicusreizung durch Adrenalininjektion hat eine Öffnung des Cardiaringes zur Folge. Reizung des Sympathicus auf anderem Wege hat nicht denselben Erfolg.

Als Nebenfund konnte bei diesen Versuchen festgestellt werden, daß zwischen der Sympathicusreizung durch Adrenalin und der durch

Beta-Tetrahydronaphthylamin, auch abgesehen von der Wirkung auf die Cardia, Unterschiede zu beachten sind.

Nach Elliot wird die Nebenniere durch Splanchnicusreizung zur gesteigerten Abgabe von Adrenalin angeregt. Das Beta-Tetrahydronaphthylamin ist nach unseren Beobachtungen auch in hohen Dosen nicht imstande, diesen Effekt zu erzielen, wie wohl aus dem Fehlen der Blutdrucksteigerung auf der Höhe der Wirkung des Beta-Tetrahydronaphthylamins geschlossen werden darf. Daraus würde sich, vorausgesetzt, daß die Prämissen hinsichtlich der Beta-Tetrahydronaphthylaminwirkung zutreffen, der Schluß ergeben, daß die zentrale Sympathicus-erregung keine Vermehrung des Splanchnicustonus beim Menschen bewirkt. Es bleibt die Aufgabe weiterer Experimente, diese Fragen aufzuklären.

3. Eine Herabsetzung des Muskeltonus durch Medikamente, die ihren Angriffspunkt an der glatten Muskulatur selbst haben sollen, war in allen Fällen erfolglos. Aus dieser Tatsache, daß keines der Mittel — die sonst imstande sind, Spasmen der glatten Muskulatur zu beseitigen — den sog. Cardiospasmus zu lösen vermag, darf wohl der Schluß gezogen werden, daß die funktionelle Cardiastenose nicht auf einem echten Spasmus der Cardiamuskulatur, sondern auf einer Störung des Öffnungsreflexes der in der Ruhe stets geschlossenen Cardia beruht. Die Schmerzen, die besonders im Beginn der Erkrankung hinter dem Sternum empfunden werden und die ja wohl in erster Linie zur Annahme eines echten Spasmus geführt haben, entstehen aller Wahrscheinlichkeit nach nicht an der Cardia, sondern sie dürften durch die heftigen krampfhaften Bewegungen des Ösophagus oberhalb der Cardia hervorgerufen werden.

4. Die Öffnung der Cardia als Bestandteil des physiologischen Schluckaktes steht unter psychischen Einfluß. Der Beweis für diese Annahme wurde erbracht durch Beseitigung der Stenose mit Hilfe der Wachsuggestion und Hypnose.

5. Die Dilatation der Speiseröhre ist höchstwahrscheinlich nicht primär sondern eine Folge der Stenose. Immerhin ist es nicht ausgeschlossen, daß eine Erkrankung der Ösophaguswand und besonders deren nervösen Plexus oder der von von Openchowski (4) zuerst beschriebenen Ganglienhäufen die Grundlage für das Leiden bildet. Die Muskulatur des Ösophagus oberhalb der Stenose war bei allen beobachteten Fällen funktionstüchtig, was aus der Feststellung tiefer kräftiger Peristaltik auch bei hochgradiger Dilatation und der weitgehenden Verkürzung und Verengerung des Schlauches unter dem Einfluß von Pilocarpin einwandfrei hervorgeht.

6. Therapie: die Atropinbehandlung ist nach dem sub 1 Gesagten kontraindiziert, da durch sie nicht nur die Cardiaöffnung nicht begünstigt, sondern infolge Herabsetzung der Ösophagusperistaltik die Entleerung des Ösophagus eher verschlechtert wird. Die Tatsache, daß eine subkutane Adrenalininjektion imstande ist, die funktionelle Cardiastenose vorübergehend zu beseitigen, ist für therapeutische Anwendung leider nicht verwertbar, da die Adrenalinwirkung eine zu flüchtige ist. Die Adrenalininjektion kommt nur als differentialdiagnostisches Hilfsmittel zur Unterscheidung organischer und funktioneller Stenosen in Frage.

Die Dehnungsbehandlung der Stenose mit den verschiedenen Dilatationssonden setzt entweder eine Zerreißen eines Teiles des Cardiaringes und birgt somit die Gefahr der Entstehung einer Ruptur oder von Schleimhautulcerationen oder sie wirkt rein suggestiv.

Wenn es nicht gelingt, das Leiden durch Psychotherapie zu beseitigen, ist die Operation nach Sauerbruch-Stierlin (5) die Therapie der Wahl. Sie besteht darin, daß nach transpleuraler Laparotomie die Längsspaltung der Cardia mit folgender Quervernähung ausgeführt wird.

Literatur.

1. Spezielle Pathologie und Therapie. Nothnagel 1913, S. 150. — 2. Zeitschr. f. angew. Anatomie und Konstitutionslehre Bd. V, 1920. — 3. Deutsches Arch. f. klinische Medizin Bd. 128, 1919. — 4. Zentralbl. f. die medizinischen Wissenschaften 1883, S. 545. — 5. Jahreskurse f. ärztliche Fortbildung 1918, Dezemberheft
-

Aus der I. medicin. Klinik in München.
(Prof. Dr. E. von Romberg.)

Perkussionsstudien.

Von

Dr. Erwin Schlagintweit,
Assistenzarzt.

(Mit 2 Kurven.)

Durch Verwendung graphischer Methoden glaubte man in den letzten Jahren einer Analyse des Perkussionsschalles näher gekommen zu sein. Die bislang gebrauchten Verfahren hatten den Nachteil, daß in der Apparatur begründete Mängel eine einwandfreie Aufzeichnung der akustischen Erscheinungen nicht zuließen. In den neuesten Versuchen von Edens und Ewald¹⁾ kommt die Frank'sche Glimmerkapsel zur Anwendung²⁾. Sie schien besonders geeignet, da sie sehr empfindlich ist und da ihre Eigenschwingung fern von den hier in Betracht kommenden Tönen liegt. Neben diesen aufschreibenden Verfahren suchte man aus dem Tongemisch des Perkussionsschalles die einzelnen Komponenten dadurch zu isolieren, daß man ihn durch verschieden gestimmte Resonatoren abhorchte und aus deren Ansprechen auf das Vorhandensein des betreffenden Tones schloß³⁾. Bei dieser Versuchsanordnung hatte man den großen Vorteil für sich, daß man mit übersehbaren physikalischen Methoden arbeitete und daß man sich des empfindlichsten akustischen Apparates, des menschlichen Ohres bediente.

1) Edens u. Ewald, „Über den Perkussionsschall.“ Deutsches Arch. f. klin. Med. 1917, 123, 275. Eine Zusammenfassung der einschlägigen Literatur findet sich bei Edens, Lehrb. d. Auskultation und Perkussion, Springer 1920.

2) Frank u. Broemser, „Ein neues Verfahren zur Registrierung von Schallphänomenen.“ Sitzungsber. Ges. f. Morph. u. Phys. München 1912.

3) Fr. Müller, „Zur physikalischen Diagnostik.“ Verhandl. d. 28. Kongresses f. inn. Med. 1911, S. 181. — Selling, „Untersuchungen des Perkussionsschalles.“ Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907, 90, 163.

Edens und Ewald haben die groben Unterschiede des Perkussionsschalles dargestellt: Herz, Lunge, Bauch. Es schien nun außerordentlich verlockend die Glimmerkapsel auch in den Dienst feinerer Diagnostik zu stellen, mit ihr zu ermitteln, worin etwa die Dämpfung über einer erkrankten Lungenspitze ihren Grund hat und so vielleicht objektive Richtpunkte für die vergleichende Perkussion zu geben. Es war ferner zu hoffen, daß in die alte Meinungsverschiedenheit, ob Finger-Finger- oder Hammer-Plessimeter-Perkussion vorzuziehen sei, Klärung gebracht werden könne.

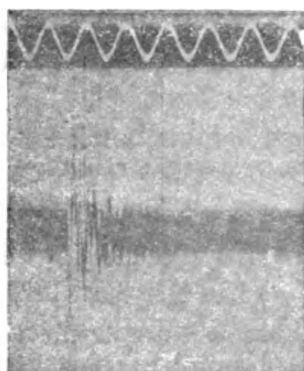
Meine Versuchsanordnung war folgende: ich perkutierte in dem breiten Sektorenausschnitt eines auf der betreffenden Körpergegend ruhenden Trichters, dessen zentrale Öffnung durch einen Schlauch mit der Frankschen Kapsel verbunden war. Eine Bogenlampe beleuchtete das Spiegelchen der Glimmermembran, der Lichtstrahl wurde von da auf den schmalen Spalt einer Kassette reflektiert, in der ein lichtempfindliches Papier abrollte. Die Ablaufgeschwindigkeit dieses Filmstreifens wählte ich zwischen 25 und 75 cm in der Sekunde, größere Geschwindigkeit verbot die damit abnehmende Lichtmenge, die der Belichtungszeit umgekehrt proportional ist. Die Zeitschreibung besorgte eine elektromagnetische Stimmgabel mit 50 Schwingungen in der Sekunde.

Schon die Wahl des Aufnahmegerätes ist nicht gleichgültig. Anfangs verwendete ich solche aus Blech verschiedenster Größe, Form und Wandstärke mit und ohne Öffnung für Nebenluft, aus Glas und aus Pappe. Ich zerbrach die Glastrichter und setzte sie durch Überkleben mit Leukoplast wieder zusammen. Immer wieder machten sich Eigenschwingungen störend bemerkbar, der Trichter resonierte und seine Schwingungen überdauerten die durch den Perkussionsschlag hervorgerufenen um ein Beträchtliches. Schließlich ließ ich mir einen Trichter aus Glockenbronze gießen. Er hat eine Wandstärke von etwas über 1 cm und wiegt wenig mehr als 1 kg. Sein Eigenton liegt mit einer Schwingungszahl von 1050 in der Sekunde bei c III. Dieser Trichter kann also höchstens für Obertöne als Resonator in Betracht kommen. Nur mit ihm erhielt ich ungestörte Aufnahmen des Perkussionsschalles. Da sich die Länge des Schlauches als gleichgültig erwies, wählte ich die mir bequemste von 90 cm. Seine lichte Weite betrug 6 mm.

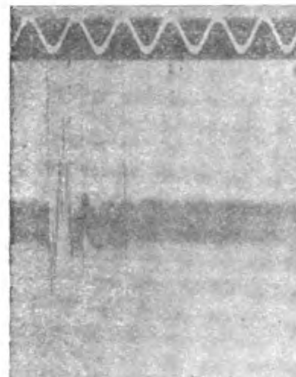
In dieser Versuchsanordnung machte ich mehrere hundert Aufnahmen des Klopfchalles von Lunge, Herz und Bauch mit Finger-Finger- und Hammer-Plessimeter-Perkussion. Während Edens und Ewald aus ihren Kurven weitgehende Unterschiede in den einzelnen

Schallqualitäten herauslasen, sowohl was Schwingungszahl wie -dauer der einzelnen Kurvenzüge betrifft, fiel mir stets die ungemeine Ähnlichkeit der verschiedenen Klangbilder auf. Es war in den meisten Fällen nicht möglich die Kurven der Herzperkussion von denen der Lunge oder des Abdomens mit Sicherheit zu trennen, sie nach Schwingungsform, Auftreten von Obertönen und Dauer zu unterscheiden (Fig. 1). Das einzige Charakteristikum, das sich stets wiederholte, war, daß die Ausschläge bei der Hammer-Plessimeter-Perkussion größer ausfielen, daß in den Kurvenzügen Wellenberg und -tal besser hervortraten. Bei der Finger-Finger-Perkussion war alles flacher, verwischter, kürzer. Es war lediglich ein quantitativer, kein qualitativer Unterschied zu ungunsten der Finger-Finger-Perkussion festzustellen. Auch bei rascher Ablaufgeschwindigkeit des Films,

Fig. 1.



2. Interkostalraum rechts. Schwingungsfrequenz i. d. ersten $\frac{1}{100}$ Sek. 500. Dauer 0,047 Sek. Hammer-Plessimeter. Zeitschreibung in $\frac{1}{50}$ Sek.



Absolute Herzdämpfung. Schwingungsfrequenz i. d. ersten $\frac{1}{100}$ — $\frac{1}{40}$ Sek. 500. Dauer 0,03 Sek. Hammer-Plessimeter. Zeitschreibung in $\frac{1}{50}$ Sek.

bei Zuhilfenahme einer Lupe oder bei Vergrößerung der Aufnahmen war es mir nur in wenigen Fällen möglich die Schwingungen genau auszuzählen. Ja, ich konnte nur bei dem kleineren Teil der Kurven exakt feststellen, wann die Schwingungen zu Ende waren und der Bildstreifen wieder zur Horizontalen zurückgekehrt war. Angenähert fand ich bei der Lungenperkussion eine Schwingungsdauer von 0,02—0,05 Sek., meist um 0,04, bei der relativen Herzdämpfung von 0,02—0,045, bei der absoluten Herzdämpfung 0,03—0,05, beim Bauchschall 0,03—0,065, über Pneumothorax 0,02—0,045, über dem Brustbein 0,04—0,05 Sek. — also nahezu völlige Gleichheit!

Edens und Ewald finden „als die Dauer des Lungenschalles etwa 0,4 Sek., als Dauer der Herzdämpfung weniger als 0,3 Sek.“.

Nach den Reproduktionen dies nachzurechnen ist unmöglich, auch geben die Autoren nicht an bis zu welchem Kurvenpunkt sie die Schalldauer rechnen. Bei Fig. 2 ihrer Taf. II/III scheint dies ohne weiteres zu stimmen. Auffallen aber muß es, daß die Kurve des doch „längeren“ Bauchschalles kürzer ausfällt als die des „kürzeren“ Schalles der Lungenspitze auf Fig. 9 ihrer Taf. VI/VII.¹⁾ Die Annahme, daß es sich hier um Trichterresonanz handelt, liegt um so näher, als die Verbindungslinie der Kurvengipfel der stark gedämpften Hauptschwingung steil abfällt, während sehr viel weniger gedämpfte Wellenzüge, die als Nebenschwingungen anzusprechen sind, lange Zeit nahezu gleiche Amplituden haben und nur ganz allmählich abklingen. Ein Verhalten, wie ich es bei meinen ersten Versuchen mit unzulänglichen Trichtern stets beobachtete und das mich zu der Wahl des Glockenmetall-Trichters veranlaßte.

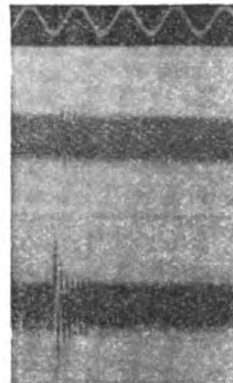
Die Ähnlichkeit der Klangfiguren beim Beklopfen verschieden schallender Körpergegenden, ihre qualitative Gleichheit bei Anwendung verschieden klingender Instrumente, Hammer-Plessimeter und Finger-Finger, und die Gleichheit ihrer Längen legten die Vermutung außerordentlich nahe, daß hier Faktoren ausschlaggebend mitwirken, die nicht im schallerregenden System I, Körper, Körperwand, Plessimeter, sondern im schalleitenden II, Trichter, Schlauch, Kapsel, liegen. Zu dieser Folgerung führten noch weitere Untersuchungsreihen.

Es mußte von großem Interesse sein die Eigentöne der perkutierenden Instrumente gesondert aufzuzeichnen und zu betrachten. Ich klopfte vor dem frei aufgehängten Bronzetrichter mit dem Hammer auf das Plessimeter und mit Finger auf Finger. Da zeigte sich überraschenderweise, daß diese beiden sehr verschiedenen Gehörseindrücke gleiche Kurvenarten lieferten (Fig. 2). Die Schwingungsfrequenz betrug bei beiden 400 in der Sekunde, die Kurvenform war die gleiche, sinusförmige, ein Unterschied bestand lediglich darin, daß die Amplituden des Finger-Finger-Schalles entsprechend kleiner waren und rascher abklangen als die von Hammer-Plessimeter. In anderen Aufnahmen zählte ich 420—450 Schwingungen in der Sekunde aus. Ich ging dem weiter nach und beklopfte vor dem Trichter acht verschiedene Plessimeter aus dünnem und dickem Hartgummi, aus Glas, runde und ovale, große und kleine, sowie je ein hohles napfförmiges aus Metall und aus Holz in verschiedenen Haltungen, mit lauten und leisen Schlägen, mit leichten und schweren

1) Von Edens in sein Lehrbuch der Auskultation und Perkussion auf Seite 107 und 112 übernommen.

Hämmern und mit dem Finger. Immer wieder resultierte nur eine Kurvenform, die wohl in unbedeutenden Einzelheiten Abweichungen zeigte, die sich aber im wesentlichen gleich blieb. Ja, ich erhielt sogar ein ganz ähnliches Bild, wenn ich das Plessimeter statt mit dem gummigepolsterten mit dem metallenen Teil anschlug, so wie man es bei sehr lauter Stäbchen-Plessimeter-Perkussion macht. Legte ich diese Plessimeter auf den Thorax und beklopfte sie in den verschiedenen Weisen, so kamen auf dem Film ganz gleiche Kurvenbilder zum Vorschein, die den sehr charakteristischen Geräuschen in keiner Weise entsprachen. Etwas Ähnliches war schon Edens und Ewald aufgefallen. Sie beobachteten bei Benützung einer Gummiplatte als Plessimeter Obertöne von 450—500 und diese gleiche Zahl auch bei Benützung eines Elfenbein-Plessimeters.

Fig. 2.



Oben: Zeitschreibung in $\frac{1}{50}$ Sek.
Mitte: Finger-Finger-Perkussion.
Unten: Hammer-Plessimeter-Perkuss.
Schwingungsfrequenz je 400.

Während es mir, wie gesagt, nur selten und nie für den ganzen Kurvenverlauf möglich war die Schwingungen des Perkussionsschalles exakt auszuzählen, geben Edens und Ewald auf S. 284 ¹⁾ eine Tabelle ihrer Zahlen und zwar ²⁾

		Mittel	210	Obertöne um 1000	Mittel	—
Lungenspitze	195—205					
Lungenschall am Brustkorb	175—216		202 $\frac{1}{2}$	690—900		823
Herzdämpfung	150—230		195	500—810		695
Bauchschall	195—280		237 $\frac{5}{8}$	500—1000		721 $\frac{1}{8}$

Diese Aufstellung scheint mir außerordentlich beweisend zu sein dafür, daß auch in den Aufnahmen der beiden Autoren vom Perkussionsschall selbst höchstens sehr wenig enthalten ist; denn wie könnte es sonst erklärlich sein, daß im „tiefen“ Bauchschall

- 1) Im Edens'schen Lehrbuch S. 108.
- 2) von mir vereinfacht und umgestellt.

	Hammer-Plessimeter		Finger-Finger		Metallhammer-Plessimeter	
	Grundschwingung	Oberton	Grundschwingung	Oberton	Grundschwingung	Oberton
Kurzes System II mit Schlauch	800 800 800 825	um 600 600 600 um 1000	300 600	um 900 um 1000	600—700	
Langes " " " " Glasrohr	Gruppenbildung 300 300	1200 ?	300 275 300 600?	um 900 um 900	Gruppenbildung 300 300 350	um 1200? 1200 ?
Langes " " " " Ventilschlauch-System	Gruppenbildung nicht auszählbar, zu kleine Ausschläge.					

weder nach Grundschwingungen noch nach Obertönen die tiefsten Töne enthalten sind, daß der „hohe“ Herzschall am tiefsten klingt — wenn man überhaupt von Unterschieden sprechen will und nicht lieber von einer in die Augen springenden Gleichheit and wenn man nicht besser die geringen Differenzen auf unvermeidliche Fehler in der Genauigkeit des Auszählens und der Zeitbestimmung zurückführen muß. Ich veranschlage meine Fehler in der Auszählung der einzelnen Kurvengipfel und in der Abgrenzung der zugehörigen kleinen Zeiteinheiten auf etwa 15 %. Eine Teilmaschine stand mir nicht zur Verfügung.

Die Glimmerkapsel kann nach den Berechnungen von Frank und Broemser als Fehlerquelle nicht in Betracht kommen. Sie gibt Stimmgabeltöne, pizzicato und tenuto gespielte Flöten-, Piccolo-, Geigen- und Cellotöne mit allen Einzelheiten wieder. Im schallerzeugenden System I kann die Ursache auch nicht liegen, da die Schallunterschiede groß genug sind. Es bleibt also nur das schalleitende System, Trichter und Schlauch.

Der Trichter war nach den ersten Versuchen schon so gewählt, daß er als Resonator nicht in Betracht kommen konnte. Die Leitung veränderte ich in folgender Weise: ich nahm den Schlauch sehr kurz, so daß das ganze System (Trichter — Leitung — Kapsel) 15 cm lang war, ich verlängerte ihn auf 18 und 105 cm, ich

schaltete statt des Schlauches Glasröhren von 5 mm lichter Weite ein, so daß das System 17, 26, 48, 60 cm lang wurde. Endlich wählte ich, um die Eigenschwingungen von II nach Möglichkeit abzu-dämpfen, einen dünnwandigen, elastischen Gummischlauch mit engem Lumen, einen sog. Fahrrad-Ventilschlauch, von 20 und 100 cm Länge und beklopfte mein Plessimeter in gewohnter Weise und mit dem metallenen Hammerende, sowie mit Finger auf Finger. Die Resultate, die ich bei diesen verschiedensten Anordnungen erhielt, unterschieden sich kaum voneinander, nur waren bei Anwendung des Ventilschlauches die Ausschläge, gleich wie bei der Thorax- und Bauch-Perkussion mit ihm, so gering, daß eine Auszählung unmöglich war, so daß man sich mit einer bloßen Betrachtung und Schätzung begnügen mußte. Mit den oben gemachten Einschränkungen ergab sich nebenstehende Tabelle.

Man ersieht hieraus einerseits, wie gleichartig sehr verschiedene Schallqualitäten zur Aufzeichnung kommen, andererseits, daß auch weitgehende Veränderungen des Systems II seinen Fehler nicht zu beseitigen vermögen. Die Luft im schalleitenden System gerät durch die kurze, knallartige, stark aperiodische Erregung des Perkussionsstoßes in Eigenschwingung und verdeckt etwa durch die Perkussion selbst erzeugte Schallwellen fast vollständig. Als Regel kann man ansehen, daß die Eigenschwingung des Systems eine Frequenz von 300 i. d. Sek. hat¹⁾ und daß die Obertöne bei der Oktave oder einem Vielfachen davon liegen. Wie weit die Obertöne wirklich harmonisch sind oder sich nicht an die genannten Zahlen halten, ist unmöglich genau zu bestimmen, einmal wegen der Schwierigkeit der Auszählung bei den feinen und raschen Ausschlägen, dann weil die Obertöne noch schneller abklingen als die ohnehin schon sehr gedämpften Grundschwingungen, so daß sie oft nur während der 1.—3. Grundschwingung vorhanden sind. In den Versuchen, in denen Gruppenbildung auftrat, verbot sich eine Auszählung von selbst. Die Gruppen erinnerten außerordentlich an die Kurvenbilder, die bei der Körperperkussion gewonnen wurden,

1) In einigen Fällen (in die Tabelle nicht aufgenommen) erhielt ich eine Frequenz von 400 oder 500 oder dazwischen liegende Zahlen mit entsprechenden Obertönen. Dies hat seinen Grund in besonders gewählten Schlauchlängen. Es ist hier nicht der Ort auf diese rein physikalische Seite der Systemänderung einzugehen. — Da sich die Kurven, bei denen es auf Feinheiten der Ausschläge ankommt, nur schlecht zur Wiedergabe eignen, wurde ihre Auswahl sehr beschränkt. Ich stelle den Herren, die sich dafür besonders interessieren photographische Reproduktionen gern zur Verfügung.

so daß diese Ähnlichkeit allein schon geeignet ist, deren Bedeutung stark in Zweifel zu ziehen. Bei weniger gedämpften Schwingungen, wie Musikinstrumenten- und Resonatorentönen, seien sie auch sehr kurz, setzt sich der Schall der Tonquelle durch und läßt den Eigenton des Systems gar nicht zur Geltung kommen. Infolge der längeren Dauer und der relativ wenig gedämpften Impulse des ursprünglichen Schalles wird er eben gar nicht erregt, bzw. sofort wieder vernichtet.

Die bei der Thoraxperkussion gewonnenen Kurven unterscheiden sich mehr weniger von den nur durch Beklopfen eines Plessimeters gewonnenen. Sie müssen also doch dem Perkussionschall eigene Schwingungen enthalten. Die Auszählung ergab nichts zu seiner Analyse Verwertbares. Vielleicht wäre es möglich, durch Eliminierung der Systemschwingungen den Perkussionschall zu erhalten. Ich habe, so wenig versprechend dies Unternehmen aus all den angeführten Gründen war, die Schallbilder auf optischem Wege vielfach vergrößert und die Kurven mit dem Zirkel halbiert, um so uncharakteristische Schwingungen zu beseitigen. Es resultierten hierbei Kurven, die nichts für die einzelnen Schallqualitäten Spezifisches boten. Da die Systemschwingungen alles überlagern und verwischen, förderten auch Aufnahmen, bei denen ich unmittelbar neben einem mit der Frank'schen Kapsel verbundenen Membranstethoskop perkutierte, keine in irgendeinem positiven Sinne deutbaren Resultate.

Leider berechtigen in dieser Anordnung gewonnene Kurven des Perkussionsschalles nicht zu irgendwelchen Schlüssen über seine Natur und Zusammensetzung. So viel läßt sich jedoch sagen, daß die Finger-Finger-Perkussion schwächer zur Aufzeichnung kommt und die Eigenschaften des Klopfeschalles nicht so deutlich zum Ausdruck bringt, wie die Hammer-Plessimeter-Perkussion.

Besprechungen.

1.

Ernst Küster (Bonn), Lehrbuch der Botanik für Mediziner.
Mit 280 schwarzen und farbigen Abbildungen im Text. 420 Seiten.
Leipzig, F. C. W. Vogel, 1920.

Bei den Verhandlungen über die Reform des medizinischen Studienganges ist bekanntlich wiederholt der Wunsch ausgesprochen worden, es möchten an Stelle der ausführlichen zweisemestrigen Vorlesungen über Botanik und Zoologie für die Medizinstudierenden abgekürzte Vorlesungen mit besonderer Betonung der für den Arzt wichtigen Kapitel eingeführt werden. Diesem Verlangen trägt das vorliegende Buch Rechnung. Es bringt im ersten Teil über allgemeine Botanik eine Übersicht über die Zellen- und Gewebslehre, über die Physiologie und Chemie der Pflanzen, und was sehr beachtenswert ist, auch über die Pflanzenpathologie. Der zweite Teil über die Spezielle Botanik beschreibt an der Hand wirklich prächtiger und didaktisch wertvoller Abbildungen nur die wichtigsten Pflanzen und besonders diejenigen, welche der Arzt kennen sollte. Dabei sind sehr nützliche Hinweise auf die Verwendung der einzelnen Pflanzen zu Nahrungs- und Heilzwecken, über die aus ihnen gewonnenen chemischen Stoffe, über ihr Vorkommen, und über die geschichtliche Entwicklung ihres Gebrauches gegeben. Es steht dem Mediziner nicht zu, ein Urteil über den botanischen wissenschaftlichen Wert des Buches abzugeben, für den Arzt aber bringt es eine Fülle von Anregungen.

(F. Müller, München.)

2.

Julius Bauer (Wien), Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Zweite vermehrte und verbesserte Auflage mit 63 Textabbildungen. 650 Seiten. Berlin, Verlag von Julius Springer, 1921. Preis 88 Mk., geb. 104 Mk.

Das bekannte Buch von J. Bauer liegt jetzt in zweiter Auflage vor, ein Zeichen, in welchem Maße das Interesse sich den Fragen der Konstitutionspathologie zuwendet. Der Hauptwert des Werkes liegt in der gewissenhaften Zusammenstellung der weit verstreuten Einzelbeobachtungen und der gesamten Literatur. Es ist dadurch einem wirklichen Bedürfnis entgegengekommen. Unter der enormen Fülle des Stoffes leidet freilich die Übersichtlichkeit und manchmal will es dem Leser scheinen, daß der Verfasser bei der Sichtung des zusammengetragenen

Materials eine strengere Kritik hätte walten lassen sollen. Ein so weit gespanntes Gebiet läßt sich unmöglich von einem Forscher in allen Teilen gleichmäßig beherrschen, und in manchen Fragen, z. B. solchen der Stoffwechselfathologie, gibt der Verfasser Anschauungen wieder, die mit den neueren chemischen Forschungen nicht mehr im Einklang stehen. Doch soll anerkannt werden, daß auch in dieser Hinsicht die zweite Auflage gegenüber der ersten manche Verbesserung aufweist. Wenn man auch über das Buch sagen kann: „weniger wäre mehr gewesen“, so hat es sich doch jedenfalls als ein sehr brauchbares Nachschlagewerk bewährt.

(F. Müller, München.)

3.

Heinrich von Hoeßlin (Berlin), Das Sputum. Mit 66 größtenteils farbigen Textfiguren. 398 Seiten. Verlag von Julius Springer. Preis 148 Mk., geb. 168 Mk.

Der Verfasser weist darauf hin, daß seit Biermer's Lehre vom Auswurf aus dem Jahre 1855 keine deutsche Monographie über das Sputum erschienen ist, und es muß in der Tat auf das wärmste begrüßt werden, daß H. von Hoeßlin sich der mühevollen Aufgabe unterzogen hat, die weiterstreuten Angaben über das Sputum zu sammeln und in einem stattlichen Band herausgegeben. Die makroskopischen und mikroskopischen Elemente des Auswurfs, ferner seine chemische Zusammensetzung und schließlich alle im Sputum vorkommenden Mikroorganismen werden eingehend besprochen. Vorzügliche, größtenteils farbige Abbildungen, welche fast durchweg auf eigenen Beobachtungen beruhen, also Originalzeichnungen darstellen, sind in großer Zahl beigegeben. Unter ihnen verdienen besonders auch die makroskopischen Farbenbilder der verschiedenen Sputumarten, z. B. des Infarktspatums, des Choanensputums, des rostfarbenen Pneumoniesputums hervorgehoben zu werden, weil sie wohl nirgends sonst zu finden sind. Begreiflicherweise ist der Bakteriologie die ausführlichste Betrachtung gewidmet, und die Gründlichkeit und Vollständigkeit, mit welcher der Verfasser besonders auch auf diesem Gebiet vorgegangen ist, verleiht dem Buche den Charakter eines zuverlässigen Nachschlagewerkes. Wenn auch der Verfasser hinter seinem Gegenstand bescheiden zurücktritt und vor allem der Literatur (auch der älteren) das Wort läßt, so liefert er doch mit seinem Werke den Nachweis, daß die Untersuchung des Sputums nicht nur in diagnostischer Beziehung größere Beachtung verdient als ihr in der letzten Zeit zuteil geworden ist, und daß sich hier noch eine Reihe wichtiger und ungelöster, ja wenig bearbeiteter Probleme darbieten. Hoeßlin's Sputumbuch wird sich als ein wertvolles und zuverlässiges Werk allgemeine Beachtung erwerben.

(F. Müller, München.)

4.

Gesammelte Auszüge der Dissertationen an der med. Fakultät Köln im Jahre 1919/20. Herausgegeben von Prof. Dr. A. Dietrich, Dekan. Bonn 1921, A. Markus und E. Weber's Verlag.

Es ist sehr zu begrüßen, daß die medizinische Fakultät der Universität Köln sich entschlossen hat, kurze Auszüge aus den bei ihr verfaßten Dissertationen in einem Bande von 268 Seiten heraus zu geben. Leider erlaubt es der beschränkte Raum unseres Archives nicht, auch nur die Titel der 117 Einzelarbeiten umfassenden Veröffentlichung aufzuzählen, unter denen sich eine ganze Reihe sehr beachtenswerter kasuistischer Mitteilungen befinden. Es muß den referierenden Zeitschriften überlassen bleiben, die Bibliographie der Dissertationen in die Wege zu leiten. Jedenfalls aber verdient das Vorgehen der Kölner Fakultät allgemeine Nachahmung bei den übrigen Universitäten.

(Die Redaktion.)

5.

Morawitz, Klinische Diagnostik innerer Krankheiten. Leipzig, F. C. W. Vogel 1920. 634 Seiten. (Preis geb. 90 Mk.)

Eine neue Auflage des alten Vierordt'schen Lehrbuches, das durch den frühen tragischen Tod seiner bisherigen Herausgeber Lühje und Ad. Schmidt einen Wechsel des Autors nötig machte! Angesichts der Tatsache, daß es in Deutschland eine ganze Reihe moderner vortrefflicher Lehrbücher gibt, die den gleichen Gegenstand ausführlicher oder kürzer behandeln, verstehen wir die Bedenken, die M. bei Übernahme dieser Aufgabe erfüllten. Trotzdem übernahm er dieses Buch, das ihm aus eigener Studentenzeit besonders wert und vertraut, um in Pietät, die Arbeit seiner Vorgänger fortzuführen. Aber es entstand unter seinen Händen eine so wesentliche, persönlichste Neubelebung des großen Stoffes, daß fast nur mehr das Äußere, Umfang, Abbildungen an die alte Vierordt'sche Diagnostik erinnern. Die „besondere Form der Betrachtung“ ist es, die neben der didaktisch glücklichen und formenschönen Darstellung sogleich den Erfahrenen fesselt. Durch Vermeidung alles wirklich Seltenen und Beschränkung auf das Wesentliche behält das Buch die für den Unterricht so wesentliche Kürze, Klarheit und Übersichtlichkeit, trotzdem bleibt es außerordentlich inhaltreich und vielseitig. Ganze Abschnitte beschäftigen sich eingehend mit der Symptomatologie sowie mit der Differentialdiagnose bestimmter Krankheiten und ergänzen so in vortrefflicher Weise die bekannten Lehrbücher der inneren Medizin. Sie geben dem Buche gegenüber anderen Lehrbüchern der Diagnostik eine besondere Eigenart (so z. B. der hübsche Abschnitt über den „Kopfschmerz“). Daneben finden sich überall kurze anatomische, physiologische, pathologisch-physiologische Einleitungen und Bemerkungen, die nicht nur anregend wirken, sondern auch von großer Bedeutung für den Unterricht sind, weil sie von einem Gebiet der med. Wissenschaft zum anderen Brücken schlagen. Die Darstellung der physikalischen

Untersuchungsmethoden, insbesondere der Perkussion und Auskultation, die kurze Besprechung der Arrhythmien, das große schöne Kapitel über „Nervenkrankheiten“, fast überall das gleiche eingehende Sichversenken in den Gegenstand, belebt durch große praktische Erfahrung und außergewöhnliche didaktische Begabung!

Daß im einzelnen der Leser sich nicht stets der Auffassung und Betrachtung des Autors anschließen wird und kann, ist selbstverständlich. Das ist schon durch die starke persönliche Note der Darstellung begründet und tut dem vortrefflichen Ganzen keinen Abbruch.

Der Verlag hat das Werk in jeder Beziehung aufs Beste ausgestattet, auch die zahlreichen meist anderen Büchern oder früheren Auflagen entnommenen Abbildungen sind rein und gut, ebenso sind die Röntgenbilder deutlich und klar.

(Schwenkenbecher, Marburg.)

6.

Handbuch der experimentellen Pharmakologie (Bd. II, 1. Hälfte) herausgegeben von A. Heffter (Berlin, Julius Springer, 1920).

Bis 1913 gehen die Vorbereitungen des Heffter'schen Handbuches zurück, das jetzt zu erscheinen beginnt. Es soll zum ersten Male die Ergebnisse der modernen experimentellen Pharmakologie handbuchmäßig zusammenfassen. Es ist um so freudiger zu begrüßen, wenn es den Bearbeitern gelingt, die klaffende Lücke auszufüllen, die sich durch den Abschluß von der Weltliteratur durch Blockade und Geldentwertung uns allen so fühlbar macht. Gerade die letzten Jahre haben — offenbar vor allem in Amerika, aber auch in England — auf vielen Gebieten, die zur experimentellen Pharmakologie gehören, zahlreiche Arbeiten und manche Fortschritte gebracht; am besten läßt Zahl und Umfang neuer Zeitschriften in Amerika den Aufschwung der experimentellen Forschung dort erkennen. Die Schwierigkeiten, die sich gerade jetzt dadurch für ein solches Werk ergeben, liegen auf der Hand und erklären hinreichend das verzögerte Erscheinen.

Soweit sich aus dem vorliegenden Bande die Einteilung beurteilen läßt, ist das Ziel ein Versuch, den Stoff nach chemischen Gesichtspunkten zu gliedern. Es liegt aber in der Natur der Sache, daß bei dem heutigen Stande der Pharmakologie kein Einteilungsprinzip starr festgehalten werden kann. So stehen neben den rein chemisch gegliederten Abschnitten Rohde's (Pyridin, Chinidin, Chinin) andere Kapitel, die sich der Einteilung Schmiedeberg's nähern. Eine Einteilung nach physiologischen Gesichtspunkten — für ein Lehrbuch vielleicht heute die ansprechendste und geeignetste Gliederung — kommt für ein Nachschlagewerk kaum in Frage, weil sie Zusammengehöriges auseinanderreißen muß. Auf der anderen Seite dürfte die Arbeitsrichtung der einzelnen Mitarbeiter mehr physiologisch interessiert sein; und dadurch erwuchs vielleicht für sie die Schwierigkeit, auf Gebiete einzugehen und zu Fragen Stellung nehmen zu müssen, die ihrem eigenen Arbeitsgebiet

nicht ganz entsprechen. Die Art, in der die Mitarbeiter ihre Aufgabe gelöst haben, ist verschieden: Rohde gibt, wie es seinem Material am besten entsprach, eine vollzählige Aneinanderreihung der untersuchten Körper, wobei der Charakter des Nachschlagewerkes besonders hervortritt. Magnus hat sein Kapitel (Apomorphin, Apocodein, Ipecacuanha-Alkaloide) als abgerundete Abhandlung über die Physiologie und experimentelle Pathologie des Brechaktes abgefaßt. Unter den Teilen die Böhm bearbeitet hat (Curare, Veratrin, Aconitin, Pelletierin) ist der Abschnitt über das Curare besonders hervorzuheben, in welchem er unter umfassender Berücksichtigung gerade auch der älteren Literatur die experimentelle Erfahrung eines Lebensalters niedergelegt hat. Die Gruppen des Kokains und des Strychnins sind von Poulsson vorzüglich in der Form, ausführlich und klar dargestellt. Trendelenburg und Fühner haben die kleinen Kapitel über die Krampfgifte und über die Kolchicin-Gruppe bearbeitet, und den Abschluß bildet eine erschöpfende Darstellung der großen Literatur über die Purinkörper aus der Feder von Bock.

Das Werk erfüllt ganz seinen Zweck, die fast unübersehbar gewordene Literatur zusammenzufassen und dadurch zugänglich zu machen. Hoffentlich glückt es dem Herausgeber und dem Verlage, uns recht bald das Handbuch vollständig zu bescheren. (H. Freund, Heidelberg.)

7.

Sonntag, Erich, Grundriß der gesamten Chirurgie. Ein Taschenbuch für Studierende und Ärzte. Berlin. Jul. Springer, 1920. Preis: geb. 38 Mk.

Der Verfasser hat sich im vorliegenden Werke der äußerst schwierigen Aufgabe unterzogen, das gesamte Gebiet der Chirurgie, wie es auf der Hochschule gelehrt wird, auf 800 Seiten im Oktavformat darzustellen, um ein Kompendium für den Studierenden, ein Vademekum für den Unterricht und ein Repetitorium für das Examen zu schaffen. Gerade die Gegenwart läßt das Bedürfnis nach einem solchen, die Materie ausführlich behandelnden und doch nicht allzu umfangreichen Taschenbuch besonders dringend erscheinen, da einerseits die enorme Verteuerung der Lehrmittel einer großen Anzahl von Studierenden die Anschaffung von Lehrbüchern vielfach unmöglich macht und andererseits die bereits vorhandenen Kompendien dieses oder jenes Gebiet mehr oder weniger ausführlich behandeln, ohne das Gesamtgebiet der Chirurgie vollständig darzustellen. Das vorliegende Buch von Sonntag ist nun tatsächlich ein Grundriß der gesamten Chirurgie, welcher in gesonderten Abschnitten die allgemeine, die spezielle Chirurgie, die Lehre von den Frakturen und Luxationen, die Operationslehre, sowie die Verbandlehre mit einem kurzen Anhang zur Orientierung in Unfallbegutachtungsfragen erörtert und dadurch allen Anspruch auf Vollständigkeit erheben darf. Diese Vollständigkeit erhöht den Wert des Buches über jenen eines Repetitoriums; in seiner Leistung steht das Werk zwischen Lehrbuch und Repetitorium. Neben den wissenschaftlichen Anschauungen, wie sie die modernen Lehrbücher der Chirurgie vertreten, werden besonders die

Lehren der Payr'schen Schule berücksichtigt, in welcher d seine Fachausbildung erhalten hat. Besonders glücklich ist di des Stoffes getroffen, welche neben dem umfangreichen u gearbeiteten Inhaltsverzeichnis eine rasche Orientierung ermä Umstand, daß einzelne Kapitel wie z. B. die Frakturen und gesondert zusammengefaßt besprochen werden, dürfte bes Studierenden als praktisch anerkannt werden, welchem der Grundriß einen willkommenen Ersatz für das Lehrbuch unt aussetzung bietet, daß fleißiger Besuch der Kollegien und f Werkes zusammenwirken. Um bei gedrängtem Raume da Pensum zu bewältigen, hat sich der Verfasser mit großem G Telegrammstils bedient, ohne aber ermüdend auf den Leser Der Leser kommt vielmehr bei der Lektüre überall zur Erke günstige Arbeit von ihm gefordert wird; bestimmte, schar. Daten, Stichworte werden ihm vorgelegt, aus welchen er sich E bilder des früher Gesehenen oder Gehörten rekonstruieren darin liegt ein großer Wert gerade für den Studierenden. . allein für den Studierenden — wenn auch in erster Linie für ist das Werk Sonntag's geschrieben. Auch der prakti findet in ihm einen ausgezeichneten Wegweiser der chirurgisch logie und Therapie; so ist es ein unübertreffliches Taschenbu ders für den Landarzt, welcher sich in jeder Situation in dem l Ratgeber rasch orientieren kann. Aber auch der klinische Le aus der Lektüre des inhaltsreichen und klar geschriebenen Buch Nutzen ziehen. So ist rückhaltlos anzuerkennen: Der eben er Grundriß der gesamten Chirurgie von Sonntag füllt eine gro bestehende Lücke in unserer Literatur aus, es ist ein ausge Buch, dessen Lektüre Studierenden wie Ärzten wärmstens e werden muß.

(v. Stubenrauch, Mi

G. Pätz'sche Buchdruckerei Lippert & Co. G. m. b. H., Naumburg a. d. S.

t, in welcher
glücklich ist
umfangreichen
ientierung er
Frakturen un
en, dürfte be
welchem der
Lehrbuch un
ollegien und
m Raume da
nit großem Ge
f den Leser
rall zur Erka
immte, scharf
en er sich Er
konstruieren
lierenden. A
er Linie für
der praktis
chirurgische
Taschenbu
n in dem la
nische Lehr
nen Buche
r eben ers
t eine große
ein ausgezeic
irmstens emp
rauch, München

a. d. 3

DATE DUE SLIP
UNIVERSITY OF CALIFORNIA MEDICAL SCHOOL LIBRARY

THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE
STAMPED BELOW

JUN 14 1933

2m-8,'21

v.136 Deutsches Archiv für
1921 klinische Medizin. 9739

Kellerg

JUN 14 1939 2 NAF

9739

