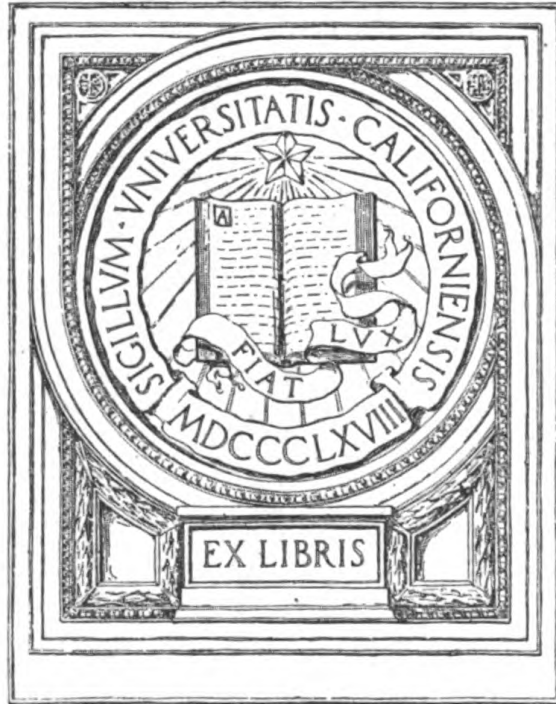


UC-NRLF



B 3 745 952

MEDICAL SCHOOL  
LIBRARY



EX LIBRIS











# 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. FÜRBRINGER IN BERLIN,  
PROF. GRAFE IN ROSTOCK, PROF. HIRSCH IN BONN, PROF. HIS IN BERLIN, PROF.  
F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. V. JAKSCH IN PRAG, PROF. V. KÉTLY IN BUDAPEST,  
PROF. KRAUS IN BERLIN, PROF. KREHL IN HEIDELBERG, PROF. LICHTHEIM IN BERN,  
PROF. MATTHES IN KÖNIGSBERG, PROF. E. MEYER IN GÖTTINGEN, PROF. MORAWITZ  
IN WÜRZBURG, 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. ROMBERG  
IN MÜNCHEN, PROF. RUMPF IN BONN, PROF. SAHLI IN BERN, PROF. SCHREIBER IN KÖNIGS-  
BERG, PROF. F. SCHULTZE IN BONN, PROF. SCHWENKENBECHER IN MARBURG, PROF.  
STEPP IN JENA, PROF. STINTZING IN JENA, PROF. H. STRAUB IN GREIFSWALD, PROF.  
STRÜMPPELL IN LEIPZIG, PROF. VOIT IN GIESSEN, PROF. VOLHARD 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

**145. Band**

Mit 19 Abbildungen, 56 Kurven



LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1924

7140 70 V1111  
100100 1A0111



## Inhalt des einhundertfünfundvierzigsten Bandes.

### Erstes und Zweites Heft ausgegeben im September 1924.

	Seite
<b>Enzinger</b> , Ueber die Wirkungsweise des Neucesols auf den Wasser- und Kochsalzstoffwechsel, zugleich ein Beitrag zur Frage des Diabetes insipidus. (Mit 8 Kurven) . . . . .	1
<b>Lublin</b> , Ueber das gegenseitige Verhältnis der im Harn ausgeschiedenen Aceton- und $\beta$ -Oxybuttersäuremengen . . . . .	15
<b>Beckmann</b> , Oedemstudien. III. Mitteilung. Ueber das Blutödem. Ultrafiltrationsversuche am Blutsrum Oedematöser. (Mit 1 Kurve) . . . . .	22
<b>Amelung u. Sternberg</b> , Die Einwirkungen der Fröhlsyphilis auf Herz und GefäÙe . . . . .	34
<b>Schott</b> , Ueber rhythmische Füllungsschwankungen in den Beinarterien. (Mit 4 Abbildungen) . . . . .	49
<b>Engelhard</b> , Ueber die Atmungsmechanik bei Lungenemphysem und beim Kyphosenthorax. (Mit 18 Kurven) . . . . .	59
<b>Kwasniewski</b> , Ein Beitrag zur Klinik und Histogenese der akuten Myeloblastenleukämie. (Mit 3 Abbildungen) . . . . .	83
<b>Dennig u. Goette</b> , Ueber die Vorgänge bei der Magenausheberung. (Pressen und Brechen) . . . . .	97
<b>Paschenitschnow</b> , Das Studium der funktionellen Tätigkeit der Magenzelle bei verschiedenen Erkrankungen nach der Methode von Prof. S. S. Simnitzky . . . . .	103
<b>Fahrenkamp</b> , Klinische Untersuchungen über das Scillaprobem . . . . .	109
<b>Kleinere Mitteilungen:</b>	
6. Deutscher Jugendgerichtstag und 3. Tagung über Psychopathenfürsorge in Heidelberg . . . . .	120
Tagung für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten . . . . .	121
<b>Besprechungen:</b>	
1. Klemperer, Klinische Diagnostik ( <i>Siebeck</i> ) . . . . .	122
2. Tigerstedt, Die Physiologie des Kreislaufes ( <i>Diellen</i> ) . . . . .	122
3. Schwalbe, Irrtümer der allgemeinen Diagnostik und Therapie sowie deren Verhütung ( <i>Schwenkenbecher</i> ) . . . . .	124
4. Zieler, Lehrbuch und Atlas der „Haut- und Geschlechtskrankheiten“ ( <i>Zinsser</i> ) . . . . .	126
5. Frey, Herz und Schwangerschaft ( <i>Geffler</i> ) . . . . .	126
6. Schindler, Lehrbuch und Atlas der Gastroskopie ( <i>Geffler</i> ) . . . . .	127
7. Neumann, Die Klinik der beginnenden Tuberkulose Erwachsener. I. Der Gang der Untersuchung ( <i>Geffler</i> ) . . . . .	127
8. Finkelstein u. Rohr, Die Behandlung der tuberkulösen Bauchfell-erkrankungen im Kindesalter ( <i>Dennig</i> ) . . . . .	127
9. Hoffmann, Die individuelle Entwicklungskurve des Menschen ( <i>Dennig</i> ) . . . . .	128

### Drittes und Viertes Heft ausgegeben im Oktober 1924.

<b>Baur</b> , Die diphasische Vorhoffschwankung des gesunden und kranken Menschen bei Ableitung von der Speiseröhre. (Mit 10 Kurven) . . . . .	129
<b>Lignac</b> , Ueber Störung des Cystinstoffwechsels bei Kindern. (Mit 7 Abbildungen) . . . . .	139
<b>Welsmann</b> , Vergiftung mit <i>Amanita phalloides</i> Fr. . . . .	151
<b>Hoppe-Seyler, Hoesch u. Waller</b> , Ueber die chemische Zusammensetzung des Pankreas bei Krankheiten und ihre Beziehung zum anatomischen und klinischen Bilde . . . . .	161
<b>Knipping</b> , Beitrag zur Technik der Gasstoffwechseluntersuchung in der Klinik. (Mit 2 Abbildungen) . . . . .	179

	Seite
<b>Barsony u. v. Friedrich, Pharmacodynamische Untersuchungen am Magen.</b> (Mit 4 Kurven) . . . . .	196
<b>Jansen, Kalkstudien am Menschen</b> . . . . .	209
<b>Becher, Die renalen Wirkungen des Harnstoffs</b> . . . . .	222
<b>Ssokoloff, Ueber Cholesterinämie beim Skorbut</b> . . . . .	236
<b>Kleinere Mitteilungen:</b>	
Wallach, „Jodkrankheit“ oder Thyreotoxikose . . . . .	240
<b>Besprechungen:</b>	
1. Hauffe, Physiologische Grundlagen der Hydrotherapie ( <i>Schwenken- becher</i> ) . . . . .	248
2. v. Hoesslin u. Müller, Theoretische und klinische Pharmakologie ( <i>Stroomann</i> ) . . . . .	244
3. v. Domarus, Grundriß der inneren Medizin ( <i>Curschmann</i> ) . . . . .	245
4. Marle, Einführung in die klinische Medizin ( <i>Curschmann</i> ) . . . . .	245
5. Weber, Neurosen, Naegeli, Unfallneurosen ( <i>Curschmann</i> ) . . . . .	246
6. Sternberg, Der heutige Stand der Lehre von den Geschwülsten, im besonderen des Carcinoms ( <i>Borst</i> ) . . . . .	247
7. Tigerstedt, Die Physiologie des Kreislaufes ( <i>Dietlen</i> ) . . . . .	248
8. Partsch, Das diagnostische Pneumoperitoneum in der Chirurgie ( <i>Mobitz</i> ) . . . . .	248
10. Sternberg, Technik und Methodik der Sternberg'schen Gastro- skopie und gastrokopischen Therapie mit dem kysto-gastrokopischen Instrumentarium nach Sternberg ( <i>Schindler</i> ) . . . . .	249
11. Guggenheim, Die biogenen Amine ( <i>Veil</i> ) . . . . .	249
12. Abderhalden, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden ( <i>Veil</i> ) . . . . .	250
13. Eppinger, Ueber das Asthma cardiale, Versuch zu einer peripheren Kreislaufpathologie ( <i>Romberg</i> ) . . . . .	251
14. Grafe, Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraft- wechsels bei der Ernährung des Menschen ( <i>Romberg</i> ) . . . . .	252
15. Memorias del Instituto de Reeducación Profesional de Invalidos del Trabajo ( <i>Koelsch</i> ) . . . . .	253
16. Löwenstein, Experimentelle Hysterielehre ( <i>Bostroem</i> ) . . . . .	253
17. Salmon, Mind and Medicine ( <i>Bostroem</i> ) . . . . .	254
18. Silfverskiöld, Orthopädische Studie über Hemiplegia spastica in- fantilis ( <i>v. Baeyer</i> ) . . . . .	255

**Fünftes und Sechstes Heft**  
ausgegeben im November 1924.

<b>Kämmerer, Ueber das durch Darmbakterien gebildete Porphyrin und die Bedeutung der Porphyrinprobe für die Beurteilung der Darmfäulnis</b> . . . . .	257
<b>Trömmner, Die Spinalerkrankung bei perniziöser Anämie</b> . . . . .	285
<b>Grafe u. Sorgenfrei, Ueber das Verhalten des wahren Blutzuckers bei Ge- sunden und Kranken. (Mit 2 Abbildungen)</b> . . . . .	294
<b>Jansen, Tams u. Achelis, Blutdruckstudien II. (Mit 1 Abbildung)</b> . . . . .	310
<b>Diehl, Wirbelsäulendeformierung eine Folge von Dysenterie</b> . . . . .	322
<b>Adler, Zur Kenntnis der Pentosurie</b> . . . . .	326
<b>Becher, Ueber das Vorkommen von aromatischen Oxysäuren und Phenolen im eiteiweißten Blut und über die Bedeutung derselben bei echter Urämie</b> . . . . .	333
<b>Brinkmann u. Beck, Vergleichende Untersuchungen zur serologischen Diagnostik der aktiven Tuberkulose (Wassermann'sche, Sachs-Klopstock- sche Reaktion, Blutkörperkungsgeschwindigkeit)</b> . . . . .	339
<b>v. Philipsborn, Phagocytenversuche an Leukocyten von gesunden und kranken Menschen. (Mit 1 Kurve)</b> . . . . .	351
<b>Delcke u. Hülse, Adrenalinversuche bei Hypertonien. (Mit 10 Kurven)</b> . . . . .	360
<b>Kyllin u. Lidberg, Zur Frage der Adrenalinreaktion. (Mit 4 Kurven)</b> . . . . .	373
<b>Besprechungen:</b>	
1. Staub, Insulin. Zur Einführung in die Insulintherapie des Diabetes mellitus ( <i>Thannhauser</i> ) . . . . .	380
2. Pedro Escudero, Tratamiento de la Diabetes ( <i>Thannhauser</i> ) . . . . .	380

# Richard Thoma

geb. 11. XII. 1847 in Bonndorf (Schwarzwald)

gest. 26. XI. 1923 in Heidelberg.

In Richard Thoma verlor die Pathologie des letzten halben Jahrhunderts ihren nach der physikalisch-mathematischen Richtung begabtesten und wirkungsvollsten Vertreter. Wenn nach Kant in jeder Naturlehre nur so viel eigentliche Wissenschaft steckt, als Mathematik darin anzutreffen ist, wenn es nach Helmholtz das Ziel der Naturwissenschaft ist sich in Mechanik aufzulösen, so hat Thoma dank seiner von Jugend auf gepflegten mathematischen Schulung diesen Forderungen nachgelebt, und daher folgerichtig und mit Vorliebe Gebiete bearbeitet, die einer mathematisch-mechanischen Betrachtung zugänglich waren. Er folgte dem Bedürfnis der mathematischen Theorie, welche meßbare Größen braucht, und der an den Dingen deshalb dasjenige als wahrhaft wirklich gilt, was sich quantitativ bestimmen, in die Sprache der Mathematik übersetzen läßt. Maß, Gewicht und Zahl spielen schon in seinen Jugendarbeiten die größte Rolle. Mit Glück und Erfolg hat er durch sinnreiche Versuche und Erfindungen geeigneter Instrumente und Apparate die Lebenserscheinungen erforscht, die der Kreislauf des Blutes darbietet. Neben der Entdeckung der Erythropoëse des Knochenmarks durch Ernst Neumann, der Unterscheidung der Leukocytengranula durch Paul Ehrlich ist Thoma's Zählung

der Blutzellen eine Hauptquelle und Grundlage der Hämatologie. Er hat die Abhängigkeit der Auswanderung weißer Blutzellen von der chemischen Zusammensetzung und dem Wassergehalt der Umgebung der Gefäße bewiesen (1873), noch ehe jemand von Chemotaxis sprach (1886). Sein Ziel war, die Zweckmäßigkeit, die nach teleologischer Auffassung die Bedingungen enthält, welche die Existenz des Organismus sichern und durch den Kampf ums Dasein erworben werden soll, durch Histomechanik zu erklären. Am fruchtbarsten erwiesen sich seine histomechanischen Gesetze für Stützsubstanzen und Blutgefäße, die am ehesten auf Dehnung, Spannung, Elastizität, Zug und Druck, Reibung, Viskosität, Kapillarität, kurz auf mechanische Kräfte zu untersuchen waren. Die histomechanischen Prinzipien heißen:

1. Das Wachstum der Gefäßlichtung, bzw. das Flächenwachstum der Gefäßwand ist abhängig von der Stromgeschwindigkeit des Blutes.

2. Das Dickenwachstum der Gefäßwand ist abhängig von der Wandspannung und diese ist abhängig vom Durchmesser der Gefäßlichtung und vom Blutdruck.

3. Steigerung des Blutdrucks führt im Kapillarbezirk zur Neubildung von Kapillaren.

Die Fehde gegen Roux, den Entwicklungsmechaniker, die den befremden mochte, der glaubte, daß beide denselben Zielen mechanischer Auffassung zusteuern, galt der Anpassungslehre, welche die typische Architektur des Knochens aus der Zweckmäßigkeit erklärt, während sie Thoma als einfache und notwendige Folge des Umstandes auffaßt, daß das Wachstum des Knochengewebes in positiver und negativer Richtung so lange fortschreitet, bis seine durchschnittliche Belastung überall den kritischen Wert von 6 g auf den qmm erreicht. So wird die Zweckmäßigkeit nicht durch den teleologisch-mechanischen Begriff der Anpassung erklärt, sondern durch die besondere, dem Knochengewebe zukommende Eigenschaft zu wachsen oder zu schwinden, bis seine mechanische Beanspruchung den genannten kritischen Wert erreicht. Die Gewebe des Körpers gehen überall dann in Knochengewebe über, wenn die Summe der Materialspannungen in den 3 Hauptrichtungen des Raumes den kritischen Wert überschreitet, mit der Bedingung, daß unter diesen 3 Spannungen wenigstens eine sich zugleich als eine Druckspannung von nicht allzu kleinem Wert erweist. Das

Wachstum des Stützgewebes ist abhängig von mechanischen Bedingungen. Wachstum und Schwund der Organe mit vorwiegend chemischer Funktion (Leber, Niere, Drüsen) sind abhängig von chemischen Bedingungen. So hat zur Histomechanik die Histochemie zu treten.

Seit Andral, der vor 100 Jahren den Entzündungsbegriff verwarf, weil er einer alten Münze gleiche, die durch langen Gebrauch ihr Gepräge verloren habe und daher außer Kurs zu setzen sei, ist kein anderer wie Thoma mit der Entzündung so scharf ins Gericht gegangen. Die Entzündung als lokale Erkrankung, zusammengesetzt aus Kreislaufstörungen, progressiven und regressiven Metamorphosen der Gewebe, passe fast für alle Organerkrankungen. Der Entzündungsbegriff sei also fallen zu lassen, weil eine Einigung über seine Definition, sei sie symptomatisch oder kausal oder teleologisch-mechanisch, aussichtslos sei, weil er zu allgemein und unbestimmt sei, und Momente einführe, die sich nicht aus induktiver Beobachtung ergäben, sondern aus Analogieschlüssen gewonnen würden. Die induktive Methode soll den Entzündungsvorgang in elementare Formen der Erkrankung auflösen, in Störung der Innervation, des Blutumlaufes, der regressiven und progressiven Umwandlungen, und nach der ätiologischen Forschung die physikalische, chemische, infektiöse Einwirkung feststellen.

Früh schon und gleichzeitig mit Malassez (1889) hat er die Deutung der Einschlüsse in Krebszellen als parasitäre Gebilde mit weiser Zurückhaltung erwogen, ehe diese Jagd nach dem Krebserreger in kritikloses Fahrwasser geriet. Im Heidelberger Institut ist noch sein Injektionsapparat mit Luftpumpe und Windkessel in Gebrauch, der auch bei Injektionen ganzer Leichen gute Dienste tut. Eines der besten Mikrotome trägt seinen Namen über die Erde und sein Objektträger für Kreislaufuntersuchungen am lebenden Tier ist in jedermanns Hand. Daß Thoma bei seiner mechanischen Richtung doch auch ein offenes Auge für die Welt der Anschauung hatte, zeigen die musterhaften Abbildungen seiner allgemeinen Pathologie (1894).

In Heidelberg 1873 habilitiert, war er dann 1884—1894 ordentlicher Professor in Dorpat, das er, ein Opfer der deutschfeindlichen Maßregeln der russischen Regierung verließ und mit Magdeburg vertauschte, wo er als Prosektor wirkte. Von 1906 an lebte er in Heidelberg. Daß ihm nicht wieder eine Lehrtätigkeit an den deutschen Hochschulen vergönnt war, ist zu be-

dauern, denn für seine Lehrgaben zeugen die guten Arbeiten seiner Dorpater Schüler: Bregmann, Dembowski, Engelmann, Epstein, Friedrichson, Goldenblum, Kaefer, Luck, Luntz, Mehnert, Panski, Sack, Terestschenko, Weiß, Westphalen und v. Zoege-Manteuffel u. a.

Bis in die letzte Zeit seines Lebens konnte man die Reife seines Urteils und die Schärfe seines Verstandes bewundern.

Paul Ernst, Heidelberg.

Aus der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Augsburg.  
(Dirig. Arzt: Prof. Dr. Friedrich Port.)

## Über die Wirkungsweise des Neucesols auf den Wasser- und Kochsalzstoffwechsel, zugleich ein Beitrag zur Frage des Diabetes insipidus.

Von

Dr. med. Ernst Enzinger,  
Assistenzarzt.

(Mit 8 Kurven.)

Das von der Firma E. Merck, Darmstadt, unter dem Namen Neucesol<sup>1)</sup> in den Handel gebrachte Antidipticum wird auf der inneren Abteilung des hiesigen Krankenhauses schon seit längerer Zeit verwendet.

Besonders gute Wirkung auf das Durstempfinden konnte bei cardialen Ödemen, bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz beobachtet werden; sehr erleichtert wurde durch gleichzeitige Neucesoldarreicherung die Durchführung von Durstkuren. Bei akuten fieberhaften Erkrankungen versagte Neucesol zumeist. Unangenehme Nebenerscheinungen oder nachteilige Wirkungen wurden in keinem Falle, auch nicht bei Steigerung der gebräuchlichen Dosis auf das Doppelte, wie dies bei den unten zu berichtenden Versuchen geschah, beobachtet.

Beim Studium der Cesolwirkung auf das Durstgefühl steht das Durstproblem im Vordergrund. Raummangel verbietet mir hier näher darauf einzugehen. Es muß unterschieden werden zwischen Durst, d. i. Flüssigkeitsbedürfnis des Organismus, und subjektivem Durstgefühl. Die alte Auffassung des Durstes, der lokal durch Trockenheit im Mund und Rachen entstehen sollte (Haller), wurde schon von Tiedemann und Claude Bernard als unrichtig erkannt. K. v. Voit scheidet streng zwischen lokalem und allgemeinem Durst und Nothnagel spricht

1) Chemische Zusammensetzung, pharmakodynamische Wirkungsweise und Dosierung s. Spezialliteratur.

von einem Durstzentrum in der Medulla oblongata. Die heutigen Forscher sprechen fast alle vornehmlich von einem allgemeinen Durst, der durch Vermehrung osmotisch-aktiver Stoffe im Blut (bes. NaCl-Vermehrung) bedingt sei; es werde durch diese Hypertonie im Blut das Durstzentrum im Zwischenhirn direkt gereizt (ähnlich Kohlensäureanhäufung und Atemzentrum) (E. Meyer, E. Leschke, Veil, E. Heiß). Nach E. Heiß hätten wir etwa folgenden Reflexvorgang anzunehmen: Direkte Reizung des Durstzentrums (im Zwischenhirn) durch das hyper-tonische Blut, von hier aus Auslösung der Kontraktionszustände in der Schlundmuskulatur auf zentrifugalem Nervenweg und schließlich das Bewußtwerden des Durstes (die Durstempfindung) durch zentripetale Erregung von der Schlundmuskulatur aus nach dem Großhirn. Daneben können aber auch rein psychisch vom Großhirn aus Durstempfindungen ausgelöst werden.

Fast alle von uns mit Neucesol behandelten Patienten erklärten, daß dadurch

1. das Durstgefühl herabgemindert werde (sie müßten nicht mehr so viel trinken); nach Einnahme von 1—2 Tabletten hielt diese Wirkung meist 2—3 Stunden bis zu  $\frac{1}{2}$  Tage an,
2. daß kurz nach Verabreichung des Cesols ein vermehrter Speichelfluß auftrete, der ca.  $\frac{1}{4}$  Stunde lang anhält.

Es liegt nun nahe, den durch das Neucesol bewirkten vermehrten Speichelfluß als Ursache des verminderten Durstgefühls anzusprechen. Wenn auch nach heutiger Auffassung dem lokalen Durst nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt, so darf doch wohl eine wenn auch nur vorübergehende Einwirkung auf das Durstempfinden durch diese Hypersekretion angenommen werden. Eine solche rein symptomatische Wirkungsweise erklärt aber keineswegs die durch Gesol erreichbare günstige Beeinflussung des wirklichen allgemeinen Durstes bei länger anhaltenden Durstzuständen, wie wir sie in einem Falle von sekundärer Schrumpfnieren, bei Polydipsie und einem Falle von Diabetes insipidus beobachten konnten. Zu unseren Versuchen bezüglich der NaCl-Ausscheidung unter Neucesol wurden wir durch eine Beobachtung über den NaCl-Stoffwechsel bei unserer Diabetes insipidus-Kranken veranlaßt.<sup>1)</sup>

Es wurde an einer Reihe nierengesunder und nierenkranker Patienten die tägliche Flüssigkeitsein- und -abgabe, spezifisches Gewicht, NaCl und Gesamt-N im Harn bestimmt und vereinzelt auch Gefrierpunktsbestimmungen im Serum vorgenommen. Selbstverständlich wurde in allen Versuchsreihen einschließlich der Vor- und Nachtage bei der Kostüberwachung besonderes Augenmerk auf den NaCl-Gehalt der Tageskost gelegt; er betrug durchschnittlich 10—12 g. Von einer regelmäßigen Blutkochsalzbestimmung mußte leider vorerst abgesehen werden, da die Mikromethoden uns bisher nicht zur Verfügung standen.

Bei einer Anzahl von Nierengesunden bzw. Nichtpolyurikern, denen

---

1) Die Firma Merck hat uns in dankenswerter Weise zu den Versuchen das Präparat zur Verfügung gestellt.



durch zirka 14 Tage hindurch Neucesol in Tabletten oder als Injektionen bei gleicher Kost und vor allem gleicher NaCl-Einnahme pro die verabreicht wurde, konnte eine wesentliche Beeinflussung der Flüssigkeitseinnahme und -abgabe sowie des NaCl-Gehaltes im Urin nicht festgestellt werden. Das Durstempfinden war vermindert; sie tranken außer der Nahrungsflüssigkeit meist nichts; ebenso war, besonders in den ersten Tagen, die stärkere Salivation nach Darreichung des Cesols vorhanden. Auch an den Nachtagen waren die Ausscheidungsverhältnisse für NaCl normal.

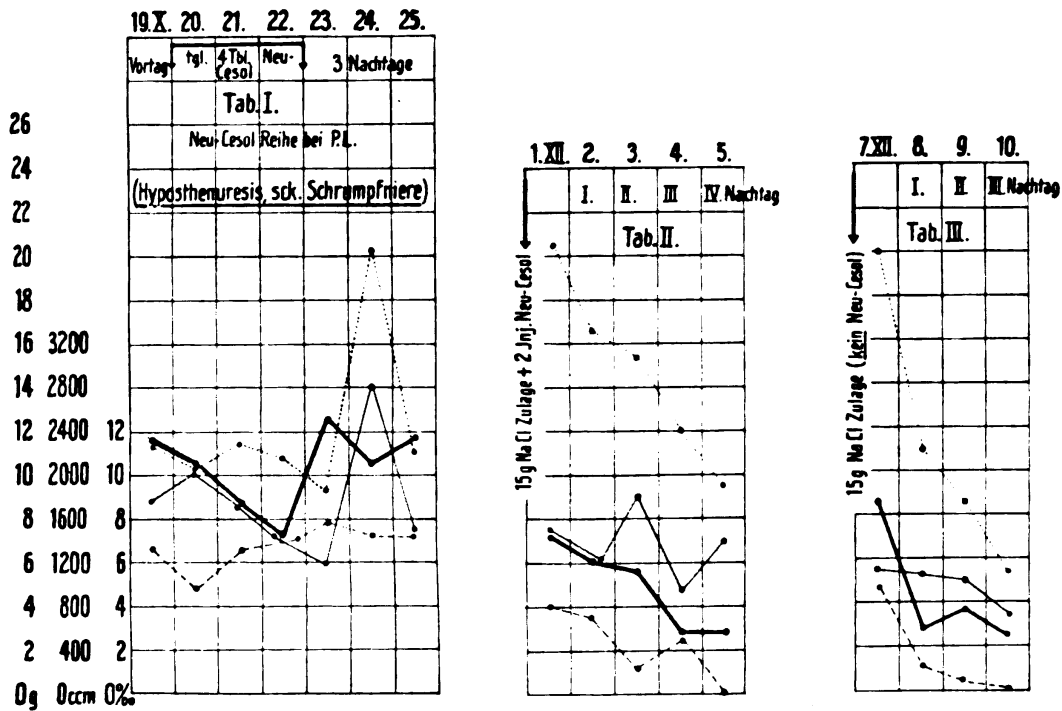
#### Fall 1. Sekundäre Schrumpfniere.

Ganz anders verhielten sich Fälle, über die nun berichtet werden soll: zunächst über eine Patientin mit sekundärer Schrumpfniere, die auch im Wasserkonzentrationsversuch bei etwas verzögerter Wasserausscheidung eine mangelnde Konzentrationfähigkeit aufwies. Die Hyposthenurie bestand bei der Fixation des spezifischen Gewichts auf 1010 während der ganzen Behandlungszeit. Patientin klagte immer viel über Durst.

Auf Neucesoldarreichung in Tablettenform durch 3 Tage hindurch (täglich 4 Tabletten) verminderte sich Flüssigkeitsaufnahme und Urinmenge je um  $\frac{1}{2}$  l, der NaCl pro Mill. Gehalt sank am 1. Tage von 6,6 ‰ auf 5,1 ‰ und stellte sich dann wieder auf normale Werte ein. Am 1. Nachtage wurden trotz vermehrter Flüssigkeitsaufnahme (2500 ccm) nur 1200 ccm Harn entleert mit einem NaCl-Gehalt von 9,36 g. Am 2. Nachtage jedoch erfolgte eine NaCl-Ausschwemmung von 20,16 g und 7,2 ‰ (verzögerte Ausscheidung). Ähnlich war das Verhalten bei einer 2. Versuchsreihe mit Neucesolinjektionen. Nach längerem Zwischenraum wurde eine NaCl-Zulage von 15 g (im ganzen 30 g pro die) gleichzeitig mit Neucesol verabreicht. Die NaCl-Zulage wurde am gleichen Tage unter entsprechendem Anstieg der Urinmenge fast vollständig ausgeschieden, jedoch an den folgenden 3 Tagen sahen wir noch eine reichliche NaCl-Ausschwemmung und erst am 4. entsprachen die NaCl-Mengen wieder der Norm, während bei einem Versuch mit NaCl-Zulage ohne Neucesol diese Einstellung des NaCl-Stoffwechsels auf die Norm bereits am nächsten Tage erfolgt war (s. Kurve 1, 2 u. 3).

Es ließ sich demnach unter Neucesol bei der Patientin eine wesentliche Beeinflussung der Flüssigkeitseinnahme und -abgabe nicht feststellen. — Die geringe Verminderung der Flüssigkeitswerte im Beginn des Versuches ist wohl sekundär, die Patientin trank eben weniger, weil sie weniger Durst hatte. — Dagegen geht aus den 3 Kurven eine gleichsinnige Wirkung auf die NaCl-Ausscheidung hervor. Während der Neucesoltage erfolgte normale bis verminderte NaCl-Ausscheidung, nach Absetzen des Neucesols dagegen eine NaCl-Ausschwemmung, die die Norm weit überschreitet. Ein Vergleich der Kurven 2 und 3 macht die NaCl-Gleichgewichts-

störung durch Neucesol besonders deutlich; ohne Neucesol wird die NaCl-Zulage (Kurve 3) am gleichen Tage ausgeschieden und schon am nächsten Tag ist das Gleichgewicht wieder hergestellt; unter gleichzeitiger Neucesolgabe dagegen (Kurve 2) tritt erst am 4. Tag dieses Gleichgewicht wieder ein.



Kurve 1.

Kurve 2.

Kurve 3.

Erklärungen der Kurven.

———— = Flüssigkeitseinnahme; ———— = Urinmenge in 24<sup>h</sup>;  
 ..... = NaCl in g;                      - - - - - = NaCl in ‰.

Fall 2. Primäre Polydipsie.

Ein bezüglich der NaCl-Ausscheidung ähnliches Verhalten ließ sich bei Patientin B., die wegen nervöser Magenbeschwerden aufgenommen wurde, nachweisen. Patientin klagte auch über erhöhtes Durstgefühl, weshalb sie Neucesol verabreicht erhielt und wir sie zu unseren Versuchen heranzogen (zunächst in der Reihe der sog. Nierengesunden). Unter genauer Beobachtung der Flüssigkeitstagesmengen ließ sich jedoch bei ihr eine Polydipsie feststellen. Patientin trank bis zu 7 l und schied etwa gleiche Mengen aus; der NaCl-‰-Gehalt war entsprechend niedrig, im Durchschnitt 4,5 pro ‰. Irgendwelche Niereninsuffizienz bestand nicht. Durch

genauere Untersuchungen (Durstversuch, Wasserkonzentrationsversuch) konnten wir eine primäre Polyurie ablehnen. Die Wassermannsche Reaktion war negativ.

Kurve 4 gibt die bei einem Neucesolversuch an dieser Pat. gemachten Beobachtungen wieder. Versuchsanordnung ähnlich wie bei Tab. 1.

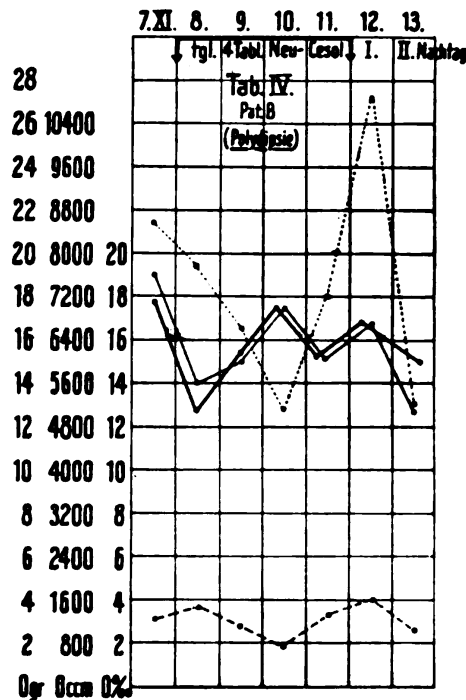
Fall 3. Diabetes insipidus.

Am klarsten trat der Neucesoleinfluß bei einem Diabetes insipidus-Fall zutage.

Anamnese: Pat. K., 24 Jahre, Familienanamnese o. B. Mit 13 Jahren wegen Cataracta compl. Enucleation des rechten Auges. Seit Kindheit (n. M. der Pat. seit der Operation) besteht Polyurie und Polydipsie (10—15 l pro die). Diese Angabe wird von der seinerzeitigen Pflegeschwester bis ins Kleinste bestätigt und ist deshalb wichtig, weil Pat. sich vor 2 Jahrenluetisch infizierte und wir zunächst hier die Ätiologie des Diabetes bei ihr suchten. Wa.-Reaktion im Blut zurzeit schwach +, im Liquor —. Während einer Schwangerschaft im Vorjahre vermehrter Durst; am Tag der Entbindung nahm Pat. sehr reichliche Mengen kalten Kompotts ein; seither täglich 10—15 l H<sub>2</sub>O-Einnahme und Diuresis. Nieren und sonstige Organe klinisch o. B. Schädelbasi Aufnahme zeigt keine Hypophysenveränderung.

Zunächst mußte die Frage, ob es sich um eine primäre Polyurie, also einen echten Diabetes insipidus, oder um eine primäre Polydipsie, einen sog. Pseudodiabetes handle, geklärt werden. Die Versuche bestätigten das erstere.

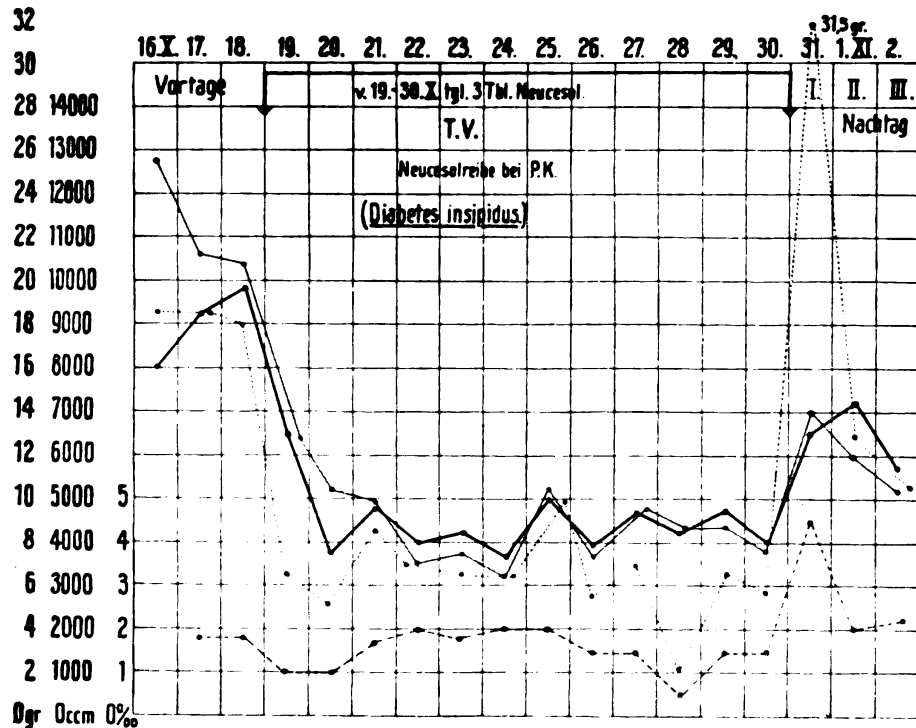
Von diesen Versuchen (unter NaCl-Zulage, Pituglandolversuch, Dursttag, Theocinversuch) sei nur erwähnt, daß Pat. auf 10 g NaCl-Zulage mit 5 1/2 l Urinmehrausscheidung bei Gleichbleiben des spez. Gew. reagierte: Flüssigkeitseinnahme 7 l (Vortrag 6,5 l); Urinmenge 15,5 l (10 l) spez. Gew.: 1000. NaCl-Gehalt 23,25 g bzw. 1,5 ‰ (12,5 g bzw. 1,25 ‰). Sowohl aus der NaCl-Bestimmung (‰-Gehalt) der einzelnen Harnmengen beim Durstversuch, dem Pituglandolversuch, ebenso wie aus dem weiter unten angegebenen Versuch mit Neucesol + NaCl-Zulage ging hervor, daß auch unsere Patientin unter bestimmten



Kurve 4.

Bedingungen wohl eine gewisse Konzentrationsfähigkeit besitzt; es ist eben, wie schon von verschiedenen Seiten betont wurde (in jüngerer Zeit besonders von Öhme), die Ursache der Polyurie beim Diabetes insipidus nicht lediglich in einem Mangel der Konzentrationsfähigkeit zu suchen.

Beobachtungen an unserer Patientin unter Neucesoldarreichung: Durchschnittliche Wasseraufnahme vor Neucesolverabreichung 8–10 l in 24 Stunden, Urinmengen 10–13 l. Das spez. Gewicht war ziemlich konstant 1000.



Kurve 5.

a) Vom 10. Okt. bis 30. Okt. 1923 erhielt Patientin täglich 2–3 Tabletten Neucesol (0,05). Das Durstgefühl ließ bedeutend nach, meist verspürte sie 2–3 Stunden lang nach Einnahme des Cesols keinen oder nur mäßigen Durst. Die Wasserzufuhr wurde nicht beschränkt; trotzdem trank Patientin am 1. Tage nur noch 6,5 l gegenüber 9,75 l des Vortages. Die Urinmenge sank von 10,3 l auf 6,4 l. Das spez. Gew. war 1000. Sowohl der Gesamtkochsalzgehalt als auch der pro ‰-Gehalt fielen von zirka 18 g bzw. 1,75 pro ‰ auf 6,4 g bzw. 1 pro ‰. In den folgenden Tagen der Versuchsreihe (vgl. Kurve 5) ließen sich unter Neucesol Flüssigkeitsaufnahme und -abgabe noch weiterhin vermindern (auf zirka 4000 ccm), das spez. Gew. stieg bis 1004, der NaCl pro ‰-Gehalt an einem Tag bis 2 pro ‰ und 10 g. (Im Mittel 1,5 pro ‰ und 7 g.) Am letzten Tage der Versuchsreihe hatte Patientin nur 1 Tablette Neucesol genommen. Auffallend sind nun die Zahlen-

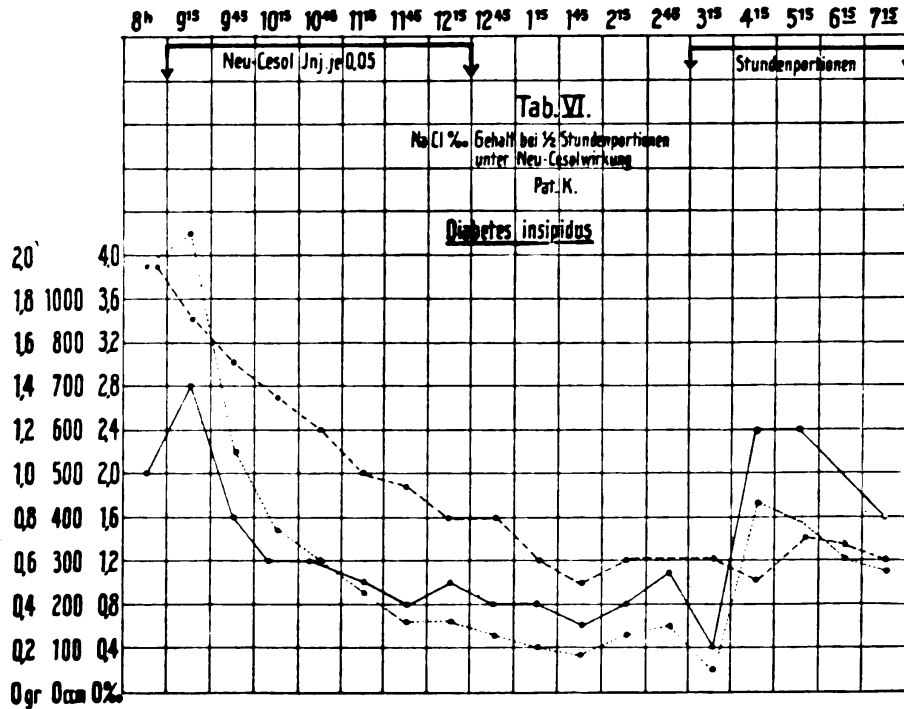
verhältnisse am 1. Tage nach Einstellung der Neucesolmedikation: Es stiegen Flüssigkeitsaufnahme und -abgabe etwa um die Hälfte an ( $6\frac{1}{2}$  und 7 l), die Kochsalzmenge jedoch stieg auf Werte, die Patientin nicht einmal beim Versuch mit 10 g NaCl-Zulage und einer Diurese von 15,5 l erreichte, nämlich auf 31,5 g bei einem pro ‰-Gehalt von 4,5 pro ‰. Diese Zahlen sprechen noch deutlicher, wenn wir den Pituglandolversuch in Vergleich stellen. Hier konnten wir zwar einen pro ‰-Gehalt bis zu 7 pro ‰ an einer Teilportion feststellen, der Durchschnittsgehalt aus der 24 Stundenmenge jedoch war nur 1,5 pro ‰. Stieg im Neucesolversuch die Menge der Flüssigkeitsaufnahme und -abgabe am 1. Nachtage im Verhältnis von 2:3, so steigerte sich der NaCl pro ‰-Gehalt im Verhältnis 1:3, d. h. die Steigerung von Flüssigkeitsausscheidung und Kochsalzausscheidung verhält sich wie 1:6. Das klare Ergebnis dieser Versuchsreihe ist demnach:

Unter der Neucesoldarreicherung trat bei unserer Patientin eine Einschränkung der Wasseraufnahme und -ausscheidung ein, zugleich, und dies aber in viel höherem Grade eine absolute und relative Verminderung der ausgeschiedenen Kochsalzmengen. Mit dem Aufhören der Neucesolgaben beobachten wir eine mäßige Zunahme der Flüssigkeitsmengen, die aber bei weitem nicht die Zahlen der Wasserein- und -ausgabe vor der Neucesolmedikation erreichen. Die Kochsalzmengen jedoch übersteigen die entsprechenden Zahlen um ein Bedeutendes, kurz im wesentlichen eine NaCl-Retention mit folgender NaCl-Ausschwemmung. Die bei diesem Versuche neben der NaCl-Retention gleichzeitig zutage getretene Verminderung in der Urinausscheidung ist nach unserer Auffassung eine sekundäre. Daß sie nur bei der Diabetes-insipiduskranken deutlich in Erscheinung trat, bestärkt uns in unserer Anschauung über die Ätiologie dieser Krankheit. Wir glauben, daß sich bei Diabetikern der wassersezernierende Apparat in einem dauernden Reizzustand befindet (Oehme) und daß durch die diuretische Wirkung des Kochsalzes dieser Reiz dauernd erhalten und gesteigert wird. Es handelt sich dabei nach unser Auffassung um zentrale Vorgänge vom „NaCl-Zentrum“ aus auf das „Wasserausscheidungszentrum“. Aus dieser Annahme geht für unseren Fall hervor, daß durch eine lähmende Einwirkung auf das Kochsalzzentrum unter Neucesol auch der diuretische Reiz des NaCl beim Diabetiker in Wegfall kommt und so sekundär die NaCl-Retention von einer Verminderung der Diurese gefolgt ist.

b) Bezüglich der Kochsalzausscheidung am Nachtage verhielt sich eine zweite und kürzere Versuchsreihe ebenso wie die erste. Absolute und relative NaCl-Mengen überstiegen die während der ganzen Behandlungsdauer sonst beobachteten Werte, die absolute Menge kam der NaCl-

Ausscheidung am Tage mit 10 g NaCl-Zulage etwa gleich und der relative NaCl-Gehalt überstieg jenen um mehr als 1 pro ‰ (1,75—2,8).

c) Nach dieser wiederholten Feststellung des auffallenden Verhaltens unserer Patientin bezüglich der NaCl-Ausscheidung bei Neucesol war es wünschenswert den Ablauf der Cesolwirkung durch Prüfung der Urinportionen auf ihren NaCl-Gehalt zu studieren. Es wurde zu diesem Zweck die subkutane Darreichung des Medikaments gewählt. Am 3. XII. erhielt Patientin am Morgen keine Flüssigkeit. Es darf daher angenommen werden, daß bis 8 Uhr a. m. der Nachturin vollständig ausgeschieden war. Um 8 Uhr früh ließ Patientin nochmals Urin und zwar 500 ccm



Kurve 6.

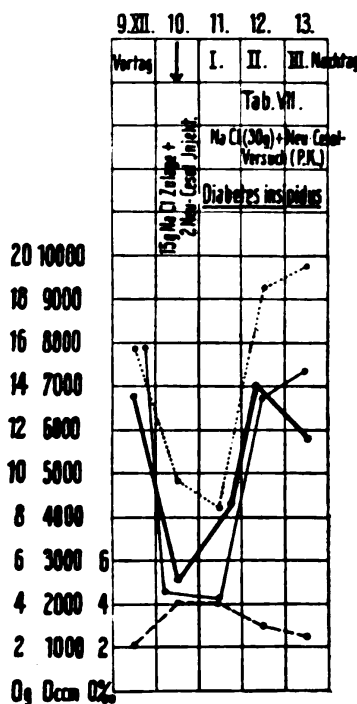
vom spez. Gew. 1001 bei einem NaCl-Gehalt von 3,9 pro ‰. Um 8 Uhr 45 wurde eine Amp. 0,05 Neucesol injiziert. Die Harnportionen wurden halbstündig aufgefangen und untersucht; die Wasserzufuhr war nicht beschränkt worden. Wie die Untersuchungen ergaben, fiel die NaCl-Konzentration von der 1. Teilportion abgesehen stetig ab und zwar von 3,9 pro ‰ zunächst bis auf 1,6 pro ‰ (vgl. Kurve 6). Die Harnmengen blieben ziemlich hoch. Als sich von 12 Uhr 15 bis 12 Uhr 45 kein Sinken des NaCl-Gehaltes mehr zeigte, erhielt Patientin nochmals eine Injektion mit der Wirkung, daß der NaCl-Gehalt in den folgenden 1/2 Stundenportionen bis auf 1 ‰ weiterhin sank, bis zum Abend niedrig blieb und erst im Nachturin auf 1,4 pro ‰ im Mittel anstieg. Bezüglich der Flüssigkeitsaufnahme und -abgabe im ganzen war keine Abweichung eingetreten. Auch auf die Gesamtkochsalzausscheidung

hatte dieser 1-Tageversuch keinen sichtbaren Einfluß, sofern man nicht die am 2. Nachtage auftretende NaCl-Ausscheidung von 19,2 g als analoge NaCl-Mehrausscheidung wie bei den beiden oben beschriebenen Versuchsreihen ansehen will.<sup>1)</sup>

Zweifellos dürfen wir auch aus diesem 3. Versuch bei unserer Diabetespatientin das Sinken des NaCl-%<sub>00</sub>-Gehaltes von 3,9 pro ‰ auf 1,0 pro ‰ als eine unmittelbare Wirkung des Neucesols ansprechen. Es wird damit, was uns Versuch a) und b) bereits zeigte, eine NaCl-Retention unter Neucesol bestätigt.

Diese im gleichen Sinne zu deutende Beobachtung bezüglich der NaCl-Retention im Verlaufe der 3 beschriebenen Versuche bestimmte uns nach einer 8-tägigen Pause noch eine weitere Versuchsordnung zu treffen, nämlich eine gleichzeitige Darreichung von Neucesol + einer NaCl-Zulage von 15 g.

Patientin bekam an diesem Tage im ganzen 30 g NaCl verabreicht. Am Vortage betrug die Flüssigkeitseinnahme 6750 ccm, die Ausscheidung 7900 ccm, das spez. Gewicht 1002, der NaCl-Gehalt 15,8 g und 2 pro ‰. Am Versuchstage (10. Dez.) nahm Patientin um 7 Uhr früh 15 g NaCl in Oblate und erhielt die 1. Neucesolinjektion um 7<sup>30</sup> Uhr (s. Kurve 7); eine 2. Neucesolinjektion wurde um 12 Uhr mittags gegeben; die Wasserzufuhr wurde dabei möglichst beschränkt und der ganze Versuch im Isolierzimmer durchgeführt. Die gewonnenen Harnportionen wurden einzeln untersucht. Es zeigte sich dabei wiederum, daß unsere Patientin unter bestimmten Bedingungen recht wohl in der Lage ist bis zu einem gewissen Grade zu konzentrieren; der durchschnittliche NaCl-Gehalt betrug 4 ‰ und stieg sogar bis zu 5,5 ‰ an. Dagegen betrug die Gesamt-NaCl-Ausscheidung bei einer Einnahme von 30 g nur 9,4 g, also weniger als  $\frac{1}{3}$  der Einnahme. Die Urinmenge blieb sogar etwas hinter der Wassereinnahme zurück (2350 und 2500). Auch am 1. Nachtage war die Harnmenge sehr niedrig und betrug nur die Hälfte der Flüssigkeitsaufnahme bei einer ebenso niedrigen NaCl-



Kurve 7.

1) Wir gewannen bei den Versuchen an dieser und anderen Pat. den Eindruck, daß bei wiederholter, längerer Darreichung sich die Cesolwirkung abschwächt, doch ist die symptomatische Wirkung auch bei Dauerverabreichung noch eine gute.

**Ausscheidung**, (2100 Urin bei einer Einnahme von 4250 Flüssigkeit. NaCl 4 ‰ bzw. 8,4 g.) Erst am 2. bzw. 3. Nachtage erfolgte bei reichlicher Wasseraufnahme und Ausscheidung auch eine Kochsalzausschwemmung von je 18 bzw. 19 g; dabei war der NaCl-‰-Gehalt immer noch ein für unsere Patientin hoher; er betrug an den 3 Tagen 2,7 ‰ gegenüber 1,5—2 der Norm.

Vergleichen wir damit die oben angegebene Wasser- und Kochsalzausscheidung am Tage mit 10 g NaCl-Zulage! Dort wurde die NaCl-Zulage mit einer deutlichen Vermehrung der Diurese und vollständiger Ausschwemmung des zugeführten Kochsalzes beantwortet. Für die Tatsache, daß Patientin diesmal die NaCl-Zulage völlig retinierte, ist wohl kein anderer Grund einzusehen, zumal am Nachtage die Wasseraufnahme die gelieferte Urinmenge um das Doppelte übersteigt, als eben die kochsalzretinierende Wirkung der Cesole. Die verzögerte Ausscheidung wurde auch am 2. und 3. Tag durch eine NaCl-Ausschwemmung wieder eingeholt.

Die von uns gemachten und bisher dargelegten Beobachtungen einer Beeinflussung der NaCl-Ausscheidung bei Nierenkranken bzw. Polyurikern und Polydiptikern im Sinne einer Retention ließen uns die unbedingte Richtigkeit der von uns anfangs auf Grund mehrfacher Versuche an Nierengesunden aufgestellten Behauptung, daß die Cesole beim Normalen auf den NaCl-Stoffwechsel ohne jeden Einfluß sind, Zweifel setzen. Es drängte sich die Überlegung auf, ob nicht eben die von uns angewandte Untersuchungsmethode des ganzen 24 Stundenharns eine zu grobe und ungenaue ist, so daß dabei eine geringgradige Beeinflussung des NaCl-Stoffwechsels durch Neucesol nicht mehr zutage tritt. Die komplizierte, noch durchaus ungeklärte Regulationsfähigkeit des Nierenorgans auf die verschiedenartigsten und minimalen Reize könnte ja wohl eine bei Nierenkranken oder Polyurikern deutlich in Erscheinung tretende Neucesolwirkung vollständig oder doch wenigstens so ausgleichen, daß sie bei unserer gewohnten Untersuchungsmethode als nicht vorhanden erscheint. Es wurde deshalb an einem Normalfalle nochmals ein Neucesolversuch gemacht und zwar trafen wir folgende Versuchsanordnung:

Es wurde

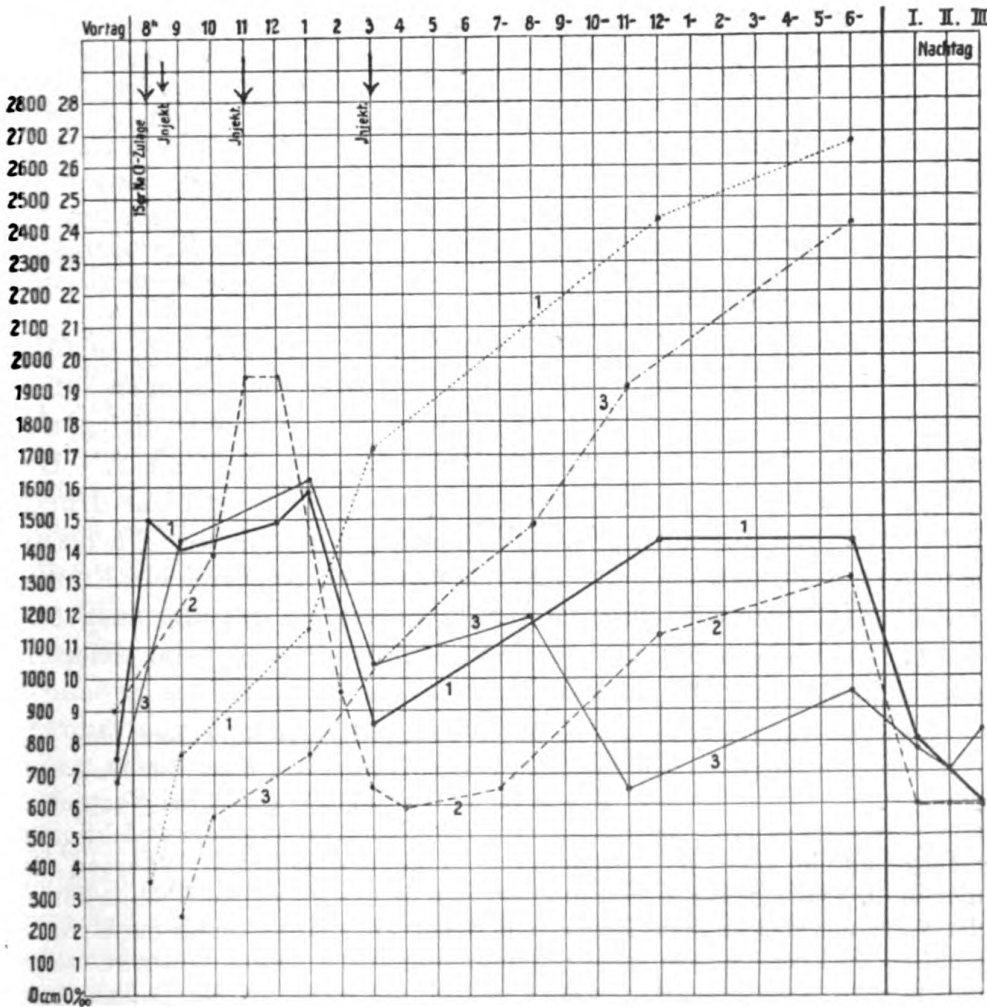
1. Das NaCl-Angebot des Organismus durch eine Kochsalzzulage von 15 g (im ganzen 30 g pro die) gesteigert.
2. Statt der peroralen Darreichung des Neucesols die rascher und intensiver wirkende subkutane Injektion gewählt und
3. statt der 24-Stundenmenge die Einzelportionen (soweit möglich Stundenportionen) untersucht.
4. Wurde derselbe Versuch nach 5 tägiger Pause nochmals angestellt, jedoch zum Vergleich ohne Neucesol.

Während an beiden Versuchstagen die eingenommene NaCl-Menge prompt ausgeschieden wurde und auch an dem Nachtage keine wesentliche Differenz in den absoluten NaCl-Mengen des 24 Stundenharns sich zeigte, ist der Unterschied der NaCl-Konzentration in den einzelnen, ent-



sprechenden Teilportionen der beiden Versuchstage ein sehr beachtenswerter. Eine deutliche Übersicht hierüber gibt die beifolgende graphische Darstellung (Kurve 8).

Jeweils  $7\frac{3}{4}$  Uhr morgens wurden 15 g NaCl in Oblate verabreicht, die übrigen 15 g NaCl waren in der Tageskost enthalten; die Kost



Vortagen stieg der Kochsalzgehalt in den Vormittagsstunden der Versuchstage an und erreichte bei Versuch 1 um 1 Uhr mittags, bei Versuch 2 (ohne Neucesol) bereits um 11 Uhr vormittags die höchste Konzentration. Während die NaCl-Konzentration im Versuch mit Neucesol nicht über 15,9 ‰ anstieg, stieg sie bei NaCl-Zulage allein bis 19,4 ‰. Der schneller erreichten und höheren Konzentration an diesem Tage (Versuch 2) entsprach in den Nachmittagsstunden ein Sinken des NaCl-Gehaltes bis auf 6 ‰, dem erst in den Nachtportionen wieder ein mäßiger Anstieg folgte. Schon am 1. Nachtage hatte sich der NaCl-Gehalt auf für unsere Patientin normale, sogar niedrigere Werte = 6 ‰ eingestellt. Am Versuchstag mit Neucesol (1) sank der NaCl-Gehalt (ebenso wie er nur langsamer bis zu einer Höhe angestiegen war, die um fast 4 ‰ niedriger als im Versuch 2 blieb) langsamer und nur bis 8,6 ‰ und erreichte in den Nachtstunden wieder eine Konzentration von 14 ‰. An den Nachttagen fiel der NaCl-Gehalt langsam ab und sank erst am 3. Tage auf das Niveau des 1. Tages in Versuch 2.

Wenn wir die beiden Kurven miteinander vergleichen, so fällt die Gleichsinnigkeit in ihren Auf- und Abwärtsbewegungen sofort ins Auge, nur daß am Versuchstage 1 (mit Neucesol) die ganze Kurve einen flacheren Verlauf nimmt als bei Versuch 2. Die Amplituden von 1 und 2 verhalten sich wie 7,2 zu 13,4. Durch diese von uns gewählte Versuchsanordnung dürfte der Nachweis gelungen sein, daß auch beim Normalen durch Neucesol ein Einfluß auf die NaCl-Ausscheidung im Sinne einer Verzögerung ausgeübt wird, wenn auch in viel geringerem Grade als beim Nierengeschädigten oder Polyuriker.

Anschließend möchte ich noch auf einen Versuch hinweisen, den wir mit der gleichen Patientin machten. Nach einem weiteren Intervall von einigen Tagen wurde unter den gleichen Bedingungen wie bei Versuch 1 und 2 nochmals eine NaCl-Zulage verabreicht, die Neucesolinjektionen jedoch mit je einer Pituglandoleinspritzung kombiniert. Während in diesem 3. Versuch die Kurve, die den NaCl-‰-Gehalt der Teilportionen darstellt, mit der entsprechenden Kurve im Versuch 1 fast bis ins kleinste parallel verläuft und so die dort gemachte Beobachtung bestätigt, zeigt die Wasserausscheidungskurve im Versuch 3 (mit Pituglandol + Neucesol) eine entschiedene Verzögerung der Flüssigkeitsausscheidung gegenüber der Wasserausscheidungskurve im Versuch 1 (mit Neucesol ohne Pituglandol). Sie entspricht etwa einer Verzögerung von 6 Stunden.

Aus den 3 Versuchen geht hervor, daß die Neucesol- und Pituglandolwirkung sich nicht etwa gegenseitig aufheben, es läßt sich vielmehr eine Parallele ziehen, indem Pituglandol die Wasserausscheidung und Neucesol die Kochsalzausscheidung verzögert; unter kombinierter Darreichung wird sowohl die Wasser- als die Kochsalzausscheidung gehemmt.

Ob es sich bei der Neucesolwirkung um eine Erhöhung der

kochsalzretinierenden Kraft der Gewebe handelt oder ob lediglich ein Anstieg der Serumkochsalzwerte unter Neucesol stattfindet, oder ob beides der Fall ist, bedarf noch weiterer Klärung. Kühl fand unter Neucesol eine Neigung zur Eindickung des Blutes unter Ansteigen der Serumkochsalzwerte.

Wenn wir uns noch nach dem Angriffspunkt der Cesole im Organismus fragen, so erscheint eine Einwirkung auf die vegetativen Zentren im Zwischenhirn (regio subthalamica) am wahrscheinlichsten; dort müssen wir gesondert ein kochsalzregulierendes und ein wasserregulierendes Zentrum annehmen. Auch die vermehrte Salivation unter Neucesol dürfte auf eine zentrale Wirkung zurückzuführen sein. Erinnert man hier an die schon von Eckard gemachte und von Paul Jungmann und Erich Meyer bestätigte Beobachtung werden, daß nach der Piquüre bei Kaninchen in vielen Fällen eine profuse Speichelsekretion auftrat. (Über 20 ccm in der Stunde.)

Die durstmindernde Kraft des Neucesols mag zu einem geringen Teil vielleicht in dem speichelsekretorischen Reiz zu suchen sein, sicher aber muß in erster Linie eine zentrale Wirkungsweise des Cesols angenommen werden.

Die von uns festgestellte Beeinflussung des NaCl-Haushaltes im Sinne einer Retention und verzögerten NaCl-Ausscheidung unter Erhöhung der Serumkochsalzwerte (Kühl) bei gleichzeitiger Herabsetzung des Durstgefühles steht im Widerspruch mit den oben angegebenen modernen Theorien über das Entstehen des Durstes, daß nämlich dieser durch die Vermehrung osmotisch aktiver Stoffe, in erster Linie durch Kochsalzvermehrung im Blut und eine dadurch bedingte Reizung des Durstzentrums hervorgerufen werde. Man kann jedoch annehmen, daß die durstmindernde Neucesolwirkung (lähmende Wirkung) auf das Durstzentrum die Reizwirkung der NaCl-Erhöhung im Blut auf dieses Zentrum überkompensiert.

#### Zusammenfassung:

1. Unter Neucesol konnte im allgemeinen keine wesentliche Beeinflussung des Wasserhaushaltes festgestellt werden.

2. Der NaCl-Stoffwechsel wurde regelmäßig im Sinne einer Retention mit folgender NaCl-Ausschwemmung nach Absetzen des Mittels beeinflusst. Beim Normalen trat dies nur unter ganz bestimmten Versuchsbedingungen in Erscheinung. Inwieweit es sich dabei neben einer Erhöhung der Serumkochsalzwerte (vgl. Kühl)

auch um eine histiogene Retention handelt, bedarf noch weiterer Aufklärung.

3. Die Wirkungsweise der Cesole ist eine zentrale (auf die vegetativen Zentren im Zwischenhirn); auch der durstmindernde Einfluß ist kein rein symptomatischer (Salivation), es handelt sich auch hier um eine direkte Beeinflussung des Durstzentrums im Sinne einer Lähmung.

4. Die an unserer Diabetes-insipiduspatientin gemachten Beobachtungen lassen sich bei der Frage nach der Ätiologie dieser Krankheit in die Beweiskette eingliedern, die eine nervöse, zentrale Störung als primäres Moment beim Diabetes insipidus annimmt. Die von uns unter Neucesol nur beim Diabetes beobachtete gleichzeitige Herabminderung der Wasseraus- und -einfuhr (vgl. Müller u. Deloch) halten wir für eine Sekundärererscheinung infolge des herabgesetzten Durstgefühls und vor allem aber der verminderten NaCl-Ausscheidungstendenz des Organismus unter Neucesol.

#### Literatur.

- Boehnheim, Münchener med. Wochenschr. 1923, Nr. 27. — Decker jun., Münchener med. Wochenschr. 1919, Nr. 52. — Deloch, in Therapie der Gegenwart 1921. — Eisner, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 120. — Heiß, Experimentalstudien über die Durstempfindung. Inaug.-Diss., Würzburg 1917. — Horwitz, Arch. f. klin. Chir., Bd. 118. — Jungmann u. E. Meyer, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., 73. Bd., 1913. — Kirchner, Dissertation Halle 1921. — Kollert u. Bauer, Therapie d. Gegenwart. 1921. Heft 10. — Kühl, Münchener med. Wochenschr. 1924, Nr. 6. — Krehl, Path. Physiol. 1921. — Lichtwitz, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 65, 1911. — Lichtwitz u. Strohmeier, Arch. f. klin. Med. Bd. 116. — Loewy u. Wolfenstein, Therapie d. Gegenwart, Ausg. 1920. — E. Meyer, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 83. — E. Meyer u. Meyer-Bisch, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 137, 1921. — Müller, L. R., Münchener med. Wochenschr. 1920, Nr. 35. — Ohme, C., Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 127. — Osterland, Münchener med. Wochenschr. 1920, Nr. 46. — Schneider, Münchener med. Wochenschrift 1922, Nr. 49. — Schneider, Med. Klinik 1922, Nr. 50. — Schwenkenbecher, Münchener med. Wochenschr. 1909. — Ueber, Therapie d. Gegenwart, April 1919. — Veil, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 113, 1914. — Veil, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 115. — Veil, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 119 und Ergebnisse d. Inneren Med. Bd. 23, 1923. — Wiethe, Wiener klin. Wochenschr. 1923, Nr. 29. — Wisotzki, Münchener med. Wochenschrift 1923, Nr. 10.

Aus der medizinischen Klinik Breslau  
(Direktor: Geheimrat Minkowski).

## Über das gegenseitige Verhältnis der im Harn ausgeschiedenen Aceton- und $\beta$ -Oxybuttersäuremengen.

Von

Dr. Alfred Lublin.

In der Literatur finden sich die widersprechendsten Angaben darüber, in welchem Verhältnis die im Harn ausgeschiedenen Aceton- und  $\beta$ -Oxybuttersäuremengen zueinander stehen. Während nur wenige Autoren (Magnus-Levy, Engfeldt) die Ansicht vertreten, daß dieses Verhältnis großen unberechenbaren Schwankungen unterliegt, wird von der Mehrzahl der Forscher angegeben, daß die im Harn ausgeschiedenen  $\beta$ -Oxybuttersäuremengen ein konstantes Multiplum der Acetonmengen betragen. Der Grund für diese Differenz der Angaben dürfte in der Hauptsache in methodischen Fehlern zu suchen sein. Erst seitdem wir über kompendiöse Methoden verfügen, die eine langdauernde Beobachtung der getrennten Fraktionen der Acetonkörper im Harn zulassen, sind wir in der Lage, uns ein genaueres Bild von der absoluten Größe der Aceton- und  $\beta$ -Oxybuttersäuremengen zu machen.

Unter „Aceton“ verstehen wir heute nach dem Vorgange Engfeldt's das „Gesamtaceton“, d. h. Aceton plus Acetessigsäure, während im allgemeinen als „Acetonkörper“ die Summe von Gesamtaceton plus  $\beta$ -Oxybuttersäure bezeichnet zu werden pflegt.

An einem klinischen Material von 24 Versuchspersonen, unter denen sich vorwiegend Diabetiker (in den verschiedensten Stadien der Krankheit), zum kleinen Teil dagegen auch solche Patienten befanden, die eine anderweitig bedingte Acetonurie aufwiesen, wurde während eines längeren Zeitraums täglich das Verhältnis des im Harn ausgeschiedenen Acetons zu dem der  $\beta$ -Oxybuttersäure verfolgt. Dabei wurde darauf geachtet, daß während der Versuchs-

periode keine wesentliche Änderung der für den einzelnen Fall zweckdienlichen Diät erfolgte, und auch das Bild der Acetonkörperausscheidung weder durch eine Alkali- noch Insulintherapie verschleiert wurde. Der Vollständigkeit halber wurden bei einer Anzahl von Fällen auch die Aceton- und  $\beta$ -Oxybuttersäurewerte im Blut untersucht. An mehr als 200 Versuchstagen konnten gegen 500 Einzelanalysen ausgeführt werden, die dieser Arbeit zugrunde liegen.

Zur Methodik sei bemerkt, daß die quantitativen Aceton- und  $\beta$ -Oxybuttersäurebestimmungen im Harn und Blut mit den vom Verfasser angegebenen Mikromethoden (Biochem. Zeitschr. Bd. 133, S. 626, 1922) ausgeführt wurden. Die Harnzuckerwerte wurden polarimetrisch ermittelt; bei gleichzeitigem Vorhandensein größerer  $\beta$ -Oxybuttersäuremengen erfolgte die quantitative Bestimmung des Traubenzuckers im Harn nach dem Verfahren von Lehmann-Maquenne. Der Blutzucker wurde teils mit der Makromethode von Moeckel-Frank (Zeitschr. f. physiolog. Chem. 65, 323, 1910), teils mit den Mikromethoden von Bang und auch von Hagedorn und Jensen (Biochem. Zeitschr. 135, 46, 1923) bestimmt. Gelegentliche Kontrollbestimmungen (namentlich nach Ermittlung unwahrscheinlich hoher oder niedriger Aceton- und  $\beta$ -Oxybuttersäurewerte) mit den Makromethoden nach Messinger-Huppert in der Modifikation von Embden-Schmitz (Aceton) und nach Magnus-Levy mit dem Lind'schen Apparat ( $\beta$ -Oxybuttersäure) ergaben stets entsprechende oder übereinstimmende Werte.

Der Rausersparnis halber wird von einer ausführlichen Veröffentlichung der gesamten Analysenresultate abgesehen und dafür nur das Verhältnis Gesamtaceton: $\beta$ -Oxybuttersäure im Harn und Blut einzelner Fälle an aufeinander folgenden Tagen wiedergegeben.

a) Das Verhältnis Gesamtaceton: $\beta$ -Oxybuttersäure im Harn:

Fall 1 (Frau Poh., 44 Jahre alt, Diabetes): 1,5,2; 1/3,0; 1,5,1; 1/5,3; 1/6,4; 1/4,6; 1/2,9; 1,4,9; 1/2,5; 1,3,0.

Fall 2 (Frau Kar., 26 Jahre alt, Diabetes + Lungentuberkulose): 4,9; 1) 3,2; 3,1; 5,0; 3,0; 5,0.

Fall 5 (Frau Bern., 56 Jahre alt, Diabetes gravis): 2,7; 5,6.

Fall 6 (Knorr., 32 Jahre alt, Diabetes): 5,5; 6,0; 8,0; 9,6; 5,7; 5,6; 6,0; 6,7; 3,7; 3,2; 2,2; 2,7; 5,8; 3,0; 8,5; 3,4; 3,0; 4,0.

Fall 9 (Frau Hah., Diabetes gravis): 8,7; 4,5; 5,2; 5,1; 4,6; 4,4; 4,3; 4,9; 4,1.

Fall 13 (Jers., 37 Jahre alt, Diabetes levis): 5,0; 7,8; 3,0; 3,5; 2,3; 3,0; 4,0; 1,5; 4,2; 4,0; 2,0.

1) = 1:4,9; 1:3,2 usw.

Von einer Konstanz des Verhältnisses Aceton: $\beta$ -Oxybuttersäure kann demnach nicht gesprochen werden. In jedem Falle übertrifft allerdings, wie allgemein bekannt, die Menge der ausgeschiedenen  $\beta$ -Oxybuttersäure die des Acetons. Der größte Wert des Quotienten betrug 1:1,5, der kleinste 1:9,6. Somit deckt sich die Schwankungsbreite der von mir ermittelten Werte etwa mit derjenigen, die Magnus-Levy 1919 in der „Speziellen Pathologie und Therapie“ von Kraus-Brugsch mit 1:1,6 bis 1:7 angibt; die Zahlen Engfeldt's schwanken von 1:4,9 bis 1:10. Der von mir mitgeteilte Maximalwert von 1:1,5 ist ebenso wie der nächst kleinere Wert von 1:1,9 (in einem nicht zitierten Falle) an Tagen ermittelt worden, an denen nur Spuren von Acetonkörpern ausgeschieden worden waren. In der weitaus überwiegenden Mehrzahl der untersuchten Harn-Tagesmengen bewegte sich das Verhältnis Aceton: $\beta$ -Oxybuttersäure zwischen 1:2 und 1:8. Ist man in der Lage, die Untersuchungen bei ein und demselben Patienten monatelang fortzusetzen, so ergibt es sich wohl, daß zuweilen einige Tage hintereinander das gleiche Verhältnis wiederkehrt; aber ebenso häufig ändert sich dieses Verhältnis auch plötzlich, ohne daß diätetische oder therapeutische Maßnahmen als Ursache hierfür anzunehmen gewesen wären. Wenn Gigon noch im Jahre 1912 in seinem Referat „Neuere Diabetesforschungen“ (Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. IX, 206, 1912) seiner Verwunderung darüber Ausdruck gibt, daß „dieses konstante Verhältnis“, das er auf Grund seiner eigenen Erfahrungen und der Forschungsergebnisse von Landergren und Forßner gefunden zu haben glaubt, in Abrede gestellt worden ist, so erklärt sich diese Auffassung wohl zum Teil dadurch, daß mangels kompendiöser Methoden häufig nicht tägliche Harnuntersuchungen angestellt wurden, sondern die gesamte Harnmenge mehrerer Tage zur Untersuchung gelangte, so daß der so gefundene Mittelwert die Schwankungen der einzelnen Tageswerte verdecken mußte.

Eine Konstanz des Verhältnisses Aceton: $\beta$ -Oxybuttersäure ist von vornherein nicht wahrscheinlich, da schon die Menge des im Harn ausgeschiedenen präformierten Acetons veränderlich ist; denn es hängt von der Größe der Lungenventilation ab, wieviel von dem freien Aceton des Blutes ausgeatmet wird (Johannes Müller). Nach Engfeldt beträgt die Menge des freien Acetons im Harn durchschnittlich 11%, im Blut 55% des Gesamtacetons!

Sodann ist auch die Ausscheidungsgröße der ungespaltenen Acetessigsäure beträchtlichen Schwankungen unterworfen. Die





Fall 1 (Frau Poh., 44 Jahre alt, Diabetes): 1 : 5,6.

Fall 5 (Frau Bern., 56 Jahre alt, Diabetes gravis): 1 : 7,0, 1 : 4,3.

Fall 6 (Knorr., 32 Jahre alt, Diabetes): 2,3; 4,2; <sup>1)</sup> 8,3; 3,1.

Fall 18 (Bielsch., 29 Jahre alt, Diabetes gravissimus): 1,8; 1,3; 3,3; 1,2; 4,4; 1,4; 2,0; 1,8; 1,5; 2,5; 2,3; 3,5; 5,6; 1,7; 2,0.

Fall 24 (Gotts., Diabetes gravis bei Nebennierencarcinom): 2,1.

Es ist allerdings auffällig, daß der  $\beta$ -Oxybuttersäurewert im Blut den Acetonwert meist um weniger übertrifft als im Harn. Die große Mehrzahl der Quotienten Aceton: $\beta$ -Oxybuttersäure im Blut schwankt zwischen 1:1,5 und 1:3,5 (Engfeldt gibt eine Schwankungsbreite von 1:1,4 bis 1:4,8 an), wenn auch gelegentlich Werte von 1:1,2 und 1:8,3 ermittelt wurden.

Bestimmt man die Aceton- und  $\beta$ -Oxybuttersäurewerte gleichzeitig im Harn und Blut, so scheint es auf den ersten Blick, als ob das Verhältnis Aceton: $\beta$ -Oxybuttersäure im Harn von dem im Blute erheblich abweicht. Diese Diskrepanz soll aber nach Engfeldt nicht bestehen, wenn man anstatt des Gesamtacetons die ungespaltene Acetessigsäure im Harn und Blut analysiert (nach der Methode von Folin, indem das freie Aceton durch einen Luftstrom aus dem Gesamtaceton entfernt wird). Von der Überlegung ausgehend, daß die Acetessigsäure [ $\text{CH}_3\text{CO.CH}_2\text{COOH}$  resp.  $\text{CH}_3\text{C(OH):CHCOOH}$  mit dem Molekulargewicht 102] und die  $\beta$ -Oxybuttersäure [ $\text{CH}_3\text{CH(OH).CH}_2\text{COOH}$  mit dem Molekulargewicht 104] einander sehr nahestehende Körper der einbasischen Fettreihe sind, die die gleiche Anzahl in  $\beta$ -Stellung oxydierter C-Atome besitzen, nimmt Engfeldt auch an, daß diese beiden Säuren „auf nahezu gleichartige Weise“ durch die Tätigkeit der Nieren ausgeschieden werden, zumal sie beide als Natriumsalze zur Niere gelangen. So dürfte es nicht wundernehmen, wenn das gegenseitige Verhältnis der unzersetzten Acetessigsäure im Harn und Blut das gleiche wäre. Zur Berechnung dieses Verhältnisses führt Engfeldt den „ $\beta$ -Oxybuttersäurekoeffizienten“ ein, der angibt, wievielmals größer die  $\beta$ -Oxybuttersäurekonzentration im Harn als im Blut ist. Bei der Division des Wertes für die Harnacetessigsäure durch den „ $\beta$ -Oxybuttersäurekoeffizienten“ ergeben sich nach den leider nur in beschränkter Anzahl veröffentlichten Protokollen Engfeldt's Zahlen, die den empirisch ermittelten Werten für den Gehalt des Blutes an unzersetzter Acetessigsäure allerdings sehr nahe kommen und sich auch teilweise mit ihnen decken.

1) = 1:2,3; 1:4,2 usw.

Eine Nachprüfung dieser Untersuchungen liegt unseres Wissens noch nicht vor.

Zum Schluß sei noch kurz die Frage erörtert, ob bei der Ausscheidung der Acetonkörper von einem sog. „Schwellenwert“ im Blute gesprochen werden darf, wie man ihn beispielsweise zur Erklärung des dunklen Mechanismus bei der Ausscheidung des Traubenzuckers annimmt. Für das freie Aceton existiert nun ein solcher „Schwellenwert“ im Blute sicher nicht, da es sehr leicht diffundiert, wie aus folgendem Versuche Widmark's hervorgeht: Widmark spritzte in die Harnblase eines Versuchstieres eine Acetonlösung und konnte dann nachweisen, daß das Aceton in kürzester Zeit durch die Blasenwand diffundiert und in das Blut übergeht. Bei der Ausscheidung der Acetessigsäure und  $\beta$ -Oxybuttersäure spielt nun zwar offenbar der Grad ihrer Harnfähigkeit eine Rolle, denn es ist bekannt, daß diese beiden Säuren unter dem Einfluß der Alkalizufuhr in erhöhter Menge ausgeschieden werden; von einem eigentlichen „Schwellenwert“ dagegen scheint die Ausscheidung der Acetessigsäure und der  $\beta$ -Oxybuttersäure ebenfalls nicht abhängig zu sein, da Simultanbestimmungen des Acetons und der  $\beta$ -Oxybuttersäure im Blut und Harn ergeben haben, daß zum Beispiel im Beginne einer durch Kohlenhydratkarenz bedingten Acetonurie die Acetonkörper im Harn praktisch zur gleichen Zeit auftreten wie im Blut.

Das Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen ist dahin zusammenzufassen, daß das gegenseitige Verhältnis der im Harn ausgeschiedenen Aceton- und  $\beta$ -Oxybuttersäuremengen auch im einzelnen Falle ohne erkennbare Regel zwischen den Werten 1:2 und 1:8 schwankt.

#### Literatur.

- Arnold, Zentralbl. f. inn. Med. 1900, 417. — Bang, Mikromethoden zur Blutuntersuchung, München 1920. — Blum, Münchener med. Wochenschr. 1910, 683. — Dakin, Journ. of Biol. Chem. 8, 98, 1910. — Embden und Schmitz, Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden III, 2. Teil. — Engfeldt, Zeitschr. f. physiol. Chem. 112, 176, 1920. — Ders., „Beiträge zur Biochemie der Acetonkörper“, Lund 1920. — Ders., Biochem. Zeitschr. Bd. 144. H. 5, 6, 1924. — Forßner, Skand. Arch. f. Physiol. 22, 349, 1909 und 23, 305, 1910. — E. Friedmann, Hofmeister's Beitr. 11, 177, 1908. — Ders., ibidem 11, 202, 1908. — Ders. u. Maase, Med. Klin. 1909, 198. — Dies., ibidem 1910, 1368. — Dies., Biochem. Zeitschr. 27, 474, 1910. — Gigon, Med. Klin. 1909, 1443. — Ders., Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. IX, 206, 1912. — Ders., Zeitschr. f. klin. Med. 63, 420, 1907. — Ders. u. Massini, Deutsches Arch. f. klin. Med. 96, 531, 1909. — Hagedorn u. Jensen, Biochem. Zeitschr. 135, 46, 1923. — Knorr, Ber. d. deutschen chem.

Ges. 44, 1156, 1911. — Landergren, Nord. med. Ark. 1910, Abt. II, Nr. 10. — Lenk, Biochem. Zeitschr. 78, 224, 1916. — Lichtwitz, Berliner klin. Wochenschr. 1915, 399. — Lublin, Klin. Wochenschr. 1922, 894. — Ders., ibidem 1922, 1748. — Ders., ibidem 1922, 2285. — Ders., Biochem. Zeitschr. 133, 626, 1922. — Ders., ibidem 147, 187, 1924. — Ders., Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 45. — Ders., Deutsches Arch. f. klin. Med. 143, 342, 1924. — Magnus-Levy, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 40, 389, 1901. — Ders., Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. I, 352, 1908. — Ders., Handb. d. Path. d. Stoffw. von v. Noorden. — Ders., „Spez. Path. u. Ther.“ von Kraus-Brugsch I, 1, 1919. — Marriott, Journ. of biol. Chem. 18, 241, 1914. — K. H. Meyer, Ann. d. Chem. u. Pharmacie 380, 212, 1911. — Minkowski, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 31, 85, 1893. — Moeckel u. E. Frank, Zeitschr. f. physiol. Chem. 65, 323, 1910. — Johannes Müller, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 40, 351, 1898. — Naunyn, „Der Diabetes melitus“ in Nothnagel's Handbuch. — O. Neumann, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1910, 575. — H. Straub, Deutsches Arch. f. klin. Med. 109, 223, 1913. — Wakemann u. Dakin, Journ. of Biol. Chem. 8, 105, 1910. — Widmark, Act. med. scand. 52, 87, 1919. — Wilder, Journ. of Biol. Chem. 31, 56, 1917.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Greifswald  
(Direktor: Prof. Dr. H. Straub).

## Ödemstudien.

### III. Mitteilung.

#### Über das Blutödem. Ultrafiltrationsversuche am Blutserum Ödematöser.

Von

Priv.-Doz. Kurt Beckmann,  
Oberarzt der Klinik.

(Mit 1 Kurve.)

Die Bedeutung kolloidchemischer Vorgänge für die Entstehung der Ödeme ist in zahlreichen neueren Arbeiten sowohl in rein physiologischer (Ellinger und Heymann<sup>1)</sup> u. a.), wie pathologischer Beziehung (M. H. Fischer,<sup>2)</sup> Fodor und Fischer<sup>3)</sup> u. a.) hervorgehoben worden. Ellinger und seine Mitarbeiter<sup>4)</sup> sehen vor allem im Eiweiß und seinem Quellungsdruck eines der ausschlaggebendsten Momente für den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben. Sie konnten im Experiment vom Gewebe wie von der Blutbahn aus die starke wasseranziehende Kraft der Eiweißkörper nachweisen. Auch die Diurese und die Wirkung der Diuretica steht nach ihnen in enger Beziehung zu dem Quellungsdruck der Eiweißsole des Blutserums.

Auf diese Abhängigkeit ist in klinischer Beziehung bisher wenig geachtet worden. Man beurteilt im allgemeinen die Fähigkeit der Niere zur Wasserausscheidung je nach dem ihr in der Blutbahn zukommenden Angebot. Bei Eindickung des Blutes kann

---

1) Ellinger und Heymann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **90**, 336, 1921.

2) M. H. Fischer, Das Ödem, Dresden 1910.

3) Fodor und G. H. Fischer, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **29**, 465, 1922.

4) Ellinger, Münchener med. Wochenschr. 1920, Nr. 49.

auch bei normaler Niere keine genügende Diurese zustande kommen. In solchen Fällen ist der Schluß auf die vorwiegende allgemeine Gewebsschädigung naheliegend. Gerade zur Entscheidung über die extrarenale oder renale Ursache mancher Ödemformen ist ja vielfach die Untersuchung des Wassergehaltes des Blutserums von ausschlaggebender Bedeutung. Eine abnorme Eindickung des Blutes im Stadium der Ödembereitschaft wird im Sinne einer primären Gewebswirkung zu deuten sein (Volhard,<sup>1)</sup> Fr. Müller<sup>2)</sup>). In früheren Untersuchungen konnte ich<sup>3)</sup> eine derartige Eindickung nur bei kardialen Ödemen im Höhestadium nachweisen. Nonnenbruch<sup>4)</sup> gelang dieser Nachweis auch in einigen Fällen von Nierenerkrankungen, so daß auch hier das Vorkommen überwiegender Gewebswirkung sichergestellt werden konnte.

Besteht dagegen ein erhöhter Wassergehalt des Blutes bei gleichzeitig schlechter Diurese, so wird allgemein daraus geschlossen, daß das sezernierende Parenchym der Niere in seiner Funktion geschädigt ist oder die Störung auf einer ungenügenden Zirkulationsgröße in der Niere beruht. Es ist üblich, einen vermehrten Wassergehalt des Blutes dann anzunehmen, wenn sich eine Abnahme des Hb-Gehalts, des Eiweißgehalts oder des Trockenrückstandes nachweisen läßt. Die Bewertung dieser verschiedenen Faktoren wechselt bei den einzelnen Autoren (Bogendörfer und Nonnenbruch,<sup>5)</sup> Bauer und Aschner<sup>6)</sup>).

In sehr vielen Fällen von Ödemen renaler und anderer Genese findet sich nun aber keine Eindickung, sondern vielfach sogar eine über lange Zeiten anhaltende Verwässerung des Blutes. Trotz dieser Hydrämie ist in diesen Fällen die Diurese schlecht und die Ödeme nehmen eventuell noch mehr zu. Wir sehen ferner nicht allzu selten Fälle, in denen plötzlich Diurese vermehrt einsetzt, ohne daß der Grad der Hydrämie sich zunächst wesentlich ändert. Nach den neueren Anschauungen ist man in solchen Fällen geneigt, anzunehmen, daß durch irgendwelche Momente eine Zustandsänderung der Gewebskolloide eingetreten ist, die eine vermehrte Abgabe des Gewebswassers herbeiführte. Trotzdem drängt sich dabei

---

1) Volhard, Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Berlin 1918.

2) Fr. Müller, Veröff. a. d. Geb. d. Militärsanitätswesens, H. 65.

3) Beckmann, Deutsches Arch. f. klin. Med. 135, 39, 1921.

4) Nonnenbruch, Ebenda 136, 170, 1921.

5) Bogendörfer und Nonnenbruch, Ebenda 133, 389, 1920.

6) Bauer und Aschner, Ebenda 133, 270, 1922.

vor allem angesichts der dauernd bestehenden Hydrämie die Frage auf: Wieweit ist das durch die Untersuchungsmethoden nachweisbare Wasser im Blute für die Niere tatsächlich verfügbar? Es könnte sich darum handeln, daß das Wasser wenigstens zu einem Teil infolge physikalisch-chemischer Zustandsänderungen des Bluteiweißes in vermehrter Menge an dieses gebunden ist und infolgedessen gar nicht als freies Wasser rechnet. Da der Filtrationsdruck sich nicht wesentlich ändern dürfte, könnte in solchen Fällen angenommen werden, daß unter dem Einfluß unbekannter Faktoren der Hydratationsgrad des Eiweißes sich ändert, das Eiweiß gewissermaßen entquillt, sein bis dahin festgehaltenes Quellungswasser abgibt und damit für die Niere verfügbar macht.

Diese Gedankengänge veranlaßten mich, der Frage an Hand von Ultrafiltrationsversuchen am Serum Ödematöser unter gleichzeitiger Berücksichtigung der üblichen Methoden zur Bestimmung des Wassergehalts und der Beziehung zur Diurese nachzugehen.

Methodik: Zur Ultrafiltration wurde die von Ellinger und Neuschlosz<sup>1)</sup> angegebene Apparatur verwendet. Es wurden nur eiweißdichte, in einigen wenigen Fällen — aus später zu erörternden Gründen — auch eben Spuren von Eiweiß durchlassende Filter benützt. Entsprechend den Angaben von Ellinger und Neuschlosz fand auch ich eine auffallend gute Konstanz der Ultrafiltrationswerte bei mehrfacher Wiederholung der Versuche. In der Mehrzahl der Fälle wurde der Versuch mit 10 ccm Serum ausgeführt und meist über 3—4 Stunden bei einem Druck von 77—84 mm Hg ausgedehnt. Auf Konstanz des Druckes während des einzelnen Versuches wurde ganz besonders geachtet. Vorher oder nachher wurde der Versuch mit derselben Menge Serum eines Normalen unter gleichem Druck wiederholt, um entsprechende Vergleichswerte zu erhalten. Die mittlere Durchlaufmenge des Normalserums in einer Stunde wurde gleich 100 gesetzt und die des pathologischen Serums darauf bezogen. Wenn diese relative Durchlaufmenge, die im folgenden als Ultrafiltrationszahl (UZ) bezeichnet wird, unter 100 beträgt, so bedeutet das, daß von dem pathologischen Serum weniger Wasser geliefert wird, als von dem normalen, und umgekehrt bei einer UZ über 100. Auch an den Normalseren wurden die übrigen Untersuchungsmethoden ausgeführt und die Versuche nur dann gewertet, wenn sich in der Tat keine stärkeren Abweichungen von den normalen Mittelzahlen nachweisen ließen. Die Durchlaufmenge der verschiedenen Normalseren wies überdies bei ein und derselben Hülse meist nur relativ sehr geringe Differenzen auf.

Der Eiweißgehalt des Serums wurde einmal nach Kjeldahl (Gesamt-N-RN  $\times$  6,25) direkt bestimmt, dann auch aus dem Brechungsindex durch Refraktometrie nach der Reiß'schen Tabelle errechnet. Dabei fanden sich regelmäßig in Bestätigung der schon bekannten Be-

1) Ellinger und Neuschloß, Biochem. Zeitschr. 127, 241, 1922.

funde (Nonnenbruch,<sup>1)</sup> H. Straub und Gollwitzer-Meier,<sup>2)</sup> Neuhausen und Rioch<sup>3)</sup>) Differenzen zwischen den beiden Bestimmungen. Die durch Refraktion erhaltenen Werte waren stets höher.

Der Trockenrückstand wurde in der üblichen Weise durch Wägung, NaCl nach Rusznyak, RN nach Kjeldahl,  $\delta$  im Apparat von Burrian und Drucker und in einzelnen Fällen auch die Viskosität im Ostwald'schen Viskosimeter bei 37,5° bestimmt. Hb-Bestimmungen wurden nicht ausgeführt.

Welche Schlüsse lassen sich nun aus der Ultrafiltration über die Verteilung des im Serum vorhandenen Wassers auf den an das Eiweiß gebundenen Anteil und das freie Wasser ziehen? Rein theoretisch lassen sich folgende Möglichkeiten in dem Verhalten der drei zur Beurteilung des Wassergehalts des Serums untersuchten Größen, des Eiweißgehalts, des Trockenrückstands und der UZ aufstellen: Eine Änderung im Gehalt an frei verfügbarem Wasser ohne Änderung des Quellungszustandes des Eiweißes, also eine echte Hydrämie oder Eindickung wird sich in der Form äußern müssen, daß sich Trockenrückstand und Eiweißgehalt des Serums gleichsinnig bewegen, während die Bewegung der UZ gegensinnig verläuft. Bei Ansteigen von Trockenrückstand und Eiweißgehalt und Absinken der UZ ist Eindickung des Blutes, bei dem Gegenteil Hydrämie anzunehmen. Bleiben dagegen Trockenrückstand und Eiweißgehalt gleich und ändert sich nur die UZ, so ist zu schließen, daß sich der Quellungszustand des Eiweißes verändert hat. Schwieriger werden die Verhältnisse, wenn man die Möglichkeit von Schwankungen im Eiweißgehalt mit gleichzeitigen Änderungen in seinem Quellungszustand ins Auge faßt. In der neueren Literatur wird viel mit dem Begriff der Hypalbuminose gearbeitet. Tatsächlich ist dieser Begriff insofern äußerst fraglich, als nach den erwähnten üblichen Untersuchungsmethoden nur eine Abnahme des Eiweißes in der Volumeinheit festgestellt wird, die ebenso auf reinem Wassereinstrom beruhen kann. Ob eine tatsächliche Abnahme des gesamten Eiweißes durch Eiweißabstrom (Nonnenbruch<sup>4)</sup>) oder nur eine Verwässerung des Blutes besteht, ließe sich letzten Endes nur durch gleichzeitige Bestimmung der Gesamtblutmenge entscheiden. Auch die gleichzeitige Bestimmung des Hämoglobins und der Erythrocyten kann angesichts der Fehler-

---

1) Nonnenbruch, l. c.

2) H. Straub und Gollwitzer-Meier, Klin. Wochenschr. 3, 5, 1924.

3) Neuhausen und Rioch, Journ. of biol. chem. 55, 353, 1923.

4) Nonnenbruch, l. c. und Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 29, 547, 1922.

breite der Methodik (Bauer und Aschner<sup>1)</sup>) kein Urteil über das Bestehen einer Hypalbuminose gestatten.

Unter Berücksichtigung der von mir verwandten Bestimmungsmethoden läßt sich danach nur sagen, daß eine Hypalbuminose sich genau so wie eine Hydrämie durch Abnahme des Trockenrückstands und der Eiweißwerte äußern muß, eine Unterscheidung also nicht möglich ist. Dementsprechend ist auf die theoretischen Möglichkeiten eines Zusammentreffens von Änderungen des Quellungszustandes des Eiweißes mit Hypalbuminose wenig Wert zu legen. Am sichersten wird man also nach all diesen Überlegungen auf einen stärkeren oder geringeren an das Eiweißmolekül gebundenen Wasseranteil schließen dürfen, wenn sich trotz Gleichbleibens von Trockenrückstand und Eiweißgehalt Änderungen der UZ von stärkerem Ausschlag finden.

Meine Untersuchungen erstrecken sich auf 7 Fälle von Ödematösen, deren Daten aus der Tabelle zu ersehen sind. Danach sind in der Tat recht beträchtliche Schwankungen in der Ultrafiltrierbarkeit der verschiedenen pathologischen Seren nachweisbar. Die höchste UZ von 331,7 wurde bei einem Falle von chronischer Glomerulonephritis beobachtet. Es wurde also von diesem Serum mehr das Dreifache der Wassermenge eines normalen Serums abgeschieden. Die tiefste UZ von 54,6, also beinahe nur die Hälfte des Vergleichsserums, wurde ebenfalls bei einem Falle von chronischer Glomerulonephritis gefunden. Schon aus diesen beiden Befunden, aber auch aus den übrigen Werten der Tabelle geht hervor, daß sich ein für bestimmte Ödemformen charakteristisches Verhalten der Ultrafiltrierbarkeit nicht feststellen läßt.

Der Vergleich zwischen UZ einerseits, Trockenrückstand und Eiweißwerten andererseits ergibt nun bemerkenswerte Differenzen. Sehr deutlich gehen diese Abweichungen auch aus der Betrachtung der entsprechenden Werte bei dem Kontrollserum hervor. Bei dem Versuch Fall 3 fand sich im Kontrollserum ein Eiweißwert nach der Refraktion von 8,75 %, also genau dem Wert des Falles 3 entsprechend, nach der N-Bestimmung von 6,81 %, niedriger, als der Wert des pathologischen Blutes. Der Trockenrückstand betrug 9,77 %, überstieg also den Wert des Serums des Ödematösen beträchtlich. Es ist danach anzunehmen, daß das Normalserum wesentlich weniger Wasser enthält, als das des Kranken. Trotzdem beträgt UZ nur 67,3. Es wird also von dem pathologischen

---

1) Bauer und Aschner, l. c.



Serum bei der Ultrafiltration nur etwa  $\frac{2}{3}$  der Wassermenge des Normalserums abgegeben, obwohl nach dem Trockenrückstand mehr Wasser vorhanden sein muß. Dies läßt nur den Schluß zu, daß vermehrt Wasser an das Eiweiß gebunden ist. Das Eiweiß ist gequollen, sein Quellungsdruck übersteigt offenbar den bei der Filtration angewandten Druck. Es kann daher das Wasser nicht abgepreßt werden. Als Beispiel des umgekehrten Verhaltens führe ich den Versuch bei Fall 4 vom 3. XII. an. Bei dem Kontrollserum fand sich Eiweiß nach Refraktion 7,95 %, nach N-Bestimmung 7,53 %, Trockenrückstand 9,2 %. Trotzdem bei dem pathologischen Serum alle Werte höher liegen, also ein geringerer Wassergehalt anzunehmen ist, übersteigt die UZ den Wert des Normalserums, wenn auch nicht erheblich. Auch hier muß wohl Wasser am Eiweiß gebunden sein, aber der Quellungsdruck des Eiweißes ist niedriger. Es kann durch den Filtrationsdruck mehr Wasser, als aus normalem Eiweiß abgepreßt werden.

Die Daten der Tabelle lassen vielfach ähnliche Verhältnisse erkennen. Trotz hohen Trockenrückstandes findet sich oft eine stark erhöhte UZ, die sich nur im Sinne einer leichteren Entquellbarkeit des Eiweißes erklären lassen. Andererseits finden sich wieder abnorm niedere Ultrafiltrationszahlen, ohne daß die Trockenrückstands- und Eiweißwerte auf eine abnorme Eindickung des Blutes hinwiesen. In demselben Sinne sprechen starke Schwankungen in UZ bei geringen in den Trockenrückstandswerten, wie sie sich bei Reihenuntersuchungen an ein und demselben Patienten, am deutlichsten bei Fall 1 und 4 vorfinden. Fällt Trockenrückstand und Eiweiß bei starkem Anstieg der UZ, wie z. B. bei Fall 3 letzte Bestimmung, so kommt nach dem anfänglich besprochenen natürlich wesentlich die Frage der Hydrämie in Betracht. Einen ähnlichen Befund weist Fall 5 auf.

Um diese Beziehungen zwischen einfacher Hydrämie, resp. Eindickung und Änderungen der Quellbarkeit des Serumeiweißes noch näher zu klären, schien es mir wichtig, an den eigentlichen Ultrafiltrationszahlen eine Korrektur anzubringen, die die Verhältnisse sofort entscheiden läßt. Diese Korrektur muß darauf ausgehen, die Differenzen durch reinen Zu- oder Abstrom von Wasser dadurch auszugleichen, daß der Trockenrückstand des pathologischen Serums mit einem Normalwert — ich wählte als solchen das Mittel aus den Trockenrückstandsbestimmungen bei den Kontrollseren = 9,44 % — in Beziehung gesetzt wird. Dies geschieht durch die Formel

Tabelle.

Name	Krankheit	Datum	NaCl mg %	RN mg %	$\delta$	Eiweiß % Re- frak- tion	Eiweiß % Be- rechn. a. N.	Trok- ken- rück- stand	UZ	UZ <sub>1</sub>	Visko- sität	Diurese und Ödeme
1. E. Str.	Chronische Glomerulo- nephritis	31. X. 23 18. XII. 23	585 614	36,0 37,8	0,60 0,64	6,79 7,20	4,72 5,20	8,082 8,60	54,6 194,5	46,5 177,2	— 1,444	schlecht schlecht
2. E. D.	Innere sekretorische Ödeme	2. XI. 23 6. XI. 23 11. XI. 23 4. XII. 23 11. XII. 23 1. II. 24	620 608 538 526 515 555	37,8 — 8,4 19,6 28,0 16,8	0,61 0,60 0,60 0,60 — 0,53	6,12 5,95 6,60 7,20 6,85 4,68	— — 5,36 6,90 — 4,28	— 6,92 8,61 8,30 8,20 5,80	144,8 136,3 48,1 123,5 126,3 201,0	— 99,1 43,8 107,7 109,7 98,1	— — — — 1,508 1,410	schlecht schlecht Ödemaussch. üb. überschießend Diurese läßt nach gut wechselnd steigt an
3. A. Sch.	Akute Glomerulo- nephritis	12. XI. 23	637	44,8	0,62	8,75	7,68	8,92	67,3	63,5	—	überschießend Ödemausscheidung
4. G. F.	Chronische Glomerulo- nephritis + Herz- insuffizienz	15. XI. 23 3. XII. 23 18. XII. 23	631 597 643	23,8 21,0 92,0	0,59 0,60 0,68	8,49 8,21 8,60	7,51 7,75 6,90	9,18 9,80 9,259	106,6 116,7 72,9	103,6 120,2 71,5	— — 1,653	normal normal anurisch
5. A. Br.	Chronische Glomerulo- nephritis	1. II. 24	596	21,0	0,58	5,70	5,60	6,70	331,7	235,5	1,428	gering
6. H. Schn.	Kyphoskoliose, Herz- insuffizienz	3. XII. 23	503	78,4	—	7,52	7,33	8,60	175,0	159,5	—	gering
7. W. E.	Perniziöse Anämie	15. XI. 23	—	—	—	6,85	—	—	74,3	—	—	gering

$UZ_1 = \frac{Tr \times UZ}{Tr_n}$ , wo Tr und UZ den Trockenrückstand und die Ultrafiltrationszahl des pathologischen Serums,  $Tr_n$  den Normal-Trockenrückstand = 9,44 bedeutet.  $UZ_1$ , die korrigierte Ultrafiltrationszahl, kann dann wirklich auf die Quellungsänderungen des Eiweißes unabhängig von der Hydrämie bezogen werden. Vergleicht man die  $UZ_1$ -Werte mit den UZ-Werten in der Tabelle, so sieht man mehrfach, daß tatsächlich nur die Hydrämie die Erhöhung der UZ verursacht. Am eindrucksvollsten geht das aus dem Versuch bei Fall 2 vom 1. II. hervor. Statt der UZ 201 tritt  $UZ_1$  von 98,1 in Erscheinung. Es ist also der Quellungszustand des Eiweißes ganz normal. Deutliche Unterschiede sind jedoch auch hierbei noch immer nachzuweisen. So geht aus der  $UZ_1$  bei Fall 5 hervor, daß hier die Hydrämie keineswegs zur Erklärung der Erhöhung der UZ ausreicht. Immerhin werden gerade bei Fall 2 mit seinen verhältnismäßig großen Schwankungen der UZ die Differenzen soweit ausgeglichen, daß die  $UZ_1$  mit einer später zu besprechenden Ausnahme nur gering um 100 schwankt (s. Kurve 1).

Die Eiweißwerte gehen in den untersuchten Fällen weitgehend parallel mit den Trockenrückstandswerten. Vergleicht man die Differenzen zwischen dem Eiweißgehalt nach Refraktion und dem nach Kjeldahl berechneten, so fällt auf, daß sich Differenzen beträchtlich über 1,0% stets bei den Bestimmungen mit niedriger UZ, solche wesentlich darunter, mit Ausnahme von Fall 1 am 18. XII., regelmäßig bei den Fällen mit normaler oder erhöhter UZ finden. Ob die Refraktometrie in der Tat je nach dem Hydratationsgrad des Eiweißes differente Werte gibt, wage ich jedoch angesichts der zu geringen Zahl von Bestimmungen nicht zu entscheiden.

Ein Zusammenhang der UZ mit den außerdem bestimmten Werten von  $\delta$  und RN läßt sich nicht nachweisen. Auch der Kochsalzgehalt des Serums steht anscheinend in keiner Abhängigkeit zu der Ultrafiltrierbarkeit. Zwar fallen die beiden höchsten NaCl-Werte mit niedriger UZ zusammen, im übrigen finden sich jedoch sehr wechselnde Verhältnisse.

Die Viskosität geht bekanntermaßen umgekehrt proportional der Ultrafiltrierbarkeit. Je höher UZ ist, desto niedrigere Viskositätswerte sind also zu erwarten. Soweit die Viskosität untersucht wurde, findet sich diese Beziehung auch nach der Tabelle im allgemeinen bestätigt. Bei den 3 höchsten Zahlen (Fall 1, 2 und 5) finden sich die niedrigsten Viskositätswerte. Jedoch bestehen innerhalb dieser 3 Beobachtungen Differenzen, die damit nicht in Über-

einstimmung stehen. Es findet sich gleichzeitig eine gewisse Proportionalität zwischen Viskosität und den Werten für  $\delta$ , aber auch denen des Trockenrückstands, ohne daß meines Erachtens dieses Zusammengehen einen sicheren Schluß zuläßt. Auch Ellinger und Neuschlosz<sup>1)</sup> beobachteten bei ihren Versuchen gelegentlich Abweichungen des Verhaltens von Viskosität zu Ultrafiltrierbarkeit und nehmen Änderungen der Membran bei Zusatz von Ca und Mg oder Adsorption von zugesetzten Stoffen an das Filter an. Derartige Zusätze kamen in meinen Versuchen nicht in Betracht und Änderungen der Membrandurchlässigkeit konnten in vielen Fällen durch Wiederholung der Normalkontrollen ausgeschlossen werden.

Die Annahme, daß bei stark erniedrigter UZ, ein stärker gequollenes Eiweißmolekül vorliegt, dessen Quellungsdruck den angewandten Filtrationsdruck übersteigt, läßt sich auch noch auf einem anderen Wege bekräftigen. Es ist anzunehmen, daß die Molekülgröße mit dem Hydratationsgrad wechselt. Ein gequollenes Eiweißmolekül muß einen größeren Raum einnehmen, als ein entquollenes. Diese Frage läßt sich durch Benützung verschiedener Filter wechselnder Porengröße entscheiden. Eine entsprechende Apparatur stand uns jedoch leider nicht zur Verfügung. Dagegen ließen sich in einigen wenigen Versuchen in diesem Sinne zu deutende Beobachtungen machen. Im allgemeinen wurden, wie erwähnt, nur Hülsen verwendet, die vollständig eiweißdicht waren. In wenigen Fällen kamen jedoch Hülsen zustande, deren Porengröße offenbar eben in den Bereich der in Frage kommenden Eiweißmolekülgrößen fielen. Bei einem Serum waren sie eiweißdicht, bei einem anderen ließen sie Eiweiß durch. So war z. B. mit einer solchen Hülse bei einem zweiten Versuch mit dem Serum von Fall 1 vom 31. X. 1923 mit einer nur wenig von der in der Tabelle angegebenen abweichenden UZ bei dem Normalserum im Filtrat eine Spur Eiweiß (nach der Refraktion Skalenteil 22,4) nachzuweisen, während das Filtrat des pathologischen Serums auch nach Kontrolle mit Refraktion vollkommen eiweißfrei war. Das pathologische, nach der UZ<sub>1</sub> gequollene Eiweißmolekül hatte also offenbar in der Tat einen größeren Durchmesser, als das des normalen Serums. Da derartige Hülsen nur eine Art Zufallstreffer waren, konnte leider nicht bei allen Bestimmungen diese Versuchsanordnung kombiniert werden.

In der letzten Rubrik der Tabelle ist das gleichzeitige Ver-

---

1) Ellinger und Neuschlosz, l. c.

halten der Diurese angegeben. Entgegen der anfänglich geäußerten Erwartung findet sich jedoch keineswegs in allen Fällen ein sicherer Zusammenhang zwischen  $UZ_1$  und Diurese. Die Diurese kann bei hoher und niederer  $UZ_1$  gleich schlecht sein. Diese Unstimmigkeiten stehen in Einklang mit dem Wenigen, das bisher darüber bekannt ist. Auch Becher<sup>1)</sup> schließt aus Viskositätsbestimmungen, daß die Ultrafiltrierbarkeit eines Serums nicht mit der gleichzeitigen Diurese parallel geht. Auch bei intravenösen Gelatineinjektionen, die ja die Ultrafiltrierbarkeit des Serums herabsetzen, konnte er ebenso wie früher Nonnenbruch<sup>2)</sup> keine eindeutige Beeinflussung der Diurese feststellen.

In einem Teil der Fälle erscheint jedoch trotzdem ein gewisser Zusammenhang mit der Diurese vor allem unter Berücksichtigung des gleichzeitigen Verhaltens der Ödeme wahrscheinlich. Bei den Fällen von Nierenerkrankungen mit hoher  $UZ_1$  läßt sich das refraktäre Verhalten der Diurese vielleicht durch die Unfähigkeit der Niere erklären, das Wasser trotz vorhandenen Angebots auszuscheiden. Es findet sich jedoch ein gleicher Befund auch bei Herzinsuffizienz (Fall 6). Wieweit allerdings auch hier die autopsisch bestätigte schwere Stauungsniere in ihrer Funktion gestört war, läßt sich nicht mit Sicherheit beurteilen.

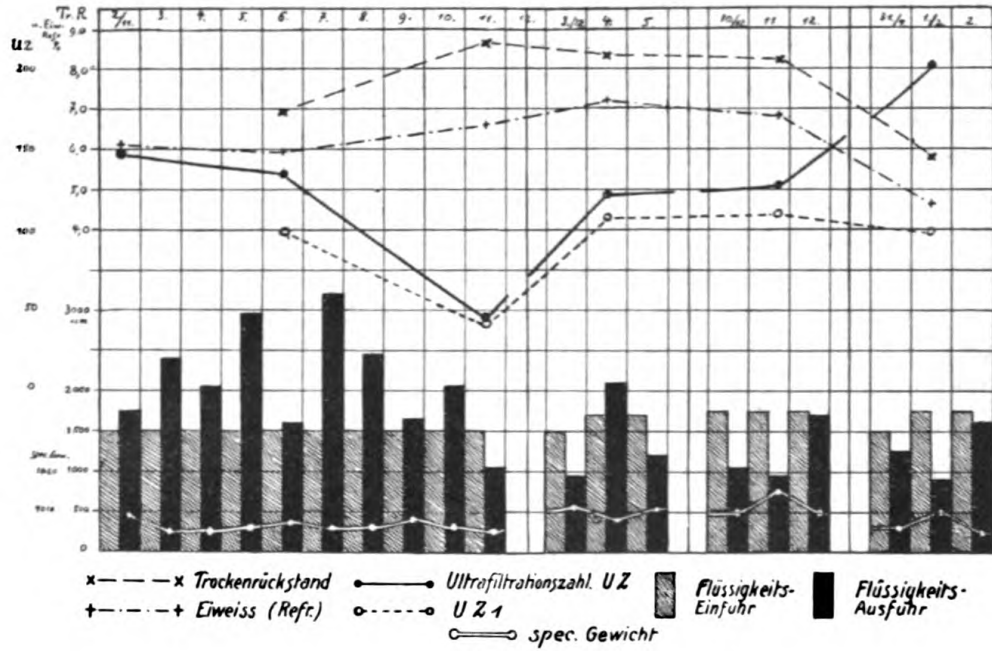
Einen besseren Einblick geben die Fälle mit mehrfachen Untersuchungen bei wechselnder Diurese. Die Befunde von Fall 2 sind in Kurve 1 graphisch im Zusammenhang mit der Diurese wiedergegeben. Die  $UZ$ -Kurve zeigt starke Schwankungen, die gerade hier vielfach durch reine Hydrämie zu erklären sind. Die  $UZ_1$ -Kurve hält sich dagegen trotz wechselnder Diurese ziemlich konstant auf normalen Werten. Nur nach der ersten Periode überschießender Urinausscheidung tritt mit dem Nachlassen der Diurese eine abnorm geringe Ultrafiltrierbarkeit auf, die nicht nur durch Abnahme des Gesamtwassergehalts des Serums allein, auch nicht durch eine relative Hypalbuminose zu erklären, sondern wohl nur auf Erhöhung des Quellungsdrucks des Serumeiweißes zu beziehen ist. Das scheint an sich in Widerspruch mit der eben in Gang gekommenen Ödemausscheidung zu stehen. Tatsächlich blieb jedoch die Diurese von da an für die nächste Zeit reduziert und das Körpergewicht nahm langsam wieder etwas zu. Einen ähnlichen

---

1) Becher, Münchener med. Wochenschr. 1924, Nr. 16, S. 499.

2) Nonnenbruch, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 91, 218, 1921.

Befund weist Fall 4 auf. Gleichzeitig mit dem Auftreten der Anurie kurz vor dem Exitus fiel die vorher normale oder sogar leicht erhöhte  $UZ_1$  auf einen niederen Wert.



Kurve 1.

Ist danach zwar der Zusammenhang mit der Diurese zurzeit noch nicht völlig übersehbar, so läßt sich doch als neue Tatsache aus meinen Versuchen erkennen, daß in der Tat sehr erhebliche Schwankungen im Hydratationsgrad des Eiweißes bei Ödematösen festzustellen sind. Zweifellos handelt es sich dabei um dieselben Erscheinungen, wie bei den Gewebeskolloiden. Man kann den beobachteten Teilbefund wohl zutreffend im Gegensatz zu der reinen Hydrämie als echtes Blutödem bezeichnen. Der Quellungsdruck des Eiweißes kann bei diesen Krankheiten im Sinne einer Erhöhung, wie einer Erniedrigung verändert sein. Je nachdem wird durch den bei der Methode angewandten Filtrationsdruck erheblich mehr oder erheblich weniger Wasser abgegeben, als von einem Normalserum mit gleichem Wassergehalt. Welche Momente letzten Endes diese Änderungen des Quellungsdrucks — vor allem im Hinblick auf die wechselnden Befunde bei ein und demselben Kranken zu verschiedenen Zeiten — bedingen, bedarf noch weiterer Klärung. Ebenso bedarf es noch weiterer Untersuchungen, wieweit derartige Änderungen der Ultrafiltrierbarkeit eines Serums in Zusammenhang mit den von

Kollert und Starlinger<sup>1)</sup> beobachteten Änderungen des Bluteiweißbildes stehen, vor allem wieweit die einzelnen Eiweißkomponenten sich in ihrem Quellungsdruck verändern.

#### Zusammenfassung.

Ultrafiltrationsversuche an Seren von Kranken mit Ödemen bei verschiedener Grundkrankheit ergaben, daß die Menge Wasser, die bei gleichem Druck in der Zeiteinheit abfiltriert, gegenüber einem Normalserum auch unabhängig von dem Gesamtwassergehalt sehr stark wechseln kann.

Es handelt sich zweifellos um Änderungen im Quellungsdruck des Eiweißes. Es kommt zu einem echten Blutödem, nicht nur zu einer Hydrämie. Der Quellungsdruck des Serumeiweißes kann gegenüber Normalserum entweder erhöht oder erniedrigt sein.

In einigen Fällen besteht zwischen Ultrafiltrierbarkeit und Diurese anscheinend ein gewisser Zusammenhang. In anderen Fällen, vorwiegend bei Nierenerkrankungen, ließ sich kein deutlicher Einfluß nachweisen.

---

1) Kollert und Starlinger, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 30, 1922 und Kollert, Zeitschr. f. klin. Med. 97, 287, 1923.

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Frankfurt a. M.  
(Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. K. Herxheimer)  
und der Medizinischen Universitätspoliklinik Frankfurt a. M.  
(Direktor: Prof. Dr. Strasburger.)

## Die Einwirkungen der Frühsyphilis auf Herz und Gefäße. \*)

Von

Dr. med. **Walther Amelung**,      und      Dr. med. **Adolf Sternberg**,  
Oberarzt der Medizinischen      Assistenzarzt der Dermatologischen  
Universitätspoliklinik.      Universitätsklinik.

Während die tertiäre Herzsypilis klinisch und anatomisch gut bekannt ist, wissen wir nur wenig über die Herzerscheinungen in den Frühstadien der syphilitischen Infektion. Die Annahme wäre naheliegend, daß die schwere Allgemeinerkrankung, die so häufig bald nach Eindringen des syphilitischen Virus den Organismus befällt, auch am Herzen nicht spurlos vorüberginge. Erkrankt doch schon in frühesten Zeiten nach Ausbruch der Syphilis das Zentralnervensystem — so fand Dreifuß<sup>1)</sup> im Frühstadium in 80 % aller Fälle Liquorveränderungen — und gibt es andererseits nicht wenige Infektionskrankheiten, die schon frühzeitig oft lebensbedrohend Herz und Gefäße in Mitleidenschaft ziehen.

Die ausführlichsten, allerdings ein Vierteljahrhundert zurückliegenden Angaben über die Beziehungen zwischen Herz- und Frühles verdanken wir Graßmann,<sup>2)</sup> der 258 Syphilitiker längere Zeit beobachtete und nur bei 23 % seiner Kranken Herzstörungen vermißte. Später haben auch Renvers,<sup>3)</sup> Braun<sup>4)</sup> und Citron<sup>5)</sup> in kürzeren Abhandlungen zur Frühsyphilis des Herzens Stellung genommen.

\*) Auf Wunsch der Schriftleitung wurde die Arbeit auf knapp die Hälfte ihres ursprünglichen Umfangs gekürzt.

1) Dreifuß, Münchener med. Wochenschr. 1912, Nr. 47.

2) Graßmann, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1900, Bd. 68, S. 455 u. 1901, Bd. 69, S. 102 u. 264, hier auch die ältere Literatur.

3) Renvers, Ther. d. Gegenw. 1904, S. 433.

4) Braun, Syphilis d. Zirkulationsapparates i. Handb. d. Geschlechtskrankh. III/1, 1913, S. 875.

5) Citron, Syphilis in Kraus-Brugsch, spez. Path. und Ther. II/2, 1919, S. 1015 u. mediz. Klin. 1919, Nr. 4.



Da seit den wertvollen Untersuchungen Graßmann's einmal die Einführung der Röntgenuntersuchung und der verbesserten Blutdruckmessung der Herzdiagnostik neue Wege wiesen, andererseits die Entdeckung des Treponema pallidum und der Wassermann'schen Reaktion, sowie die Einführung des Salvarsans und neuestens des Wismuts Kenntnis und Verlauf der Syphilis weitgehend beeinflußten, erschien eine erneute Prüfung der Beziehungen zwischen Frühleues und HerzgefäÙsystem angezeigt.

Auf Anregung von Herrn Geh-Rat K. Herzheimer wurde deshalb bei sämtlichen in der Universitätshautklinik stationär behandelten Kranken mit Fröhysyphilis seit April 1922 wiederholt eingehend, auch später noch nach der Entlassung aus der Klinik, der Herzbefund erhoben. So konnte eine Reihe von Kranken bis zu 2 Jahren verfolgt werden.<sup>1)</sup>

Die Sekundärperiode beginnt in der 7. Woche etwa nach der Infektion mit der Generalisation des syphilitischen Virus, oft eingeleitet durch multiple Drüsenschwellungen, und ist charakterisiert durch die bekannten Veränderungen an Haut und Schleimhäuten neben der Beteiligung zahlreicher innerer Organe. Sie dauert oft mehrere Jahre, bis die tertiärsyphilitischen Erscheinungen anfangen, das Bild zu beherrschen.

Die Kranken wurden nach eingehender Aufnahme der Vorgeschichte sorgfältig körperlich untersucht und sämtlich durchleuchtet und orthodiographiert (Groedel'scher Orthodiagraph).

Bei der Unsicherheit aller zur Prüfung der Herzfunktion angegebenen Methoden (vgl. die zusammenfassende Darstellung von Magnus-Alsleben<sup>2)</sup>) beschränkte ich (Amelung) mich auf Feststellung der Pulsfrequenz nach 10 Kniebeugen und Beobachtung der Zeit, die der Puls zur Rückkehr zur Norm nötig hat, unter genauer Beachtung einer etwaigen Atemnot und der Reaktion des ganzen Menschen auf die Belastung.<sup>3)</sup>

Unser Material umfaßt 275 Kranke, 213 Männer und 62 Frauen, durchweg Jugendliche unter 30 Jahren. Nur 20 Patienten waren älter als 40 Jahre. Fast die Hälfte unserer Kranken, 126, zeigte deutliche Herzstörungen.

Die Beurteilung unserer Fälle ist besonders erschwert. Wenn es sich auch größtenteils um Jugendliche handelt, also Menschen, die sicher niemals zu fast 50% einen krankhaften Herzbefund aufweisen, so liegen doch gerade bei Syphilitikern mannigfache

1) Die Herzuntersuchungen und die Beurteilung des internistischen Teils der Arbeit wurden von Dr. Amelung allein durchgeführt.

2) Magnus-Alsleben, Klin. Wochenschr. 1924, S. 23.

3) Kuhn, Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1909, H. 3.

herzschädigende Einflüsse vor. [Nervöse Veranlagung, äußere Not, starkes Rauchen, reichlicher Alkoholgenuß sexuelle Exzesse u. a.] Das Frauenmaterial war verhältnismäßig günstig, da Prostituierte nicht untersucht wurden. Unser weibliches Material bestand größtenteils aus Hausmädchen. Praktisch gesund waren auch die zahlreich untersuchten Schupobeamteten. Um ein möglichst einwandfreies Vergleichsmaterial zu haben, wurden 40 Syphilitiker mit noch wassermannnegativem Primäraffekt untersucht, bei denen i. a. eine Generalisation der Lues nicht angenommen werden konnte.

41 der Herzuntersuchten zeigten deutliche Herzerweiterungen.

Neben den Ergebnissen der Perkussion wurden auch die röntgenologisch ermittelten Befunde sorgfältig beachtet. Die Durchleuchtung berichtigt nicht nur Irrtümer der Perkussion, wie sie durch Zwerchfellhochstand, Herzverlagerung hervorgerufen werden, sondern kann unter Heranziehung der Untersuchung in den verschiedenen Schrägdurchmessern schon geringgradige Erweiterungen und Hypertrophien der einzelnen Kammern erkennen lassen. Die orthodiagraphisch ermittelten Zahlen geben allein nicht den Ausschlag, sondern die Beurteilung der Herzform ist von großer Bedeutung (Groedel,<sup>1)</sup> Romberg.<sup>2)</sup> Unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, das stets festgelegt wurde, wird man fast immer an Hand der bekannten Normalzahlen von Groedel,<sup>1)</sup> Dietlen,<sup>3)</sup> Otten festlegen können, ob eine Herzerweiterung vorliegt, zumal, wenn man noch den Breitendurchmesser, der nach Otten<sup>4)</sup> schon geringgradige Größenveränderungen anzeigen kann, das Verhältnis der einzelnen Durchmesser zueinander und den sog. Groedel'schen Index<sup>5)</sup> heranzieht.

Geringe Differenzen wurden nicht überschätzt. Sprach der übrige klinische Befund dagegen, so wurde eine leichte, nur orthodiagraphisch festgestellte Vergrößerung des Herzens nicht verwertet.

Geräusche fanden sich bei 76 Fällen, 33mal dabei Veränderungen des Klangcharakters der zweiten Töne. Pulsanomalien weisen 67 Fälle auf.

Von vornherein scheidet diejenigen Untersuchten aus, die sichere endokarditische Herzfehler oder Myokardschädigungen nach Typhus, Diphtherie und anderen Infektionskrankheiten hatten. Bei anderen Kranken lag eine sichere, schon lange bestehende Herzneurose vor; starkes Rauchen oder eine hochgradige Adipositas bedingte die lästigen

1) Groedel, Atlas der Röntgendiagnostik [Lehmann, München] 1921.

2) Romberg, Krankheiten des Herzens 1921, Stuttgart, Enke.

3) Dietlen, Herz und Gefäße im Röntgenbild 1923, Leipzig, Barth.

4) Otten, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 105, S. 370.

5) Groedel, Münchener med. Wochenschr. 1918, S. 397. Kritik im Lehrbuch Romberg.

**Extrasystolen.** Einige der Untersuchten hatten schon seit Jahren Herzklopfen, Atemnot, leichte Insuffizienzerscheinungen, während die Syphilis erst kürzlich erworben war. Das bestehende systolische Geräusch mit geringer Herzerweiterung und unregelmäßigem Puls mußte auf eine leichte muskuläre Mitralinsuffizienz zurückgeführt werden, bedingt durch reichlichen Alkoholgenuß oder schwere Entbehrungen mit deutlicher Anämie. Bei anderen Fällen erklärte sich die Vergrößerung des linken Ventrikels durch Berufseinflüsse (3 Akrobaten). Auch die sog. Wachstumsveränderungen des Herzens mußten berücksichtigt werden. Eine Reihe unserer Kranken hatte bereits vor ihrer Infektion aus anderen Gründen im Krankenhaus gelegen. Die alte Krankengeschichte klärte dann manchen Zweifel.

Scheidet man auch alle diejenigen Fälle aus, deren Herzkstörungen durch die syphilitische Infektion sicher nicht hervorgerufen wurde, so bleiben doch immer noch 58 Kranke (rund 21% des Gesamtmaterials), 43 Männer und 15 Frauen, bei denen eine syphilitische Herzkchädigung anzunehmen ist. Irgendwie zweifelhafte Fälle wurden nicht mitgerechnet, sondern nur solche Fälle gezählt, bei denen der Einfluß der Lues unverkennbar war.

Mannigfach sind die subjektiven Beschwerden unserer Kranken, obgleich fast die Hälfte trotz deutlichen objektiven Veränderungen am Herzen keine Klagen hatten. Wir finden: Herzklopfen, Druckgefühl und Beklemmung in der Herzgegend, stechende Schmerzen in der linken Seite; Atemnot, bisweilen schon in der Ruhe, häufiger schon nach leichten körperlichen Anstrengungen zusammen mit Müdigkeit und Schwindelgefühl. Oft finden wir ein deutliches paralleles Einsetzen von subjektiven Beschwerden mit dem Ausbruch manifester syphilitischer Erscheinungen.

Nr. 47. L. A., 24 Jahre. Herrschaftsköchin. Stets gesund. Wann Infektion, nicht bekannt. Seit etwa 2 Wochen Schmerzen in allen Gliedern, stärkere Atemnot beim Treppensteigen. Ausschlag seit einer Woche. Objektiv: Maculopapulöses Exanthem. Wassermann'sche Reaktion positiv. Herz nicht vergrößert; systolisches Geräusch Spitze. 2. Töne nicht verstärkt. Puls sehr beschleunigt, jedoch auch nach 10 Kniebeugen regel- und gleichmäßig. Nach 4,1 g Neosalvarsan beschwerdefrei; Geräusch nicht mehr gehört. Wa.R. negativ.

In einigen Fällen sehen wir ein anfallsweises Auftreten stärkerer subjektiver Beschwerden.

Auf Lues zu beziehende Pulsanomalien fanden sich bei 38 Kranken (27 Männern und 11 Frauen) = 14%. Die bei der Tertiärlues nicht allzuseitenen Erscheinungen der Leitungsunterbrechung (Adam-Stokes) und echte Arhythmia perpetua

kommen in der Sekundärperiode nicht vor. Anfälle von paroxysmaler Tachykardie kann man im Frühstadium, wenn auch selten, beobachten. Häufig sind stärkere Tachykardien. Bei anderen Kranken finden sich im Liegen Werte um 60—70 Schläge, schon im Stehen steigt die Pulsfrequenz um 20 Schläge, und körperliche Anstrengung steigert sie weiter. In anderen Fällen besteht im Liegen eine deutliche Bradykardie. Wieder andere Kranke zeigen Unregelmäßigkeiten der Schlagfolge (von der respiratorischen Arrhythmie bis zu gehäuften Extrasystolen). Bisweilen war der Puls deutlich celer ohne Aortenerkrankung, vereinzelt dikrot. Einige Male wurde der Puls erst nach körperlicher Anstrengung unregelmäßig. 11 Fälle zeigten Extrasystolen, größtenteils in der Ruhe, nach Bewegung verschwindend. Etliche Male wurden die Extrasystolen aber erst nach körperlicher Anstrengung deutlich. Teilweise waren sie von subjektiven Empfindungen begleitet, teilweise nicht.

Der Nachweis, daß die angegebenen Pulsstörungen nur oder überhaupt mit der syphilitischen Infektion in Zusammenhang stehen, ist oft sehr schwer. Einmal ist die Grenze zwischen Normalem und Pathologischem eine fließende. Wann ist eine Tachykardie, eine Bradykardie, eine leichte Arrhythmie oder das Vorkommen von Extrasystolen noch normal oder schon pathologisch? Eine reine respiratorische Arrhythmie wurde nie als pathologisch verwertet und die oben erwähnten tachykardischen und bradykardischen Erscheinungen nur dann, wenn sie von anderen objektiven krankhaften Erscheinungen begleitet waren oder wenn gleichzeitig mit der Manifestation der Lues deutliche subjektive Herzbeschwerden einsetzten. Dasselbe gilt auch für die Extrasystolen. Finden sich diese doch ganz besonders bei Nervösen, bei thyreotoxischen Zuständen, bei starkem Rauchen, bei Zwerchfellhochstand, und kennen wir doch das Bild der essentiellen Extrasystolie. Wenn aber diese Erscheinungen, oft mit anderem abnormen Befund am Herzen, unter der anti-syphilitischen Behandlung bei sonst gleichbleibenden Verhältnissen verschwinden, dann dürfen wir sie wohl sicher als spezifisch auffassen.

Nr. 124. D. K., 21jährige Arbeiterin. Früher nie ernstlich krank. Vor 4 Monaten luetische Infektion, vor etwa 2 Monaten Icterus lueticus. Im Anschluß daran Kopfschmerzen, Ausschlag, Herzklopfen. Hausarzt stellte „Herzschwäche“ fest. Objektiv bei der Aufnahme: Exanthem + Plaques. Töne rein. Puls im Liegen 80, vollkommen regel- und gleichmäßig; nach 10 Kniebeugen zahlreiche Extrasystolen. Im Laufe der Behandlung Schwinden der Extrasystolen und der Beschwerden.

Auf die syphilitische Infektion zurückzuführende Geräusche fanden sich bei 39 Kranken (30 Männer und 9 Frauen) = 14%. Es waren ausnahmslos systolische Geräusche, bald über dem ganzen

Herzen, bald nur an den Auskultationsstellen einzelner Klappen hörbar. Abgesehen von den Aortenerkrankungen hatten diese Geräusche ihr Punctum maximum an der Spitze, seltener im zweiten Interkostalraum links. Gewöhnlich waren die Geräusche im Liegen am stärksten, wurden aber bisweilen erst richtig deutlich nach körperlicher Anstrengung. Gleichzeitig kamen wiederholt verstärkte zweite Töne vor, bisweilen auch ohne Geräusche.

20 Fälle (15 Männer und 5 Frauen) = 7% zeigten eine deutliche auf Lues zu beziehende Herzerweiterung. Perkutorisch festgestellte Erweiterungen wurden nur dann verwandt, wenn sie auch orthodiagraphisch bestätigt wurden.

Unsere Kranken zeigten fünfmal eine isolierte Erweiterung des linken Ventrikels. In den übrigen Fällen waren linker und rechter Ventrikel erweitert, so daß das Bild des mitralkonfigurierten Herzens sich darbot, während eine sichere Dilatation des rechten Ventrikels nur einmal beobachtet wurde (158).

Wenn wir den normalen Blutdruck mit 90 bis 130 mg Hg R.R. annehmen, so fanden wir bei allen Untersuchten nur viormal einen erhöhten maximalen Blutdruck (ältere Leute mit frischer Lues und allgemeiner Arteriosklerose mit Nephrosklerose). 9 Kranke zeigten einen maximalen Blutdruck unter 90 mm Hg. Fünfmal war der minimale Blutdruck unter 50 mm Hg bei normalem maximalem Druck in 2 Fällen. Die Pulsamplitude war nur in 6 Fällen, die jedoch sonst ohne Befund waren, niedriger als 30, ein wichtiger Befund, denn in vielen Fällen von Herzschwäche sinkt die Amplitude.<sup>1)</sup> Unter 20 ging die Amplitude niemals herunter, siebenmal betrug die Amplitude mehr als 50. Die Blutdruckwerte schwankten während der Beobachtungszeit in vielen Fällen; manchmal gingen sie herunter, manchmal stiegen sie an. Zusammengefaßt läßt sich sagen, daß wir Blutdruckstörungen bei unseren Kranken nicht fanden. Das Schwanken der gefundenen Werte besagt nicht viel; kennen wir es doch auch unter den physiologischen Bedingungen des täglichen Lebens. Blutdrucksenkungen kamen nur in vereinzelten Fällen vor, die sonst keine Anzeichen syphilitischer Herzscheidigungen boten. Da die meisten dieser Kranken noch andere vasomotorische Störungen zeigten, gehören sie vielleicht in das Gebiet der vaskulären Hypotonie (Münzer).<sup>2)</sup>

Häufig finden wir bei unseren Kranken mit spezifischen Herzveränderungen Kombinationen der eben geschilderten Störungen (Pulsanomalien, Geräusche und Herzerweiterungen) in mannigfachem Wechsel.

1) Strasburger, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54, S. 373, 1904.

2) Münzer, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 38.

Nr. 48. B. B., 23jähriger Techniker. Immer gesund. Vor 8 Wochen Inf. ven. Jetzt Lues I u. II. Primäraffekt und maculopapulöses Exanthem. Wa.R. +. Herz: Grenzen regelrecht. Deutliches systolisches Geräusch an allen Ostien; p.m. Spitze. 2. Pulmonalton wenig verstärkt. Puls: 88 im Liegen, steigt nach Anstrengung auf 96, bleibt regelmäßig.

Unter der Behandlung (Wismut) verschwindet das Geräusch.

Nr. 158. G. M., 19jährig. Immer gesund. Infektion unbekannt. Vor 4 Wochen Ausschlag. In den letzten Wochen häufig Kopfschmerzen, zeitweise Atemnot. Lues II, Papeln am Genitale. Herz: nicht sicher vergrößert. Systolisches Geräusch über allen Ostien. Puls im Liegen 42, gut gefüllt, unregelmäßig, steigt nach 10 Kniebeugen auf 72, unregelmäßig. Nach Salvarsankur Verschwinden des Geräusches; Puls nahezu regelmäßig.

Nr. 239. Th. M., 34jährige Büglerin. Niemals krank. Luetische Infektion vor 1½ Jahren. Bisher eine Neosalvarsankur. Jetzt Lues II (Exanthem). Wa.R. +. Herz: perkut. nicht vergrößert. Orth.: T.D. 12,0 : 24,4 L.T.D.; 12,4 L.D., 10,0 B.D. Tachykardie mit Extrasystolen, die nach Bewegung schwinden. Nach Wismutkur vollkommen beschwerdefrei. Am Herzen kein abnormer Befund. Extrasystolen geschwunden.

Wie haben wir die gefundenen Herzstörungen zu deuten? In einigen unserer Fälle sehen wir im Vordergrund eine starke Übererregbarkeit des Herzens, die zu stärkeren Sensationen führt, begleitet von Störungen der Pulsfrequenz und lästigen Extrasystolen. Von hier finden sich deutliche Übergänge zu Kranken mit leichter Ermüdbarkeit des Herzens. Das in der Ruhe leistungsfähige Herz zeigt schon nach geringer Anstrengung erhöhte, längere Zeit anhaltende Pulszahl, die Extrasystolie verschwindet nicht, sondern wird stärker oder jetzt erst deutlich, ein wichtiges Zeichen, daß auf eine Schwächung des Herzmuskels hinzuweisen scheint (Krehl).<sup>1)</sup> Dann haben wir weiter in anderen Fällen das Bild einer muskulären Mitralinsuffizienz mit Dilatation des Herzens, systolischem Geräusch und verstärktem 2. Pulmonalton vor uns. Einige dieser Kranken boten keinerlei Zeichen von Herzdekompensation, andere zeigten jedoch leichte Kompensationsstörungen. Schwere Zeichen von Dekompensation (Stauungslunge, Leberschwellung, Ödeme usw.) sahen wir nicht.

Wieweit entsprechen unsere Beobachtungen denen früherer Untersucher? Daß sich im Frühstadium der Syphilis Pulsstörungen finden, war schon frühzeitig aufgefallen. Graßmann, der sie sehr häufig sah, bezieht sie mangels anderer ätiologischer Faktoren

1) Krehl, Erkrankungen des Herzmuskels, 2. Aufl., 1913, S. 51.

auf die Lues, ebenso wie die in 40 % seiner Fälle gefundenen Herzgeräusche und manchmal gesehenen Herzerweiterungen. Andere Autoren wie Gundi,<sup>1)</sup> der anfallsweise auftretende Palpationen, Tachykardien und Arrhythmien erwähnt, und Leredde,<sup>2)</sup> dem Tachy- und Bradykardien im Frühstadium aufgefallen waren, äußern sich nicht ausführlicher. Braun sah ebenso wie Graßmann in  $\frac{2}{3}$  seiner Fälle Abweichungen vom normalen Herzbefund. Jedoch glaubt Braun, daß oft thyreotoxische Störungen mitspielen, dem sich auch Citron anschließt. Nach ihm rufen weiterhin eine leichte Anämie und psychische Einflüsse die Herzstörungen im Frühstadium hervor. So erscheint die Entstehung der fröhsyphilitischen Herzerscheinungen reichlich unklar. Leider ist in allen Arbeiten die Trennung der Herzstörungen, die sicher andere Ursachen haben, von solchen, bei denen eine Lues anzunehmen ist, nicht scharf durchgeführt. Durch sorgfältige Analyse des einzelnen Falls glaubten wir am besten diese Frage lösen zu können. Citron glaubt, daß der Fröhsyphilitiker sich „sozial deklassiert“ fühlt, so psychisch geschädigt wird, und daß derartige psychische Einflüsse häufig zu Anomalien der Herztätigkeit führen. Wir haben bei unseren Kranken nur selten eine derartige seelische Einstellung gesehen; in der Privatpraxis mag das anders sein. Auch zeigten unsere sämtlichen Kranken mit frischstem Wassermann-negativem Primäraffekt keine derartigen Anomalien; und gerade hier müÙte man doch den Einfluß der Psyche vermuten.

Auch eine Anämie als Ursache der Herzstörungen ist abzulehnen. Stärkere anämische Veränderungen bei der Fröhsyphilis sind doch recht selten. (Literatur bei Nägeli).<sup>3)</sup> Graßmann hatte schon gezeigt, daß kein Parallelismus zwischen den von ihm gefundenen Störungen und der Anämie besteht. Wir haben auch darauf geachtet; oft handelte es sich nur um eine Pseudoanämie. Auch sind die geschilderten Erscheinungen nicht durch einen Hyperthyreodismus bzw. durch Schädigung der Schilddrüse durch die Lues bedingt. Nur in ganz vereinzelt Fällen ließen sich thyreotoxische Störungen, die sowieso in Frankfurt selten sind, nachweisen. Diese Kranken wurden dann ausgeschieden.

Für die syphilitische Entstehung der von uns gefundenen

---

1) Gundi (Bologna), Kongr. f. inn. Med. Rom 1913, Ref.: Zentralbl. f. inn. Med. 1915, Nr. 40.

2) Leredde, Soc. de Dermat. 1920, Nr. 3, Ref.: Zentralbl. f. inn. Med. 1920, S. 730.

3) Nägeli, Blutkrankheiten, Springer, Berlin, 4. Aufl. 1923, S. 526.

Störungen spricht nicht nur der Ausschluß sämtlicher anderer Faktoren, wie wir ihn durchführten, sondern auch die Vergleichsuntersuchung der Frühprimäraffekte und der Einfluß der spezifischen Behandlung. Daß die Ruhe und bessere Ernährung des Krankenhauses allein den Rückgang der Erscheinungen bewirkte, erscheint unwahrscheinlich; der Nikotinabusus wurde gewöhnlich auch fortgesetzt.

Wo haben wir den Angriffspunkt der Fröhpsyphilis auf das Herz zu suchen? Nach Krehl (Lehrbuch S. 382) und Romberg (Lehrbuch S. 197) entsprechen die Herzstörungen der Sekundärperiode denen anderer akuter Infektionen. Danach könnten sie rein toxisch bedingt sein, gerade so wie die Herzerscheinungen nach Influenza. Zur Erklärung unserer Befunde reicht in vielen Fällen die Annahme der toxischen Wirkung aus, wobei der Angriffspunkt sowohl im Nervensystem, als ganz besonders im Herzmuskel zu suchen ist, weil wir ja mannigfache Übergänge zu solchen Fällen haben, die sich durch Beteiligung des Herznervensystems nicht allein erklären lassen. Auch eine Vasomotorenwirkung wäre zu berücksichtigen, die bei vielen Infektionskrankheiten eine Rolle spielt (Ortner,<sup>1)</sup> Romberg). Ortner erwähnt als Symptom einer Erschlaffung des arterio-capillaren Gefäßsystems u. a. Pseudocelerität und Dikrotie des Pulses, Symptome, die wir ja auch mehrmals sahen. Unter den Infektionskrankheiten, bei denen man eine Schädigung des Vasomotorensystems zu erwarten hat, führt Ortner u. a. auch die Lues secundaria acuta auf, ohne jedoch näher darauf einzugehen. Für diese Vorstellung spricht auch weiterhin, daß wir einige Male einen erniedrigten minimalen Blutdruck bei normalem maximalen Blutdruck fanden (vermehrte Herzarbeit bei erniedrigtem Gefäßtonus). In anderen Fällen kommt man aber mit der Annahme einer, ohne entzündliche Erscheinungen verlaufenden rein toxischen Schädigung nicht aus. Schon Renvers hat es als sicher betrachtet, daß neben den in der Mehrzahl der Fälle sich findenden toxisch-parenchymatösen Muskelveränderungen es auch eine echte, herdförmige interstitielle Myokarditis gibt. Korczynski<sup>2)</sup> führte die Herzerscheinungen der Frühluës auf spezifische Erkrankung feinsten Kranzgefäße zurück und erwähnt zum Vergleich die bekannten Arbeiten von Wiesel, der bei den verschiedensten Infektionskrankheiten Veränderungen an den Kranz-

1) Ortner, Kongr. f. inn. Med. 1905, S. 514.

2) Korczynski, Wiener klin. Wochenschr. 1916, S. 1385 ff.



arterien sah (nach Romberg, S. 601, sind allerdings die Untersuchungen Wiesel's nicht überzeugend). Auch wurde auf die schon frühzeitig einsetzenden GefäÙveränderungen im Gehirn hingewiesen (Endarteriitis). Trotz diesen früheren Angaben ging die allgemeine Annahme bisher dahin, daß es für die Herzsymptome des Frühstadiums keine pathologisch-anatomischen Befunde gäbe (Citron l. c. S. 1129, Benda,<sup>1)</sup> S. 858, und erst jüngst Fränkel.<sup>2)</sup>) Jedoch liegen für ihr Vorkommen jetzt einwandfreie Beobachtungen vor. Stoeckenius<sup>3)</sup> (Pathologisches Institut Gießen) untersuchte die Leichen von vier Kranken im Alter von 18—26 Jahren mit Sekundärsyphilis, von denen einer an Selbstmord, drei an Salvarsanvergiftung gestorben waren und fand in zwei Fällen am Herzen das Bild einer interstitiellen Myokarditis. Rein interstitielle Entzündungsvorgänge, Exudation und proliferative Prozesse führten unter Bildung kleiner Granulome zu starken Veränderungen der GefäÙwände. Sekundär wurde dann die angrenzende Muskulatur auseinander- oder zusammengedrängt, und es kam so zur Entartung oder völligem Schwund der Muskulatur. So dürfte auch anatomisch der Beweis einer syphilitischen Myokarditis des Frühstadiums erbracht sein.

Ob es fröhsyphilitische Endokarditiden gibt, steht noch sehr dahin. Anatomisch ist darüber nichts bekannt. Über fröhsyphilitische Perikarderkrankungen, von denen Walcher<sup>4)</sup> einen Fall gesehen hat, haben wir keine Erfahrungen. Es wäre denkbar, daß die luetische Infektion zu einer Verschlechterung eines schon bestehenden Herzfehlers führte. Obwohl wir in unserem Material ein Dutzend alter endokarditischer Herzfehler und sicherer nichtsyphilitischer Myokardschädigungen hatten, schien doch nur einmal die syphilitische Infektion zu einer Verschlechterung des alten Leidens geführt zu haben. Auch einige ältere Leute mit frischer Syphilis wiesen nicht häufiger syphilitische Herzstörungen auf als die jugendlichen Syphilitiker. Ebenso zeigten einige Kinder mit extragenital erworbener Syphilis kein anderes Verhalten.

Welcher Zusammenhang besteht zwischen den Herzkrankungen der Fröhsyphilis und denen der Ter-

---

1) Benda, Syphilis d. GefäÙsystems im Handb. d. Geschlechtskrankheiten (Finger usw.) III, 1913, S. 807.

2) Fränkel, „Syphilis der Brustorgane“, in Meirovsky u. Pinkus, „Die Syphilis“, Berlin, Springer 1923, S. 106.

3) Stoeckenius, Ziegl. Beiträge Bd. 68, 1921, S. 185.

4) Walcher, Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 3.

tiärperiode? Ebenso wie man annimmt, daß diejenigen Kranken, die im Frühstadium Liquorveränderungen aufweisen, die Kandidaten für die spätsyphilitischen Nervenerkrankungen sind, so ist auch die Annahme naheliegend, daß aus den frühsyphilitischen Herzstörungen die der Tertiärperiode hervorgehen [Romberg (Lehrbuch S. 197), Görl und Voigt<sup>1)</sup> und Citron]. Jedoch in unserem Material finden sich keine sicheren Beweise dafür. Entweder sieht man Kranke mit Herzstörungen erst spät nach der Infektion und dann weiß man nicht, ob die Störungen wirklich schon in der Sekundärperiode angedeutet waren. Andererseits verlieren diejenigen Kranken, bei denen wir in der Frühperiode Anomalien verzeichnen können, gewöhnlich ihre Störungen, da sie gründlich behandelt werden. Aber es gibt auch Kranke mit frühsyphilitischen Herzstörungen, die der Behandlung trotzen. Folgender Fall ist wohl so zu deuten:

Nr. 244. F. K., 17jähriger Arbeiter. Stets gesund. Infektion vor einem Jahr. Nicht behandelt. Jetzt Lues II. (Papeln am Genitale.) Herzgrenzen regelrecht. Deutliches systolisches Geräusch an Spitze; 2. Pulmonalton verstärkt. Puls ohne Regelwidrigkeiten. Kombinierte Wismut-Salvarsankur. Der Herzbefund ändert sich während der ganzen Kur nicht.

Es muß unsere Aufgabe sein, das Schicksal gerade solcher Kranken weiter zu verfolgen.

Bekanntlich setzt die Aortitis syphilitica klinisch erst sehr spät nach der Infektion ein, und die meisten Autoren nehmen keinen Zusammenhang zwischen etwaigen Veränderungen der Aorta im Frühstadium und der Aortitis syphilitica an. Nur Grau<sup>2)</sup> und Jürgensen<sup>3)</sup> verlegen den Beginn der Krankheit in die Sekundärperiode; nach Hubert<sup>4)</sup> entbehrt jedoch diese Ansicht jeder Grundlage. Auf die Diagnose derluetischen Aortitis kann hier nicht eingegangen werden (Lehrbuch Romberg und Dietlen). Unter unseren 275 untersuchten Frühsyphilitikern fanden sich — abgesehen von drei älteren Leuten mit sicherer Aortensklerose — nur in zwei Fällen eine sichere Veränderung der Aorta. In allen anderen Fällen war die Aorta normal. Auch die Feststellung der Aortenmaße nach Groedel hatte dasselbe Ergebnis.

1) Görl u. Voigt, Med. Klinik 1921, S. 1426.

2) Grau, Zeitschr. klin. Med. Bd. 72, 1911, S. 292.

3) Jürgensen, Zeitschr. klin. Med. Bd. 83, 1916, S. 291.

4) Hubert (Klinik Romberg). Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 128, 1919, S. 137.

Im ersten Falle handelt es sich sicher um ein ausgesprochenes Aortenaneurysma, vielleicht dasjenige der Literatur, das am frühesten (2 $\frac{1}{2}$  Jahre) nach der Infektion manifest wurde.<sup>1)</sup>

Die Deutung des zweiten Falles ist viel schwieriger.

Nr. 114. B. K., 24jähriger Wachtmeister. Immer gesund. Keine Beschwerden. Vor 9 Wochen Infektion. Vor 2 Wochen Ausschlag. Wa.R. +. Herz: Grenzen regelrecht, leises systolisches Geräusch an der Spitze und 2 J. R. r., im Stehen deutlicher; P. m.: Erb'scher Punkt. Klingender 2. Aortenton. Puls regelmäßig, nicht ausgesprochen celer. Blutdruck 85/50 mm Hg R.R. Aorta ascendens deutlich erweitert, lebhaft pulsierend. Bei Durchleuchtung im ersten schrägen Durchmesser Andeutung von Cooperscherenform. Herz etwas breit aufliegend; linkes Zwerchfell steht in Höhe des rechten Zwerchfells.

Ag-Salvarsankur. Während erster Kur stets derselbe Befund am Herzen. Nach 7 Monaten während der 3. Kur Herzbefund unverändert. Subjektiv beschwerdefrei. April 1924 (14 Monate nach erster Behandlung) Wohlbefinden. Am Herzen auskultatorisch und perkutorisch kein Befund. 2. Aortenton nicht verstärkt. In sagittaler Richtung erscheint Aorta ascendens noch deutlich erweitert, im ersten schrägen Durchmesser jedoch keine sichere Erweiterung mehr. Es kann nicht mit aller Sicherheit gesagt werden, ob es sich hier um eine spezifische Aortenerkrankung handelt, denn einmal bestand ein linksseitiger Zwerchfellhochstand, und dann fanden sich bei B. neben leichten nervösen Beschwerden eine deutliche Struma. Wir wissen aber, daß thyreotoxische Störungen nicht nur ein systolisches Geräusch an der Aorta mit klingendem 2. Aortenton hervorrufen können, sondern auch röntgenologische Erweiterung der Ascendens in den verschiedensten Durchleuchtungsrichtungen. Trotz der so immerhin nicht ganz sicheren Diagnose wurde der Fall erwähnt, gerade um die Schwierigkeiten der Feststellungen frühzeitiger Aortenveränderungen und die angewandte Vorsicht bei ihrer Beurteilung zu zeigen. Die Möglichkeit ist auch noch zu erörtern, daß es sich im Falle B. weniger um eine typische Aortitis syphilitica, als um eine Erschlaffung der Brustaorta handelte, wie sie z. B. Ortner nach Typhus beobachtete, wofür gewissermaßen auch die gute Rückbildung der Erscheinungen spricht.

Zusammengefaßt läßt sich sagen, daß in der Frühperiode Aortenveränderungen zu den allergrößten Seltenheiten gehören und der Beginn der Aortitis in die Tertiärperiode fällt. Auch Stoeckenius sah bei seinen anatomisch untersuchten Fröhsyphilitikern keine Aortenveränderungen. Mit Citron, der ein systolisches Geräusch beim Abklingen des ersten Exanthems hörte und es als erstes Zeichen einer beginnenden Aortitis deuten will, stimmen wir nicht überein. Wenigstens wurde bei allen unseren Fällen niemals eine derartige Beobachtung gemacht.

1) Stadler, Klinik der syphilitischen Aortenerkrankung. Jena 1912, S. 20, Lehrbuch Romberg, S. 607.

Zur Prüfung der Wirkung der antisiphilitischen Behandlung wurden unsere Kranken in 2 Gruppen eingeteilt. Es kam uns darauf an, festzustellen, ob das Auftreten von Herzerscheinungen bei frischen, gutbehandelten Fällen seltener ist als bei schlecht oder gar nicht behandelten Fällen.

Die erste Gruppe umfaßte erstens die Kranken mit Generalisation der Lues (frischste, aber schon wassermannpositive Primäraffekte, Primäraffekte mit Exanthem usw.) und zweitens solche Kranke, die bei länger zurückliegender Infektion schon gründlich behandelt waren. In der zweiten Gruppe befanden sich alle die, die schon vor längerer Zeit sich infiziert hatten und bisher nicht, verzettelt oder mangelhaft behandelt worden waren, jetzt aber deutliche Erscheinungen der Sekundärperiode aufwiesen. Bis auf 8 Fälle ließ sich die Trennung durchführen. Die erste Gruppe wies unter 134 Fällen nur 20 Kranke mit als spezifisch anzusprechenden Herzerscheinungen (= 15 %) auf, während die zweite Gruppe fast doppelt so viele mit Herzstörungen zeigte (bei 133 Untersuchten 38 Herzstörungen = 29 %). Von 88 Kranken mit negativer Wassermann'scher Reaktion zeigten 11 = 9 % Herzveränderungen; von 184 Patienten mit positiver Reaktion waren bei 47 = 26 % spezifische Herzveränderungen festzustellen.

Größtenteils verschwinden unter der antisiphilitischen Behandlung bald die frühsyphilitischen Herzerscheinungen. In vereinzelten Fällen sehen wir jedoch erst im Verlaufe der spezifischen Therapie die Herzerscheinungen auftreten. Selbstverständlich sind die bei Salvarsaninjektionen häufig auftretenden vasomotorischen Reaktionen scharf davon zu trennen. Diese während der Behandlung sowohl bei Salvarsan wie bei Hg und Wismut auftretenden Herzerscheinungen sind als Herxheimer'sche Reaktion zu deuten. Unter dem Einflusse der spezifischen Therapie kommt es zu einem Aufflackern bis dahin latenter Prozesse am Herzen.

Nr. 274. K. J., 25 Jahre. Immer gesund. Infektion vor  $\frac{3}{4}$  Jahren; eine verzettelte Salvarsankur. Jetzt: Lues II (Papeln), Wa.R. +. Kurz vor der Kur Herz untersucht und dabei kein Befund erhoben. Seit der 3. Salvarsanspritze starkes Herzklopfen, das mehrere Wochen anhält. Herz: Grenzen regelrecht. Lautes systolisches Geräusch an Spitze. Verstärkter 2. Pulmonalton. In Ruhe zahlreiche, nach Anstrengung verschwindende Extrasystolen. Blutdruck 115/85 mm Hg R.R. Am Schluß der Kur keinerlei Beschwerden mehr. Geräusch nicht mehr gehört; Akzentuation des 2. Pulmonaltons geschwunden. Keine Extrasystolen.

Diese Herzstörungen sind praktisch bedeutungslos, denn sie

sind recht selten und verschwinden bei weiterer Behandlung bald. Ihr Vorkommen ist aber auch ein Beweis für den spezifischen Charakter der von uns beobachteten Herzstörungen.

Von unseren Kranken wiesen diejenigen, die keine stärkeren Erscheinungen an der Haut und den Schleimhäuten hatten, keine häufigeren und schwereren Herzstörungen auf, als die, bei denen stärkere Exantheme usw. das Bild beherrschten, und nicht selten treten die ersten Erscheinungen am Herzen gleichzeitig mit denen an Haut und Schleimhäuten auf.

Die geschilderten Beobachtungen dürfen noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden. Das Schicksal der einzelnen Fälle wird weiter zu verfolgen sein. Es wird von Interesse sein, festzustellen, ob diejenigen Kranken, die fröhlsyphilitische Herzveränderungen zeigten, in erster Linie Kandidaten der Herz- und Gefäßstörungen der Tertiärperiode sind, und wieweit eine sorgfältig durchgeführte Behandlung den Ausbruch der spätsyphilitischen inneren Erkrankungen verhindern kann. Die grundsätzliche Untersuchung der inneren Organe eines jeden Syphilitikers, der sich in hautärztliche Behandlung begibt, wird auch für den Kranken von großem Vorteil sein. Sie wird ihn rechtzeitig vor drohenden Gefahren warnen und ihn mehr Verständnis für eine planmäßige Behandlung lehren.

#### Zusammenfassung.

275 Syphilitiker des Frühstadiums wurden wiederholt eingehend untersucht und zum Teil jahrelang verfolgt. Annähernd die Hälfte dieser Kranken zeigte deutliche Regelwidrigkeiten am Herzen und an den GefäÙen. Nach Ausschluß aller Kranken, deren Herzveränderungen sich auf andere Weise erklären lieÙen, blieben noch 58 Kranke = 21 % der Untersuchten übrig, für deren Herzstörungen die Lues verantwortlich zu machen war. Die Regelwidrigkeiten syphilitischer Natur bestanden in subjektiven Beschwerden, Pulsanomalien, Herzgeräuschen und Herzerweiterungen in mannigfacher Kombination. Es fanden sich Übergänge von leichten Regelwidrigkeiten bis zu deutlichen Erscheinungen von Herzschwäche; schwere Kompensationsstörungen fanden sich nicht. Für die syphilitische Entstehung der beobachteten Störungen sprachen neben der Ausscheidung sämtlicher anderer herzscheidender Faktoren die prompte Wirkung der antisiphilitischen Therapie, die Heranziehung eines Vergleichsmaterials und das Auftreten einer Herxheimer'schen Reaktion. Auch liegen anatomische Beweise für

das Vorliegen fröhsyphilitischer Herzveränderungen vor. Der Übergang der fröhsyphilitischen Herzstörungen in die der Tertiärperiode ist naheliegend, der Beweis aber noch nicht sicher erbracht. Das Vorkommen von Aortenerkrankungen in der Frühperiode ist eine große Seltenheit; der Beginn der Aortitis syphilitica fällt in die Tertiärperiode. Die Wichtigkeit rechtzeitiger und gründlicher Behandlung wird betont und ihre Bedeutung für die Vermeidung fröhsyphilitischer Herzstörungen hervorgehoben. Die grundsätzliche Untersuchung jedes Syphilitikers des Frühstadiums auf Herzveränderungen ist zu fordern.

Aus der Medizinischen Klinik Lindenburg der Universität Köln.  
(Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Moritz.)

## Über rhythmische Füllungsschwankungen in den Beinarterien.

Von

Prof. Dr. **Eduard Schott**,  
Oberarzt.

(Mit 4 Figuren.)

Rhythmische Schwankungen des Blutdrucks und wechselnde Kontraktionszustände einzelner Arterienbezirke sind bisher sehr viel häufiger im Tierexperiment aufgefallen und beschrieben (siehe Lit. bei Tigerstedt (1)) wie bei der Beobachtung gesunder und kranker Menschen.

Wohl sah man gelegentlich bei lange fortgesetzter sphygmographischer Registrierung wellenförmige Schwankungen der Grundlinie auftreten (Stæhelin (2), Funke und Pick (3), Wassermann (4), Danielopolu (5), Galli (6)), und auch bei plethysmographischen Untersuchungen sind Volumschwankungen zu beobachten, die Blutdruckschwankungen oder Tonusschwankungen der peripheren Arterien entsprechen (Mosso (7), Lehmann (8), Danielopolu (5), Uhlenbruck (9) u. a.). Aber die Schwierigkeit plethysmographischen Arbeitens, Unsicherheiten bei der Ausdeutung der Kurven, z. B. infolge der Beeinflußbarkeit der Extremitätenvolumina durch psychische Momente (Lehmann (8), Weber (10)), durch minimale Körperbewegungen (Bruns (11)) und durch die Abhängigkeit von Temperatureinflüssen stehen solchen Untersuchungen hinderlich im Wege.

Mit Hediger's (12), auf Sahli's Arbeiten fußender Methode der Volumbographie und ihrer hier zu beschreibenden Modifikation ist die Möglichkeit gegeben, beim Menschen die an den Arterien der Extremitäten sich abspielenden Füllungsschwankungen besser und exakter als das bisher möglich war, zu beobachten und zu registrieren.

Der Volumbograph schreibt die in einem geschlossenen System vor sich gehenden Volumänderungen unter Luftübertragung, auch wenn in dem System ein Druck bis zu 100 mm Hg und darüber hinaus herrscht. Mit Hediger's Apparatur kann man Volumdifferenzen von etwa 1,2 ccm registrieren. Die Kapazität des Apparates läßt sich aber dadurch vergrößern (Fig. 1), daß man ein T-Rohr (s. Hediger's Beschreibung) mit größerem Durchmesser nimmt und die Verbindungsstelle des T-Rohres kugelförmig (a) aufblasen läßt. Bei den hier zu beschreibenden Untersuchungen sind Apparate mit einem Durchmesser des T-Rohres von 1 cm mit Kugelaufsatz benutzt; bei diesen Apparaten beträgt das Fassungsvermögen 2,8 ccm bei einer Registrierhöhe von 6,3 cm, auf der Grundlage einer Vergrößerung durch Hebelübertragung von 1 : 3. Man tut gut daran, das T-Rohr zu einem Glaskonus (b) auszuziehen und über diesen, nicht über einen Gummistopfen, die Gummimembran zu ziehen, welche den Registrierhebel trägt; auch stellt man den senkrechten Teil des Schreibhebels besser aus dünnem Stahldraht her als aus Stroh und verbindet ihn mit dem horizontalen Schreibarm durch je eine enge Öse, die man aus den Enden der Drähte dreht (c).

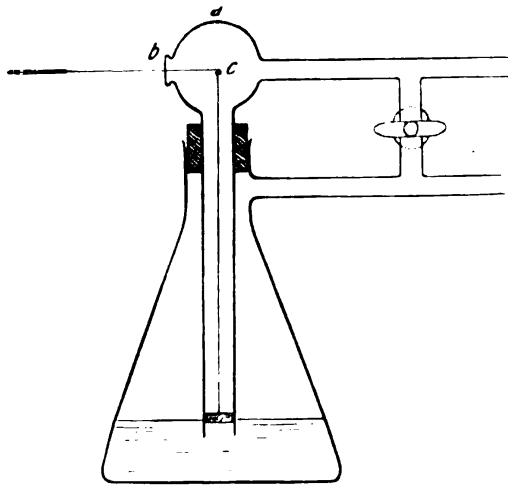


Fig. 1.

Am Oberarm kamen  $7\frac{1}{2}$  cm breite Gummimanschetten unter Versteifung mit einer 8 cm breiten Metallmanschette nach Sahli zur Verwendung, am Bein eine Manschette nach v. Recklinghausen; die Versteifung geschah hier durch Umwickeln mit Flanellbinden. Gewiß haben solche Manschetten den Nachteil, daß man unter Stauung arbeitet. Aber unsere Kurven zeigen eine so weitgehende Übereinstimmung mit den von Hediger mit seiner Handgelenkmanschette ohne Stauung gewonnenen Kurven, daß man den Nachteil der Stauung gegenüber der Möglichkeit, ringförmige Manschetten an jeder

Stelle der Extremitäten anlegen zu können, mit in Kauf nimmt.

Im folgenden sollen diejenigen Ausschläge in der Kurve nicht berücksichtigt werden, welche durch die einzelnen Pulsschläge hervorgerufen werden, also nicht die Pulswellen 1. Ordnung, sondern nur langsam verlaufende Zu- und Abnahmen des Volumens des umschnürten Extremitätenabschnittes, Vorgänge, die sich in den Kurven in Gestalt von Hebung und Senkung der Kurvengrundlinie kundtun.

A priori ist es möglich, daß derartige Schwankungen durch Volumänderungen sowohl in den Muskeln, als auch in den Venen oder



in den Arterien zustande kommen. Grobere Muskelbewegungen sind aber immer erkennbar und wurden vermieden; gelegentliche Zuckungen in der Muskulatur zeigen sich in den Kurven als gut charakterisierbare Zacken. Eine Zunahme des Volums der in den Venen unter der Manschette befindlichen Blutmenge stellt sich unter dem Einfluß der Stauung ein; sobald aber der Gleichgewichtszustand bei der Stauung erreicht ist, kommen bei der geringen Kraft der Venenmuskulatur und ihrer geringen Kontraktionsfähigkeit Füllungsänderungen in den Venen als Ursache für Volumschwankungen kaum in Betracht, zumal dann, wenn im Registriersystem ein höherer Druck herrscht. Dagegen kann die Menge des in den Arterien enthaltenen Blutes starken Schwankungen unterworfen sein; dies zeigt sich sowohl in der oft sehr großen Höhe der einzelnen Puls-welle wie auch in der starken Senkung der Kurve während einer extrasystolischen oder einer beim Puls. irreg. perp. auftretenden Pause.

Vergleichende Untersuchungen zwischen dem Armplethysmographen nach Lehmann und einem Beinplethysmographen nach Mosso einerseits, volumbographischen Kurven andererseits ergaben, daß ein vollständiger Parallelismus zwischen dem, was man bei beiden Volumschreibungen sieht, nicht besteht. So erscheinen z. B. die systolischen Schwankungen eines ganzen Vorderarmes oder Unterschenkels im Plethysmogramm als kleine Zacken, im Volumbogramm dagegen gibt der einzelne Pulsschlag je nach seiner Füllung und nach der Druckhöhe im Registriersystem Ausschläge in einer Breite von wenigen Millimetern bis zu einigen Zentimetern. Auch in der Einflußnahme der Atmung auf den Kurvenverlauf bestehen weitgehende Unterschiede; infolge der Stauung sind ja bei der Volumbographie die Atmungseinflüsse auf den venösen Rückfluß erheblich gehemmt.

Um alle Schwankungen im Volumbogramm, welche durch die Atmung bedingt sind, als solche erkennen zu können, wurde die Atmung immer gleichzeitig registriert. Die Kurven sind fast sämtlich bei einem Manschettendruck von 60—65 mm Hg aufgenommen. Volumbogramme wurden stets von je 2 Extremitäten (beide Oberarme, Oberarm-Oberschenkel, beide Oberschenkel) gleichzeitig aufgenommen. Zeitschreibung 1". Schreibung am großen Kymographion mit berufter Schleife. Die Zahl der aufgenommenen volumbographischen Kurven beträgt etwa 80.

Die Aufnahmen geschahen alle in Horizontallage mit Unterstützung des Kopfes und Entspannung aller Muskeln. Körperliche Bewegungen aller Art, nicht nur an den untersuchten Extremitäten, können Blutverschiebungen hervorrufen und sind deshalb zu vermeiden. Psychische Erregungen und Vorstellungen können im gleichen Sinne wirken (Leh-

mann (8), Weber (10)). Psychische Beeinflussungen lassen sich natürlich nicht völlig ausschalten, und man sieht auch im Volumbogramm gelegentlich Verschiebungen der Grundlinie auftreten, die mit Wahrscheinlichkeit auf psychische Einflüsse zu beziehen sind; sie unterscheiden sich von den hier zu beschreibenden Wellen durch ihre unregelmäßige Form und Folge.

Man sieht in den Kurven, welche auf diese Weise gewonnen werden, häufig Schwankungen der Grundlinie, wie sie Hediger in mehreren Publikationen wiedergegeben hat; er bezeichnet sie — allerdings ohne nähere Begründung — als S. Mayer'sche Wellen, faßt sie also als periodische Schwankungen des Blutdrucks auf. Ich habe mich zunächst davon überzeugt, daß diese Wellen in den vier Extremitäten synchron erfolgen; die Richtung ihrer Wellentäler und -berge ist bei gleichem Manschettendruck an allen Extremitäten die gleiche.

Um die Bedeutung solcher Schwankungen weiter zu klären, zog ich zum Vergleich Vorgänge heran, bei denen es zu Blutdruckänderungen kommt. Senkung des Blutdrucks, wie man sie durch den Carotidruckversuch nach Hering (13) erzeugt, macht eine ausgesprochene Senkung der Kurve; dagegen steigt mit der Blutdrucksteigerung durch Adrenalininjektion auch das Kurvenniveau an. Ferner sah ich bei einem Fall von Cheyne-Stokes'schem Atmen mit nachweisbaren Blutdruckschwankungen beim Absinken des arteriellen Druckes Abfall, und parallel mit seinem Wiederanstiegen ein Steigen der Kurvengrundlinie in der von den Beinarterien gewonnenen Kurve. Es ist somit in der Tat wahrscheinlich, daß es sich auch bei den spontanen rhythmischen Schwankungen der Grundlinie um periodische Blutdruckschwankungen handelt. Ob man sie als S. Mayer'sche Wellen bezeichnen darf, läßt sich an Hand der Beschreibung von S. Mayer (14) unter Berücksichtigung der tierexperimentellen Erfahrungen späterer Autoren (Knoll (19), Morawitz (15), Frédéricq (16), Biedl und Reiner (17), Tigerstedt (1)) entscheiden. Die Mayer'schen Wellen sind dadurch charakterisiert, daß sie wie die Traube-Hering'schen Wellen von der Atmung nicht direkt abhängig sind, aber im Gegensatz zu den Traube-Hering'schen Wellen, die nur im Zustand einer gewissen Dyspnoe in die Erscheinung treten, auch beim ruhig atmenden Tier zur Beobachtung gelangen.

Mayer sagt: Sie (die Wellen) halten einen unverkennbaren Rhythmus ein. Dieser Rhythmus ist bei verschiedenen Tieren ein verschiedener; am häufigsten stößt man auf Fälle, in denen 6—9 Schwankungen in 1' erfolgen. Fälle, in denen die Schwankungen unter 6 in 1' bleiben, sind

nicht häufig, ebenso steigen sie selten über 10—14. Sie dauern oft lange an, zuweilen schwinden sie für einige Zeit, um dann mehr oder weniger scharf ausgesprochen wieder aufzutreten. — Die Höhe der Wellen in den einzelnen Schwankungen kann sehr in die Augen springende Verschiedenheiten zeigen. — Sie können bei verschiedenen Höhen des Blutdrucks auftreten. — Die Atemschwankungen können ihnen aufgesetzt sein. — Die Gipfel sind oft eben nur erkennbar — die Pulszahl im auf- und absteigenden Schenkel ist zuallermeist die gleiche, hier und da aber ist im absteigenden Schenkel die Zahl der Herzschläge verringert. Die Steilheit des Aufsteigens und Abfalls ist für gewöhnlich ganz gleich.

Diese Charakteristik entspricht fast bis in alle Einzelheiten hinein den Beobachtungen, welche man am Menschen bei volumbographischen Aufnahmen macht. Allerdings ist der Rhythmus der Wellen beim Menschen ein etwas langsamerer als beim Hund und beim Kaninchen, Mayer's Versuchstieren; man sieht nämlich meistens 6 Wellen in 1', gelegentlich auch 7, häufiger dagegen nur 5 oder auch  $4\frac{1}{2}$  Wellen in 1'.

Man kann sich nach alledem mit der Auffassung von Hediger einverstanden erklären und die beschriebenen Wellen als S. Mayer'sche bezeichnen.

Beim Vergleich der Volumbogramme des Oberarms und des Oberschenkels fiel auf, daß außer den S. Mayer'schen Wellen an den von den Oberschenkeln gewonnenen Kurven noch andere wellenförmige Verschiebungen des Niveaus in die Erscheinung treten, welche rhythmisch wiederkehren. Oft liegen zwischen 2 solchen Wellenbergen fast genau 60"; es kommen aber auch Intervalle von 50—70" vor. Die Art und Form des Auftretens dieser Wellen hat weitgehende Ähnlichkeit mit den Merkmalen, welche S. Mayer für die späterhin nach ihm benannten Wellen gegeben hat; die Übereinstimmung besteht in der wechselnden Ausprägung bei verschiedenen Individuen, in der manchmal gleichmäßigen, manchmal wechselnden Höhe der einzelnen Ausschläge, ihrem Verschwinden und Wiederauftreten. Es gibt Individuen, bei denen zur gleichen Zeit Mayer'sche Wellen nicht vorhanden sind, manchmal aber sind auch Mayer'sche Wellen den hier beschriebenen Wellen aufgesetzt (s. Fig. 2).

Die Höhe der einzelnen Welle ist schwankend, im Maximum habe ich einen Füllungszuwachs auftreten sehen, der 1,1 ccm entsprach. Der Anstieg der Wellen ist entweder ziemlich steil wie in Fig. 3 oder die Welle verläuft flacher, wie in Fig. 2.

Um einen Anhaltspunkt für die relative quantitative Bedeutung eines derartigen Füllungszuwachses zu gewinnen, wurde an der

Leiche einer mittelschweren Person in mittleren Jahren ein 12 cm langes Stück der Arteria femoralis mit dem umgebenden Fettgewebe herausgenommen, unter Durchspritzen mit Luft unter Wasser die Seitenäste unterbunden, und dann das Fassungsvermögen des Arterienstückes durch

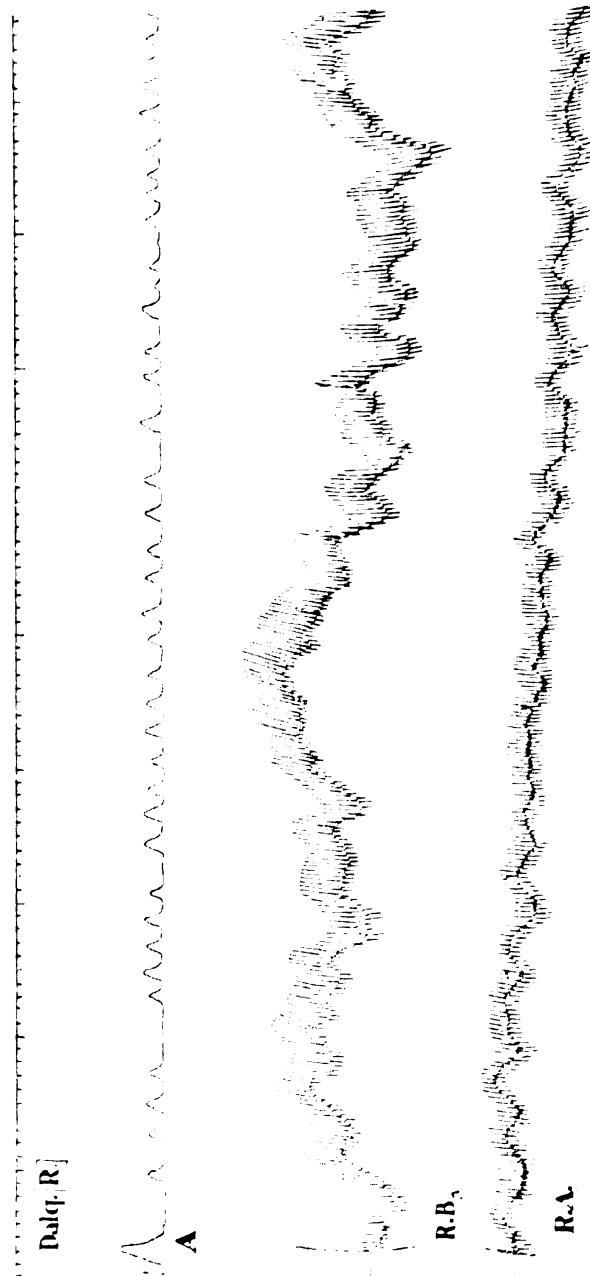


Fig. 2.  
Zeit in 2". Atmung. R. Oberschenkel. R. Oberarm. 23 Jahre alter Mann. Man sieht am Arm und Bein synchrone S. Mayer'sche Wellen im Rhythmus von  $5\frac{1}{2}$  in 1'.  
Am Bein außerdem flache Minutenwellen.

Einlassen von Wasser bestimmt. Es betrug ohne Druck 3 ccm; bei einem Druck von 100 cm Wasser 4 ccm, und bei einem Druck von 160 cm Wasser  $4\frac{1}{2}$  ccm!

Die „Minutenwellen“, wie sie der Kürze halber genannt werden

sollen, verlaufen an beiden Oberschenkeln immer parallel, sowohl was Beginn und Ende der einzelnen Wellen anlangt, wie auch in bezug auf ihre Höhe (s. Fig. 4).

Man sieht manchmal, wenn auch verhältnismäßig selten, daß im Beginn der Welle einige Schläge in einem Rhythmus erfolgen, der etwas rascher ist als derjenige der vorhergehenden und der nachfolgenden Pulse. Oft sind die Wellen nur an den Beinen und nicht auch gleichzeitig an den Armen nachweisbar; manchmal aber, und insbesondere bei Ruderern, sah ich an den Armvolumkurven synchrone, parallel verlaufende allerdings sehr viel weniger ausgeprägte Schwankungen auftreten. Das Fehlen bzw. die geringe Ausprägung der Wellen am Arm hat seine Ursache nicht darin, daß die Gefäße des Armes enger sind wie die des Beines, denn die S. Mayer'schen Wellen stellen am Bein geringere Schwankungen dar und sind trotzdem an Arm und Bein nahezu gleich gut erkennbar.

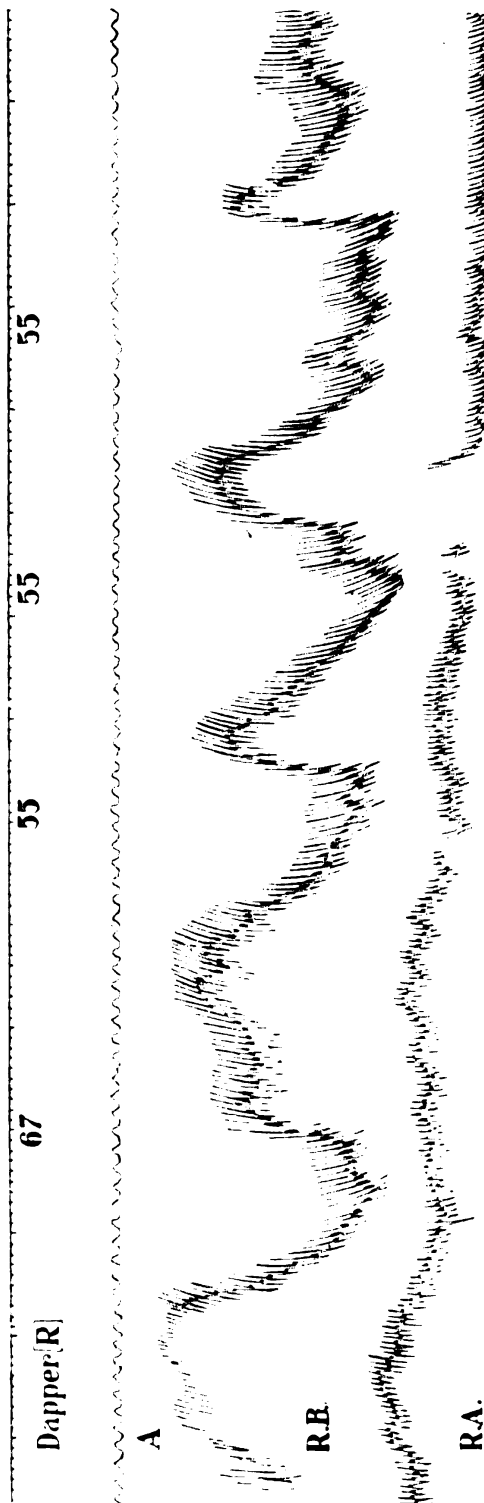


Fig. 3.  
Ebenso. 21 Jahre alter Ruderer. Steile Minutenwellen am Bein, andeutungsweise auch am Arm.

Wenn man die Minutenwellen früher nicht beobachtet hat, so hat dies seinen Grund einmal in den bereits erwähnten technischen Schwierigkeiten der Pulsschreibung und der Plethysmographie am Bein. Dann aber findet man die Wellen auch nicht bei allen Menschen. Am häufigsten, nahezu regelmäßig, sieht man sie bei besonders muskelgeübten Männern. So waren unter 18 Ruderern bei 17 Wellen der genannten Art festzustellen; bei 6 entsprach die Höhe der Schwankung einem Unterschied in der Füllung von etwa  $\frac{1}{4}$  ccm, bei 9 etwa  $\frac{1}{2}$  ccm, und bei einem Ruderer (s. Fig. 3)  $\frac{3}{4}$ —1 ccm.

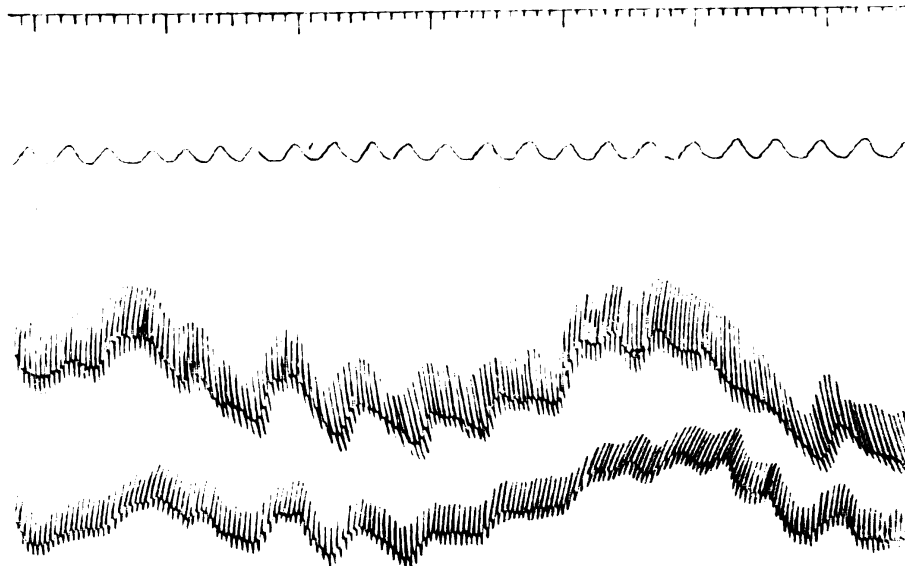


Fig. 4.

Zeit in 2". Atmung. R. Oberschenkel. L. Oberschenkel. Fläche, in beiden Beinen parallel verlaufende Minutenwellen.

Bei anderen Menschen findet man die Wellen erheblich seltener, und bei Patienten mit Schrumpfnieren und Atherosklerotikern waren sie nie festzustellen; bei ihnen ist der Kurvenverlauf entweder auffallend starr oder er zeigt Füllungsschwankungen anderer Art. Offenbar ist das Vorhandensein einer gewissen Dehnbarkeit der Arterien Voraussetzung für das Auftreten von Wellen höherer Ordnung. Man darf, soweit sich aus den bisherigen Beobachtungen Schlüsse ziehen lassen, in dem Fehlen der Wellen nicht ein pathologisches Symptom sehen, ihr Vorhandensein aber weist darauf hin, daß bei den betreffenden Individuen die Fähigkeit, die peripheren Kreislaufverhältnisse unter wechselnder Füllung der Arterien zu regulieren, vorhanden, vielleicht sogar besonders gut entwickelt ist.

Die Auslösung und das Zustandekommen der Wellen in den Beinarterien kann man sich auf verschiedene Weise erklären. Es könnte sich um Spontanbewegungen der Gefäßwände handeln, etwa in Analogie zu den von Mosso und Schiff beobachteten Kontraktionsvorgängen in den Arterien des Kaninchenohres; auch an die Beobachtungen von Foà (18) muß man denken, der bei Durchspülung der nach Stefani isolierten hinteren Extremität von Hunden und Kaninchen mit einem Gemisch von Ringerlösung und defibriniertem Blut Vasodilatation und -konstriktion in langsamer unregelmäßiger Folge sah. Der Auffassung der Minutenwellen als peripher bedingte Gefäßbewegungen widerspricht jedoch ihr regelmäßiger Rhythmus, die Gleichzeitigkeit des Auftretens der Wellen in beiden Beinen und ihr symmetrischer Verlauf. Alle diese Umstände sprechen vielmehr dafür, daß die Wellen von einem übergeordneten Zentrum aus reguliert werden. Ob es sich dabei um das Zentrum für die Gefäßinnervation in der Medulla oblongata handelt oder um tiefer im Rückenmark gelegene Zentren, läßt sich nicht entscheiden; das erstere ist jedoch wahrscheinlicher, da man gelegentlich, wie bereits erwähnt, parallel verlaufende Wellen in den Armarterien sieht, was ohne zentrale Regulation kaum denkbar ist. Außerdem wäre bei einer Auslösung der Wellen durch selbständige tiefergelegene Zentren, etwa im Brust- oder Lumbalmark, die Möglichkeit gegeben, daß mit jeder Änderung des Füllungszustandes der Beinarterien der Blutdruck in anderen Bezirken stärkeren Schwankungen unterworfen wäre. Bei Blutdruckmessung am Arm und gleichzeitiger Beobachtung der Wellen am Bein lassen sich aber synchrone Differenzen des Blutdrucks nicht feststellen. Varianten im Blutdruck und in der Blutfüllung einzelner Gefäßprovinzen können ja durch Veränderung der Füllung in anderen Gefäßgebieten, insbesondere im Splanchnicusgebiet, ausgeglichen werden; eine derartige Regulation muß aber gleichfalls unter Inanspruchnahme des Gefäßzentrums vor sich gehen.

Der Auslösungsmechanismus der Minutenwellen kann sich auf den gleichen Wegen vollziehen, auf denen andere Pulswellen höherer Ordnung zustande kommen. Ein Füllungszuwachs, wie er im Anstieg der Volumkurve sich dokumentiert, könnte entstehen entweder durch einen Nachlaß des Arterientonus oder durch eine Vergrößerung des Schlagvolumens des Herzens bei gleichbleibenden Widerständen in der Peripherie, oder aber bei Konstanz des Schlagvolumens des Herzens durch Abflußbehinderungen infolge Konstriktion der kleinsten Arterien, der Kapillaren oder eventuell auch

der kleinen Venen. Füllungsabnahme und damit Senkung der Kurve müßten sich bei entgegengesetzt gerichteten Vorgängen einstellen.

Einer Entscheidung darüber, welche der genannten Möglichkeiten das Auftreten der Minutenwellen herbeiführt, stehen noch größere Schwierigkeiten entgegen wie der Beantwortung der Frage nach der Genese der im Tierexperiment beobachteten Pulswellen höherer Ordnung. Nur soviel läßt sich sagen, daß es sich nicht um wechselnde Größen der Schlagvolumina handeln dürfte, da bei solchen parallel gehende Füllungsschwankungen in den Arterien zu erwarten wären. Der Weg, auf dem der Blutgehalt der Organe im allgemeinen reguliert wird, nämlich ein zentral bedingter Wechsel in der Weite der Präkapillaren, scheint auch für die Entstehung der Minutenwellen am ehesten in Betracht zu kommen.

Man muß sich die Frage vorlegen, ob den beschriebenen Erscheinungen eine Bedeutung für den allgemeinen Kreislauf zukommt, ob insbesondere das Vorkommen rhythmischer Schwankungen in umschriebenen Gefäßgebieten im Sinne des Vorhandenseins eines „peripheren Herzens“ zu verwerten ist. Ohne in dieser Frage endgültig Stellung zu nehmen, sei soviel bemerkt, daß die beobachteten Tatsachen sich mit den theoretischen Überlegungen von Moritz (20) in bezug auf die Möglichkeit einer aktiven Beteiligung der Gefäße an der Förderung des Blutstroms sehr gut vereinigen lassen; die hypothetische Vorstellung von Moritz, daß es sich dabei um Gefäßbewegungen handelt, die nicht universell, sondern in einzelnen Gefäßbezirken vor sich gehen, und die ohne Schaden für ihren Nutzeffekt in einem ganz anderen Rhythmus erfolgen können wie im Rhythmus des Herzens, erhält durch die hier niedergelegten Beobachtungen eine objektive Unterlage.

#### Literatur.

- 1) Tigerstedt, Physiologie des Kreislaufs, 2. Aufl. — 2) Staehelin, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 19. — 3) Funke u. Pick, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1919. — 4) Wassermann, Wiener Arch. f. klin. Med. Bd. 5. — 5) Danielpolu und Mitarbeiter, 3 Mitteilungen in Journ. de phys. et de Path. gén. Bd. 20. — 6) Galli, Arch. des maladies du coeur etc. Bd. 16. — 7) Mosso, Kreislauf des Blutes im Gehirn, Leipzig 1881. — 8) Lehmann, Körperliche Äußerungen psychischer Zustände, 1899—1905. — 9) Uhlenbruck, Zeitschr. f. Biol. Bd. 80. — 10) Weber, Der Einfluß psychischer Vorgänge auf den Körper. Springer 1910. — 11) Bruns, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1924. — 12) Hediger, Schweizer med. Wochenschr. 1922, 43. Ebenda 1923, 14. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 138 und Bd. 141. — 13) Hering, Münchener med. Wochenschr. 1923. — 14) Sigm. Mayer, Sitzungsber. d. K. Akademie d. Wissensch. in Wien. Bd. 74, Abt. 3. — 15) Morawitz, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1903. — 16) Frédéricq, Arch. intern. de physiol. Bd. 4. — 17) Biedl u. Reiner, Pflüger's Arch. Bd. 79. — 18) Foà, Arch. intern. de Physiol. Bd. 18. — 19) Knoll, Sitzungsber. d. K. Akademie d. Wissensch. in Wien, Bd. 92. — 20) Moritz, Die allgemeine Pathologie des Herzens und der Gefäße in Krehl-Marchand, Handb. d. allg. Pathologie.



Aus der I. medizinischen Klinik der Universität München.  
(Direktor: Prof. Dr. v. Romberg.)

## Über die Atmungsmechanik bei Lungenemphysem und beim Kyphosenthorax.

Von

**A. Engelhard,**  
Assistenzarzt.

Mit 18 Kurven.

In einer Arbeit über die Atmungsmechanik bei Lungenblähung konnte ich an Hand der Atemkurve zeigen, welche Bedeutung den elastischen Kräften des Thorax und seiner Bänder bei einer Veränderung der Mittellage der Lunge zukommt. In den bei Lungenblähung aufgenommenen Atemkurven tritt eine von geringer bis zu starker Dyspnoe deutlicher werdende Zweiteilung des Expirationsschenkels mit zuerst steilem Abfall und abknickend flacherem Verlauf hervor. Ihr entspricht zuerst steiles, dann ohne deutliche Grenze flacheres Ansteigen im Inspirationsschenkel. Diese Form der Atemkurve ist der Ausdruck eines veränderten Atemmechanismus, dessen sich der Dyspnoiker bei Lungenblähung bedient: Durch die Einstellung des Thorax auf eine höhere Mittellage bei Lungenblähung tritt eine Verschiebung der In- und Expirationskräfte in dem Sinne ein, daß die an und für sich im Vergleich zur Inspiration schwachen Expirationskräfte durch die Umkehrung der Elastizitätsverhältnisse des Thorax und seiner Bänder erheblich verstärkt werden. Der der Inspiration nunmehr entgegenarbeitende Mechanismus wird verhältnismäßig leicht durch die starke Hilfsmuskulatur überwunden, wirkt aber doch einer weiteren Blähung der Lunge entgegen. Die Bauchpresse wird meist erst sekundär zur Erzwingung einer ausgiebigeren Expiration bei Lungenblähungen herangezogen.

Die Untersuchungen wurden an Emphysematikern fortgesetzt,

um aus dem Ablauf ihrer Atemkurve Aufschlüsse über den Atemmechanismus beim Emphysem zu erhalten. Die Atemkurven wurden wiederum mit dem von Raffaaf und Engelhard beschriebenen Apparat aufgenommen. Was die Technik der Atemschreibung und die Bewertung der Atemkurven anbelangt, muß auf die früheren Veröffentlichungen verwiesen werden.

Die bisherigen pneumographischen Untersuchungen an Emphysematikern haben kein befriedigendes Ergebnis erzielt. Die alten Angaben Riegels wurden schon von Stähelin widerlegt. Stähelin und Schütze stellten bei ihren Untersuchungen mit kombinierter Methode fest, daß sich bei Emphysematikern dieselben bunten Bilder wie beim Normalen finden und daß die Kurven, die sich von denen der Gesunden unterscheiden, nichts weiter besagen, als daß die Patienten angestrengt geatmet, an Dyspnoe gelitten haben. Raither sieht auf Grund seiner Kurven, die mit einem von Volhard zur Atemschreibung eingerichteten Spirometer gewonnen wurden, das Wesentliche des Emphysems weniger in einer Herabsetzung der Vitalkapazität als in einer Verminderung der Expirationsgeschwindigkeit. Der Emphysematiker könne fast so gut und tief einatmen wie der Gesunde, aber nicht ebenso rasch und tief expirieren. Der Expirationsschenkel würde rasch flach und sinke langsam ab. Auch die Mittellage bleibe nach einem maximal tiefen Atemzug beim Emphysem etwas höher. Stähelin liest aus den Raither'schen Kurven (wie Kurve 6) auch ein inspiratorisches Hindernis ab.

Auch wir bedienten uns einer ähnlichen Versuchsanordnung wie Raither. Wir ließen die Patienten zuerst ruhig, sich selbst überlassen atmen (gewöhnliche Atmung), dann aber die Atmung auf plötzlichen, eindringlichen Befehl maximal vertiefen (tiefe Atmung). Die Atemexkursionen wurden wieder an vier Stellen des Rumpfes abgenommen: 1. Über dem Manubrium sterni, 2. über dem unteren Ende des Sternum, 3. am Abdomen in der Mitte zwischen Processus xiphoides und Nabel und 4. an der neunten Rippe in der Axillarlinie. Um unsere Versuchsbedingungen möglichst zu vereinfachen, stellten wir die Untersuchungen nur an Männern an. Ermutigt durch die erzielten Aufschlüsse über den Atemmechanismus bei Lungenblähung legten wir auch beim Emphysem größten Wert auf die Thoraxeinstellung mit ihren anatomischen Folgen. Dazu mußte, angeregt durch die bekannte Löschke'sche Emphysemtheorie, die Form der Wirbelsäule besondere Berücksichtigung finden. Denn eine Formveränderung der

Wirbelsäule muß den Ablauf des normalen Atemmechanismus weitgehend beeinflussen. Um die Form der Wirbelsäule graphisch festzuhalten, bedienten wir uns eines Bleidrahtes, der in bequemer, stehender Haltung des Patienten der Wirbelsäule angeformt und dessen Wölbung unter Bezeichnung des I. und XI. Processus spinosus abgezeichnet wurde. Außerdem fixierten wir uns nach der von Hofbauer angegebenen Konstruktionsmethode mit Tasterzirkel die Form des Thorax, sodaß wir jederzeit an Hand dieser Zeichnung in wesentlichen Punkten Form und Einstellung von Wirbelsäule und Thorax rekonstruieren konnten.

Bei der Bewertung unserer Atemkurven müssen wir grundsätzliche Unterschiede zwischen der natürlichen, unbeeinflussten Atmung, bei deren Aufnahme der Patient nicht wußte, daß es sich um die Atmung handle, und der befehlsmäßig vertieften Atmung machen. Bei der unbeeinflussten Atmung kommt es uns auf den ungestörten Ablauf der Kurve nach Form und Zeit an, während wir die befehlsmäßig willkürlich vertiefte Atmung nur nach der Größe des Ausschlages, der mehr oder minder bedeutenden Änderung des expiratorischen Niveaus bewerten. Wir weichen in diesem Punkt von Raither ab, da die befehlsmäßig vertiefte Atmung zu sehr der Willkür des einzelnen Patienten unterworfen scheint und da uns eine Vorübung in dieser Richtung eine Bewertung der gewöhnlichen Atmung nach Form und Zeit durch das Eingreifen psychischer Einflüsse unmöglich gemacht hätte. Wir konnten uns durch Wiederholung der vertieften Willküratmung an mehreren Stellen derselben Kurve davon überzeugen, daß die gewonnenen Bilder mit großer Gleichmäßigkeit Maximalwerte darstellen.

Bevor wir zur Betrachtung der Atemkurven übergehen, müssen wir noch ein Wort über den Begriff des Emphysems als solchen einschalten. Wie schon Stähelin betont hat, liegt eine Schwierigkeit darin, daß der Begriff des Lungenemphysems für den Kliniker ein wesentlich anderer wie für den pathologischen Anatomen ist. Stähelin faßt klinisch das Emphysem als einen Zustand von dauernd vergrößertem Brustkorb mit erweiterten Lungengrenzen zusammen, der verbunden ist mit Dyspnoe bei Anstrengungen, meistens auch mit Husten. Als Klinikern ist uns diese Bestimmung des Emphysembegriffes sicher am geläufigsten.

Nun begegnen wir (wie in Kurve 1 dieser Arbeit) immer wieder Patienten jüngeren Alters mit einem Volumen pulmonum auctum, die alle klinischen Zeichen eines Emphysems abgesehen von der nicht immer vorhandenen Bronchitis und Dyspnoe auf-

weisen. Es drängt sich die Frage auf, ob wir diese Patienten zu den Anfangszuständen des Emphysems rechnen oder ihnen eine Sonderstellung als *Volumen pulmonum auctum* auf dem Boden der anamnestisch fast immer nachweisbaren, schweren körperlichen Arbeit einräumen sollen. Durig's Feststellungen an zwei gesunden Personen nach 19stündigem Gebirgsmarsch haben gezeigt, wie sich durch schwere körperliche Arbeit eine Lungenblähung entwickeln und erst im Lauf von mehreren Tagen wieder zurückbilden kann. Es ist durchaus denkbar, daß bei körperlich jahrelang schwer arbeitenden Menschen auf diese Weise eine chronische Lungenblähung unterhalten wird. Wir können ohne fortlaufende klinische Beobachtung nicht sagen, ob sich aus ihr später ein klassisches Emphysem entwickelt. Wir müssen aber verlangen, daß sich die Lungenblähung bei Aufhören der sie erzeugenden Ursache im Laufe einiger Zeit wieder zurückbildet; sonst sind wir gezwungen, eine anatomisch begründete Veränderung des Atemmechanismus anzunehmen, die einmal in einer Schädigung der normalen elastischen Kräfte der Expiration oder vielleicht auch in einer Verkürzung und Tonusänderung der bisher stark beanspruchten auxiliären inspiratorischen Hilfsmuskeln liegen kann. Welcher dieser beiden Faktoren ausschlaggebend ist, kann klinisch nicht entschieden werden.

Wir haben in Kurve 6 der Arbeit über die Atmungsmechanik bei Lungenblähung die Atemschreibung eines 24jährigen Forstarbeiters mit Lungenblähung nach 8jähriger schwerer Holzarbeit wiedergegeben, die bei flachen Atemexkursionen das stark verlängerte Expirium zeigt. Der Atemtyp hat sich in der Ruhe des Krankenhauses nicht geändert, die Lungenblähung hat sich nicht zurückgebildet. In der Anamnese fand sich keine Dyspnoe und der Befund zeigte das Fehlen einer Bronchitis. In solchen Fällen werden wir nicht entscheiden können, ob sie ein Übergangsstadium zum Emphysem darstellen, wenn es auch nach Stähelin wahrscheinlich ist, daß jede Abweichung von einer physiologischen Mittelstellung zu abnormen Spannungen und Belastungen und dadurch zu Degenerationen und Gelenkveränderungen führen kann. Kommt zu dem Bilde der Lungenblähung eine ausgesprochene Bronchitis, die nicht durch Asthma bronchiale oder Herzinsuffizienz bedingt ist, und in der Anamnese Dyspnoe bei Anstrengung dazu, dann müssen wir klinisch ein Emphysem annehmen.

Entsprechend unserer Problemstellung (Veränderungen des Atemmechanismus durch pathologische Einstellung des Thorax und

weiterhin der Wirbelsäule) untersuchten wir zuerst Emphysematiker ohne Kyphose, wobei wir von vornherein zugeben, daß tatsächlich ein Großteil unserer Emphysematiker erhebliche kyphotische Veränderungen aufwies.

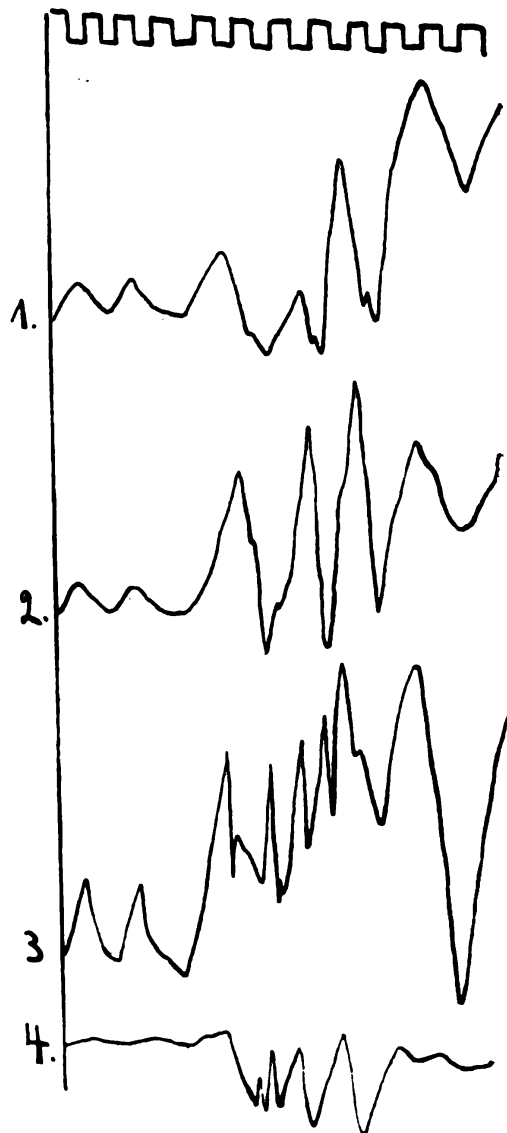
Es folgen zunächst 2 Kurven von Emphysematikern ohne Kyphose und ohne Dyspnoe.

Kurve 1: 30-jähriger Bergmann, Schlepper in einem Kohlenbergwerk, bei Arbeit Dyspnoe, bei der Aufnahme Bronchitis. Eosinophile Zellen im Sputum: —, Herz: o. B.

Die gewöhnliche Atmung erfolgt mit 24 Atemzügen in der Minute an der oberen Grenze der Norm und zeigt abgesehen von einem etwas steilen, eckigen Verlauf keine besonderen Abweichungen vom Normalen. Die Beeinflussung des Abdominaldruckes durch das Zwerchfell ist bei gewöhnlicher Atmung hier wie in den meisten Fällen von Emphysem gering. (Über die Verwendbarkeit der Abdominalkurve siehe: Über die Atmungsmechanik bei Lungenblähung.) Bei willkürlich tiefer Atmung, die mit einem Hustenstoß einsetzt, wird der Thorax stark in die Höhe gehoben. In der Originalkurve erreichen vier weitere, tiefe Atemzüge stets nur das expiratorische Niveau des auf Kurve 1 abgebildeten, letzten Atemzuges.

Kurve 2: 56-jähriger Bau-tagelöhner mit maximal erweitertem Thorax und stark vorspringendem Angulus Ludovici.

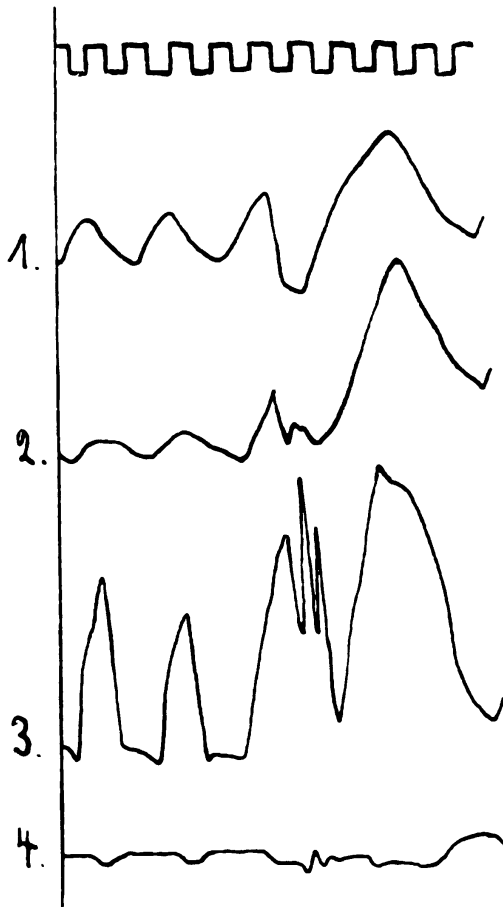
Wir finden die tiefen Atemzüge, die ebenfalls durch einen Hustenstoß eingeleitet werden,



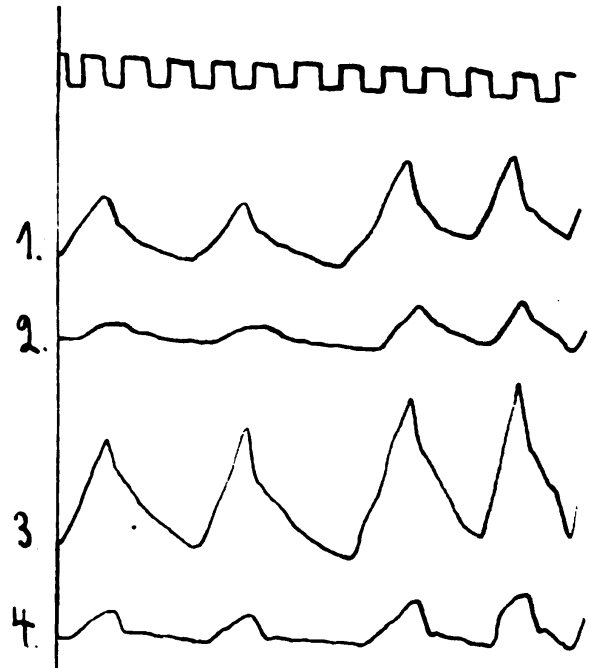
Kurve 1.

sehr wenig ausgiebig und die expiratorischen Fußpunkte nahe am expiratorischen Niveau der gewöhnlichen Atemzüge. Die gewöhnliche Atmung zeigt noch recht ergiebige Ausschläge bei einer Frequenz von 20, vor allem auch über dem Manubrium sterni, wobei wir bedenken müssen, daß der Sagittalvorstoß durch die Achsendrehung des Sternums und die Fixierung der kurzen ersten Rippe nach innen gerade bei stark gehobenem Thorax eine Verkleinerung erfährt. Von einer in anderen Fällen deutlichen Verlängerung des

Expiriums ist auch hier nichts zu sehen. Zwischen diesen beiden Formen der Verschiebung der Mittellage des Thorax bei tiefer Atmung gibt es natürlich alle möglichen



Kurve 2.



Kurve 3.

Zwischenstufen, die parallel mit der mehr oder minder ausgedehnten Hebung und Erweiterung des Thorax gehen. Der Raummangel erlaubt uns nicht sie zur Darstellung zu bringen.

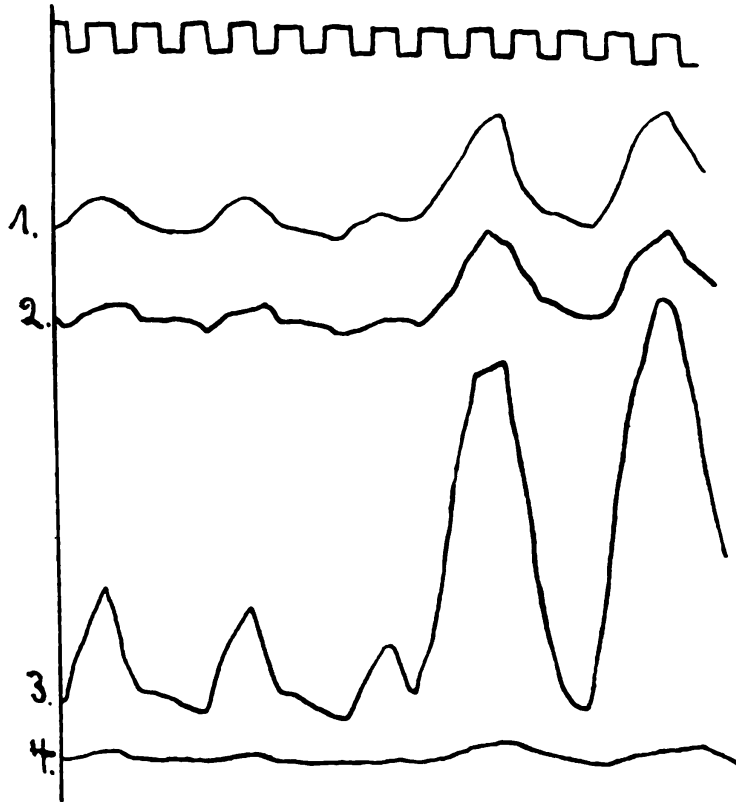
Das Kurvenbild der gewöhnlichen Atmung beim Emphysem ohne Kyphose ändert sich, sobald Dyspnoe im Spiel ist.

Kurve 3: 73 jähriger Maurer, Bronchitis.

Wir finden die Zweiteilung des Expiriums wieder, wie wir

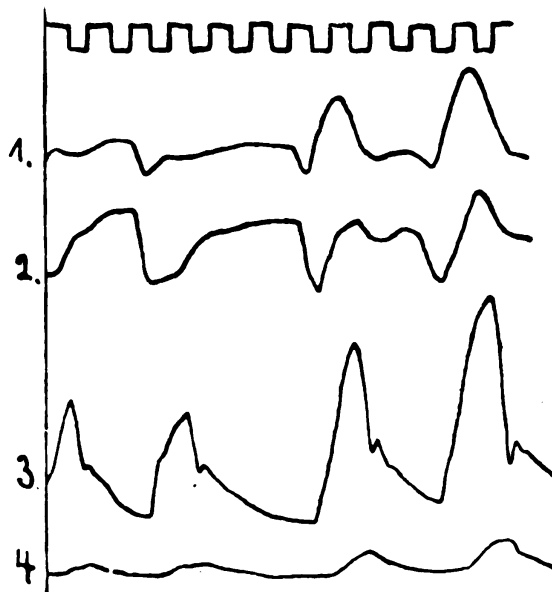
sie bei Lungenblähung beschrieben haben. Hier erscheint auch das Exspirium gegen das Inspirium deutlich verlängert. Die willkürlich tiefe Atmung erfolgt in sehr verminderter Ausgiebigkeit.

Kurve 4 a: 60jähriger Maurer, Bronchitis.



Kurve 4 a.

Auch hier ist bei geringer Dyspnoe das Exspirium angedeutet geteilt und verlängert. Die tiefe Atmung erfolgt unter vorwiegender Beteiligung des Zwerchfells. Ein vollständig anderes Bild zeigt bei dem gleichen Patienten Kurve 4 b, nachdem sich bei zunehmender Bronchitis zwei kleine Pleuratranssudate entwickelt hatten. Die Inspiration erfolgt in allmählich ansteigen-



Kurve 4 b.

der, sich nach oben verflachender Linie, um in scharfem Knick zu einer ruckartigen, kurzen, steilen Expirationskurve abzubrechen. Die Beeinflussung des Abdominaldruckes durch das Zwerchfell ist jetzt bedeutend geringer. Bei maximal gehobenem Thorax ist die Dyspnoe eine rein inspiratorische geworden.

Beim Emphysematiker ohne Kyphose sehen wir also den graphischen Ausdruck des für die Lungenblähung charakteristischen Atemmechanismus nur dann, wenn Dyspnoe besteht. Beim Emphysem ohne Dyspnoe finden wir trotz der erhöhten Mittellage des Thorax nichts von einer Zerteilung des Expiriums oder von einer zunehmenden Abflachung der Inspirationskurve. Das Expirium ist entweder normal oder verlängert. Häufig verläuft die Atemkurve des Emphysematikers ohne Kyphose etwas gedrungener, eckiger, mit steilerer Inspirations- und zum Teil auch Expirationskurve ohne das gleichmäßig runde Auf- und Absteigen der Kurvenschenkel des Gesunden. Die Elastizitätsverhältnisse des Thorax und seiner Bänder einschließlich der der Rippenwirbelsäulengelenke sind beim Emphysematiker mit seinem chronisch erweiterten Thorax nicht mehr so unmittelbar inspirationshemmend wirksam wie bei der Lungenblähung und treten erst wieder in Erscheinung, wenn der Thorax durch Dyspnoe eine weitere Hebung erfährt. Es kann hier an die gelbe Verfärbung der Rippenknorpel nach Freund, an die Veränderungen der Wirbelgelenke nach v. Salis und andere Degenerationsvorgänge, die zur starren Fixierung des Thorax führen, gedacht werden. Die normalen, elastischen Kräfte sind also, soweit sie bei Lungenblähung wirksam werden, beim Emphysematiker herabgesetzt, wenn auch der Thorax mit der Zunahme der starren Fixation wieder einen pathologisch-anatomisch bedingten Elastizitätszuwachs aufweisen kann. In diesem Sinn ist wohl auch Bönninger's Meinung aufzufassen, daß die Elastizität des Emphysemthorax sicher sehr erhöht sei und die Expiration erleichtern müsse. Rohrer hat bei Gesunden und Emphysematikern durch ein den Luftwegen vorgeschaltetes Manometer den Druck gemessen, der aktiv und passiv auf dasselbe ausgeübt wird, und zeigt, daß die elastischen Kräfte beim Emphysematiker durchschnittlich um die Hälfte gegen den Normalen herabgesetzt sind. Rohrer hat auch die Raumgröße der Brusthöhle nach einer Formel an der Hand von (in verschiedenen Richtungen) aufgenommenen Orthodiagrammen bestimmt und ein fast durchweg vermehrtes Brustkorbvolumen gefunden. Aber die Größe der Lungenerweiterung geht der Verminderung der Vitalkapazität nicht



parallel. Mit Stähelin können wir auf Grund der Rohrer'schen Messungen und auch unserer Untersuchungen wohl sagen, „daß der Eindruck der Kliniker richtig ist, wonach die Thoraxstarre und Lungenemphysem nicht in einem konstanten Verhältnis zueinander stehen“, daß aber doch beim Emphysematiker ohne Kyphose die Größe der maximalen, inspiratorischen Erweiterungsfähigkeit des Thorax entsprechend dem klinischen Grad des Emphysems abnimmt.

Anders liegen die Dinge, wenn außer den erwähnten Faktoren durch eine Verbiegung der Wirbelsäule die natürlichen mechanischen Verhältnisse am Thorax pathologisch verändert werden. Loeschke hat eindrucksvoll die anatomischen Folgen der pathologischen Wirbelsäulenkrümmung je nach ihrem Sitz beschrieben und auf die veränderte Raumverteilung im Thorax aufmerksam gemacht. Er sucht in der Fixierung des Thorax durch die gegenseitige Einstellung der Rippen, die in der durch spondylarthritische Prozesse der Wirbel verursachten Kyphose begründet ist, eine der gewöhnlichen Ursachen für die Entstehung des Emphysems nachzuweisen. Je stärker die Abknickung der Wirbelsäule und der Ausgleich durch Hebung, bzw. Senkung von Rippen sei, desto geringer würde die restierende Exkursionsbreite der Rippen am Kyphosenthorax. Schon bei Kyphosen mäßigen Grades käme es zu totaler Fixation und je nach dem Sitz der Abknickung ändere sich die Form des starren Thorax. Dagegen sieht Hofbauer, der als Ursache für die den gesamten Thorax betreffende Entfernung seiner Wände vom Mittelpunkt in erster Linie die respiratorische Mehrleistung in den Vordergrund stellt, in der kyphotischen Verbiegung der Brustwirbelsäule zum größten Teil die Folge der geänderten Dynamik der Inspirationsmuskulatur, die in ihren Auswirkungen freilich eine weitere Verschiebung der Knochen bedingen könne. Wir können hier nicht auf den Streit eingehen, den die verschiedenen Anschauungen hervorgerufen haben. Wir wollten nur einige Theorien ohne Rücksicht auf ihre allgemeine Gültigkeit erwähnen, die geeignet sind, die Möglichkeiten einer rein mechanischen Änderung der Thoraxverhältnisse zu veranschaulichen.

### Kyphosenthorax.

Um uns zunächst die mechanischen Veränderungen am Kyphosenthorax deutlich zu machen, schrieben wir Atemkurven von Patienten mit möglichst reinen, extremen Kyphosen der Brustwirbelsäule, bei denen keine Dyspnoe durch Herzinsuffizienz und auch nicht das

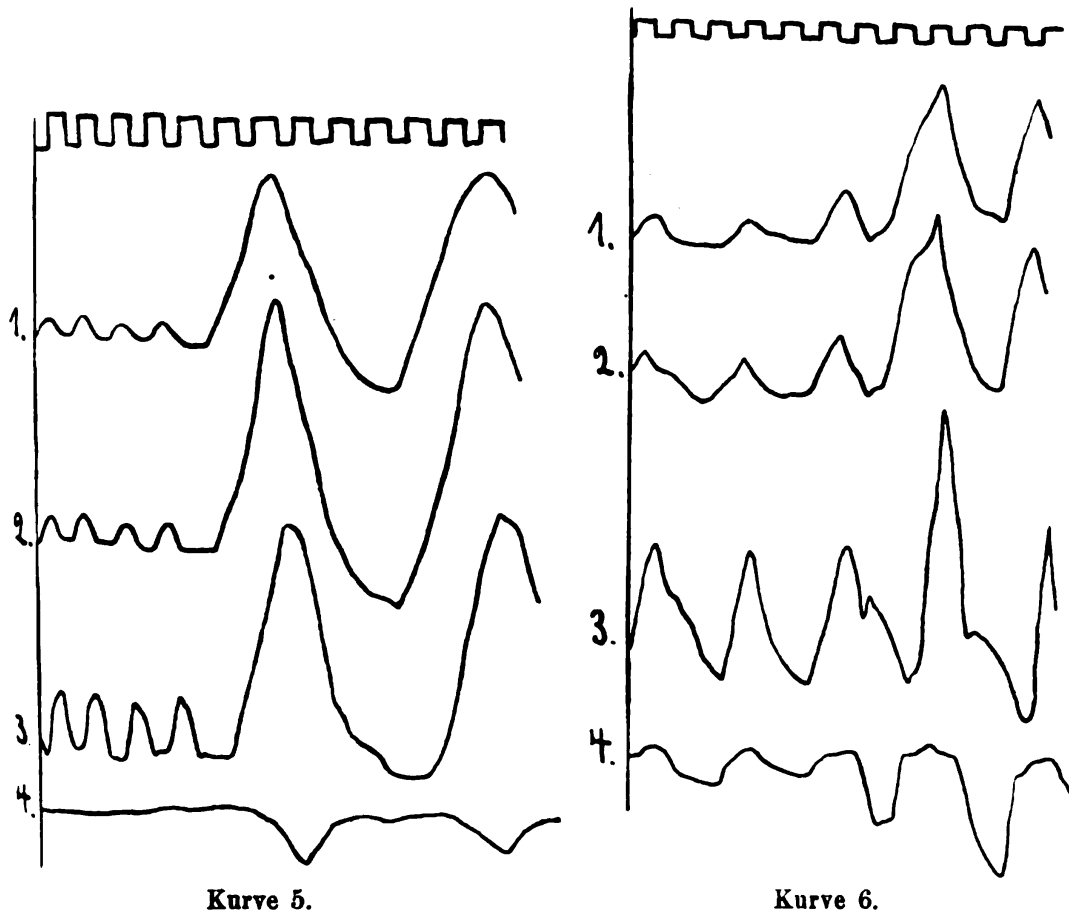
klinische Bild eines Emphysems bestand. Es sind dies also Fälle, die sich klinisch der Loeschke'schen Theorie nicht einfügen. Wir stehen hier wieder vor der Schwierigkeit, den anatomischen und klinischen Emphysembegriff nicht zur Deckung bringen zu können. Loeschke hat selbst gesagt: „Wie weit sich der klinische Begriff der Emphysembeschwerden mit dem anatomischen Bilde des Emphysems deckt, ob die Beschwerden des Emphysematikers nicht auf einer Kombination des anatomischen Emphysems mit Krankheitsbildern anderer Art beruhen, diese Frage muß noch offen gelassen werden.“ Wieviel mehr gilt dies, wenn noch nicht einmal das klinische Bild des Emphysems deutlich entwickelt ist. Unsere Kyphosenfälle wiesen wohl zumeist über den Oberlappen der Lunge etwas hypersonoren Klopfeschall auf, zeigten aber bei Fehlen von Zwerchfeltiefstand, von verlängertem Exspirium, von Bronchitis, die höchstens als Stauungsbronchitis bei Herzinsuffizienz zu finden war und nach Digitalisierung völlig verschwand, nicht die typischen Symptome eines Emphysems. Stähelin kam bei dem Versuche, die Thoraxformen bei einer Reihe von Patienten zeichnerisch darzustellen, zu dem Ergebnis, daß sich bei den verschiedenen Emphysemen ganz verschiedene Formen der Wirbelsäule und des Thorax finden und daß zwischen rein inspiratorisch erweitertem und Kyphosenthorax alle Übergänge festzustellen waren. „Ein älterer Mann mit starker Kyphose hatte einen sehr tiefen Thorax, dabei aber ganz normale Lungengrenzen.“ Es ist die Frage, ob nicht manche Kyphosenlunge der älteren Leute dem von Fischer vom substantiellen Lungenemphysem abgetrennten Bild des senilen Lungenemphysems zuzuzählen sind, bei denen die Involutionsprozesse, ob sie an Lunge oder Thoraxgerüst auftreten, als Ausdruck der Gesamtinvolution des Organismus im Alter aufgefaßt werden müssen. Auch diese Trennung wird freilich oft erschwert sein und Fischer selbst weist auf das häufige Zusammenkommen beider Zustände hin. Wir werden letzten Endes v. Hansemann recht geben müssen, wenn er gerade an Hand der Emphysemfrage die Anschauung von einer stets einheitlichen Ätiologie der Krankheiten energisch bekämpft.

Von theoretischen Erwägungen über die anatomischen Verhältnisse, die von Loeschke dargestellt wurden, ausgehend, teilten wir die Kyphosen in solche der oberen, mittleren und unteren Thorakalwirbelsäule ein.

#### Kyphosen der oberen Thorakalwirbelsäule.

Kurve 5: 55jähriger Drogist mit extremer, ankylosierter Kyphose der oberen Thorakalwirbel.

Seine gewöhnliche Atmung ist auffallend oberflächlich und sehr beschleunigt (48 in der Min.), die willkürlich tiefe Atmung erfolgt mit bedeutend geringerer Tiefe als beim Gesunden, wobei das expiratorische Niveau unter das der gewöhnlichen Atmung hinabsteigt.



Kurve 6: 59-jähriger Malermeister mit nicht so extremer, aber noch sehr ausgeprägter Kyphose der oberen Thorakalwirbel.

Auch hier ist die gewöhnliche Atmung wenig ausgiebig. Die Kurve verläuft recht steil und spitzwinklig und zeigt in der Expiration wenn auch keine deutliche Zweiteilung so doch verschiedenes Tempo. Die tiefe Atmung ist nur in sehr eingeschränktem Maß im Vergleich zum Gesunden möglich.

Loeschke hat ausführlich dargetan, wie eine Kyphose der oberen Thorakalwirbel die Rippen senkt und zu einer kompensatorischen Hebung des ganzen Rippengerüsts führt. Dadurch werden die an den oberen Thorakalwirbeln ansetzenden Rippen in Inspirationsstellung gedrängt, da sie, durch die Rippenwirbelsäulenbänder

an die obere Brustwirbelsäule fest verankert, mit der kompensatorischen Hebung ihren normalen Inspirationsweg je nach der Größe der Kyphose mehr oder weniger weitgehend durchlaufen. Einer weiteren inspiratorischen Hebung müssen die elastischen Kräfte des Thorax mit den Rippenwirbelsäulenbändern entgegenarbeiten — ein Mechanismus, den wir an der Hand der Felix'schen Thoraxanatomie in der Arbeit über den Atemmechanismus bei Lungenblähung ausführlich erörtert haben. Nur starker Zug der auxiliären Hilfsmuskulatur kann noch eine ausgiebige Inspiration erzwingen.

Aber noch ein weiteres, anatomisches Moment bedarf bei der Beurteilung unserer Kurven der Erwähnung. Wir zitieren Felix: „Da die Rippen im Brustkorb schräg gestellt sind, bedeutet jede Hebung eine Vergrößerung des Abstandes ihres Brustbeinendes von der Wirbelsäule und diese Vergrößerung wird so lange zunehmen, bis die Rippe in die Ebene, die durch die rechte und linke Rippenhalsachse eines Rippenringes geht (= Halsachsenebene), eingetreten ist. Stünde die Halsachse in einer frontalen Körperebene, so würde die Hebung des Brustbeinendes der zugehörigen Rippe rein nach vorn erfolgen, stünde sie in einer sagittalen Ebene, so würde ihr Brustbeinende rein lateralwärts gedreht werden, d. h. die Erweiterung des Brustkorbes erfolgte einmal in rein sagittaler und das andere Mal in rein frontaler Richtung.“ Aus diesen anatomischen Erwägungen heraus entsteht der Begriff des frontalen und horizontalen Kreuzungswinkels, der für jede Rippe eine verschiedene Größe aufweist. Für unsere Betrachtungen kommt praktisch nur der horizontale Kreuzungswinkel in Frage, der ungefähr von der 1. bis 6. Rippe eine Vergrößerung der frontalen und Verkleinerung der sagittalen Komponente der Thoraxbewegung, von der 7. bis 12. Rippe aber umgekehrte Verhältnisse bedingt. Da unser Atmungsschreibapparat vorwiegend die sagittale Komponente und nicht die Cranialhebung über dem Sternum zeichnet und wir die Größe der Ausschläge im Vergleich zur Norm und zu pathologischen Kurven untereinander setzen müssen, sind wir gezwungen, Änderungen in der Größe des Sagittalvorstoßes zu berücksichtigen, die in einer Verschiebung des horizontalen Kreuzungswinkels liegen können. Bei einer starken Kyphose der oberen Thorakalwirbel würde zweifellos der sagittale Vorstoß über dem Manubrium sterni zugunsten der frontalen Bewegung verkleinert. Dadurch aber, daß wir die Atmung auch über dem unteren Ende des Sternum verzeichnen, für das wieder andere Verhältnisse zutreffen, und daß wir die Frontalbewegung an der 9. Rippe registrieren, haben wir

eine Kontrolle unserer Befunde. Außerdem ergeben die zahlenmäßigen Feststellungen Landerer's (nach Felix) über die gesamte Bewegungsgröße jeden Rippenringes bei künstlicher Einatmung an der Leiche nur Unterschiede von wenigen Millimetern (ca. 1—6) zwischen Sagittal- und Horizontalbewegung der entsprechenden Rippen, also Werte, die sich zumal bei der gewöhnlichen Atmung um ein Mehrfaches verkleinern und sich selbst durch eine starke Kyphose nicht so grundlegend ändern können, daß sie einen Vergleich unserer Kurven unmöglich machen.

#### Kyphosen der mittleren Thorakalwirbel.

Die folgenden Kurven zeigen schon auf den ersten Blick ein ganz anderes Bild als die Kyphosen der oberen Thorakalwirbel.

Kurve 7: 45jähriger Hilfsarbeiter mit sehr ausgeprägter Kyphose im Bereich der mittleren Thorakalwirbel.

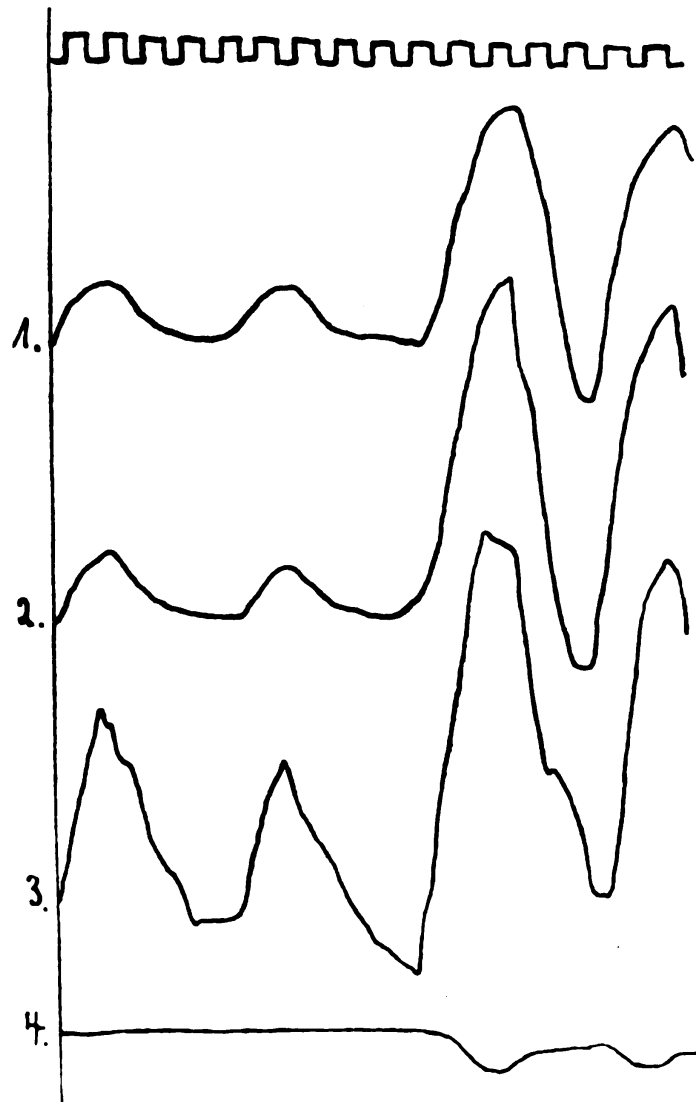
Die gewöhnliche Atmung weist bedeutend größere und langsamere Ausschläge als Kurve 5 und 6 auf. Die Inspiration geht mit rundem Rücken in die Expiration über. Die Frequenz steht hier mit 12 Atemzügen in der Minute an der unteren Grenze der Norm. Die tiefe Atmung erfolgt erheblich ausgiebiger.

Kurve 8: 48jähriger Schlosser, sehr extreme Kyphose der mittleren Thorakalwirbel.

Sie zeigt eine überraschende Ähnlichkeit im Kurvenablauf. Das bedeutende Überwiegen des Sagittalvorstoßes am unteren Sternumende gegenüber dem oberen kann hier bei der selten weitgehenden Veränderung des Thorax mit maximaler Vordrängung des unteren Sternumendes durch die Wirkung des horizontalen Kreuzungswinkels erklärt werden. Die tiefe Atmung erfolgt etwa im gleichen Ausmaß wie bei Kurve 7.

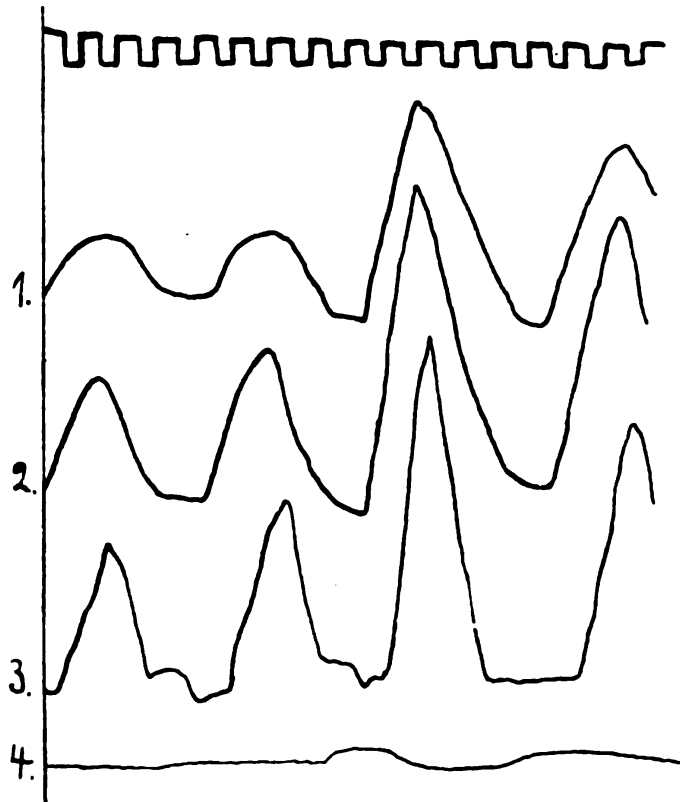
Durch die Senkung der am oberen Teil der Kyphose ansetzenden Rippen werden die unter dem Kyphosenscheitel liegenden Rippen herabgedrückt. Da diese aber ihrerseits durch die verstärkte Einwärtskrümmung des unteren Kyphosenteiles hochgeschoben werden, werden die oberen Rippen wieder gehoben. Bei dieser Form der Brustwirbelsäule werden die elastischen Kräfte auf einen engen Raum der mittleren Brustwirbelsäule in ihrem mechanischen Verhältnis zueinander verschoben und gegensinnig beeinflußt, die obersten Brustwirbel werden die an ihnen ansetzenden Rippen zum Teil gar nicht oder weniger senken als bei Kyphosen der oberen Thorakalwirbel, da sie mit der Halswirbelsäule in eine

kompensatorische Lordose übergehen; die untersten Rippen werden durch die kompensatorische Lendenlordose durch Hebung zwar inspiratorisch beeinflusst, aber nicht expiratorisch fixiert werden. Der Thorax steht in seinem mittleren Teil sicher unter einer erhöhten Spannung, ist aber nach oben bedeutend weniger fixiert als der Kyphosenthorax der oberen Brustwirbel; die ersten Rippen



Kurve 7.

werden ebensowenig wie die untersten mit ihren elastischen Kräften der gewöhnlichen Inspiration ein Hindernis entgegensetzen und der Thorax wird gleichsam über den sich entgegenarbeitenden elastischen Kräften seines Mittelteiles hin- und herpendeln.



Kurve 8.

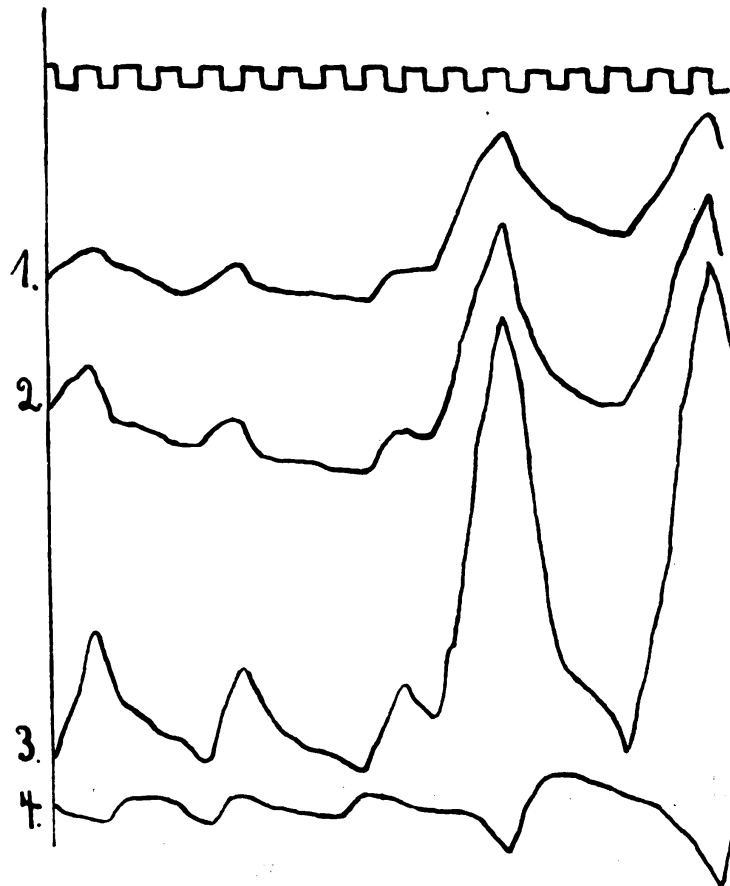
#### Kyphosen der unteren Thorakalwirbel.

Kurve 9: 72-jähriger Mechaniker, ankylotisch versteifte Kyphose mit ihrem Scheitel zwischen den mittleren und unteren Thorakalwirbeln.

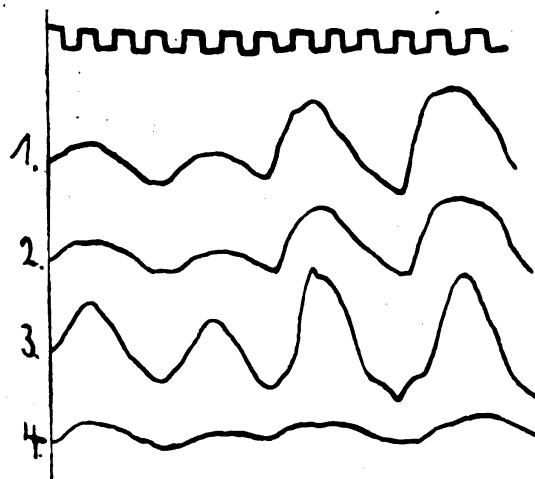
Bei der gewöhnlichen Atmung fällt über dem unteren Sternum das deutlich geteilte Exspirium auf. Außerdem zeigen schon die wenigen Atemzüge, daß der Thorax sein Atmungsniveau um ein Erhebliches zu ändern vermag. Hier sind die oben geschilderten Spannungsverhältnisse der elastischen Kräfte weiter nach unten verlegt, wobei durch die Einwärtskrümmung der unteren Thorakalwirbelsäule der Thorax hochgedrängt wird und die darüberliegenden, kyphotisch gesenkten Rippen inspiratorisch beeinflußt werden. Die oberen Rippen und Bänder setzen der Inspiration kein Hindernis entgegen, wenn die auxiliären Hilfsmuskeln der tiefen Atmung in Funktion treten. Bei gewöhnlicher Atmung aber zeigt sich aus der Zweiteilung des Exspiriums, daß die hier vorwiegend in Betracht kommenden elastischen Kräfte der mittleren Thorakalwirbelsäule einer stärkeren Hebung des Thorax entgegenarbeiten.

Kurve 10: 78-jähriger Weber, Kyphose im Bereich der unteren Thorakalwirbel, sogar in die Lendenwirbelsäule übergehend.

Hier liegen die Verhältnisse ganz anders; durch die erhebliche kompensatorische Lordose ist der Thorax stark gehoben. Er zeigt das



Kurve 9.



Kurve 10.

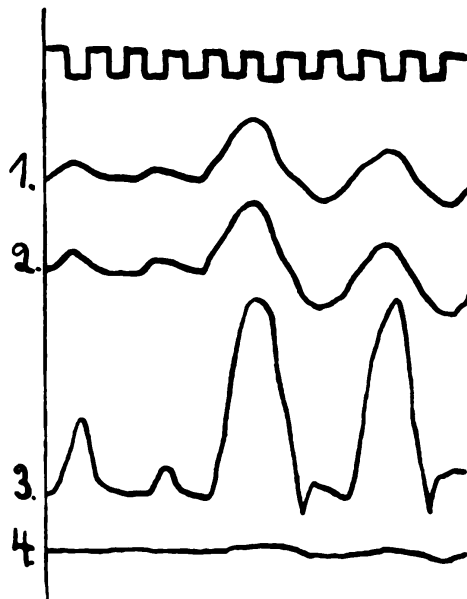
Bild einer normalen Atmung. Erst bei tiefer Atmung geht aus den sehr geringen Exkursionen die bedeutende Fixation des Thorax nach oben hervor, die durch die pathologische Stellung der unteren Partien bedingt ist. Anatomisch kam dies in einem am unteren Ende nach einwärts gezogenen Sternum zum Ausdruck.



Aber auch noch eine weitere anatomische Möglichkeit für die geringen Exkursionen bei tiefer Atmung ist zu bedenken. Die kompensatorische Lordosenstellung der Wirbelsäule gerade in dem Teil, der sonst die physiologische Lordose aufweist und die eine Hebung des Thorax zur Folge hat, bringt für die erste Rippe die Möglichkeit mit sich, auf die Felix aufmerksam gemacht hat, daß die Drehung um die Halsachse diese Rippe „sehr bald in die Halsachsenebene bringt, und daß schon eine geringe Größe ihres Drehwinkels tatsächlich sehr schnell die Einatmungsbewegung der ersten Rippe in Ausatmungsbewegung umstellt.“ Diese Möglichkeit könne bei der großen individuellen Variabilität des Neigungswinkels der ersten Rippe nicht scharf genug betont werden. Daß vielleicht dieser Mechanismus für die geringe Größe der tiefen Atmung der entscheidende ist, zeigt

Kurve 11: 67jähriger Schuhmacher mit einer ankylosierten Lordose der Brustwirbelsäule an Stelle der physiologischen Kyphose, keine pathologische Einstellung des Beckens.

Schon die gewöhnliche Atmung weist bei ihm geringe Ausschläge auf, bei tiefer Atmung wird sogar nach kleiner Inspirationshebung das expiratorische Niveau auf die Dauer der gesamten vertieften Atemzüge (Originalkurve) unter das der gewöhnlichen Atmung hinunterverlegt. Es wäre anders schwer zu erklären, warum bei diesem Mann, der keinerlei Anzeichen für Emphysem, keine Dyspnoe, keine Herzinsuffizienz aufwies, die Atemexkursionen in so eingeschränktem Maße erfolgen sollten.



Kurve 11.

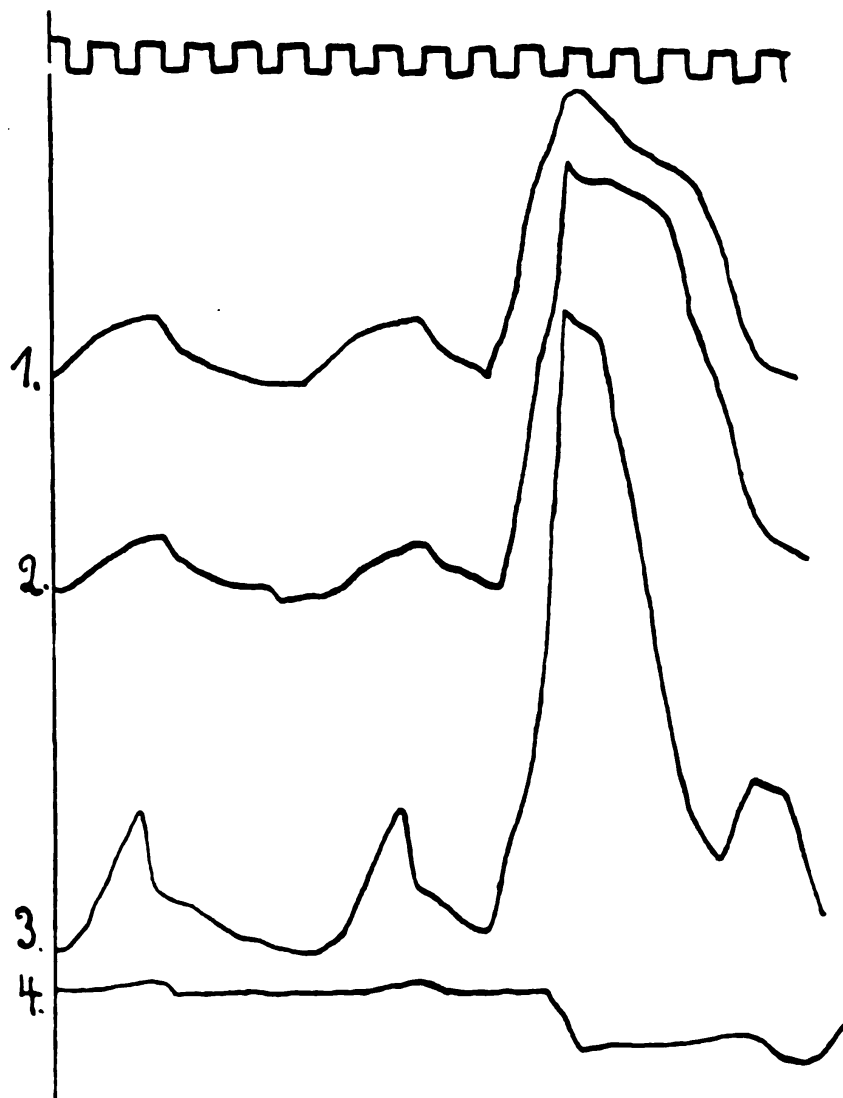
Ein anatomischer Hinweis auf diesen Mechanismus kann auch in der erheblichen Ausbildung des Angulus Ludovici dieses Patienten gesehen werden.

Wenn wir an der Hand der bei der reinen Kyphose der Brustwirbelsäule gefundenen Ergebnisse die Kurven von Emphysematikern mit Kyphose durchsehen, so teilen wir sie ebenso in Kyphosen der oberen, mittleren und unteren Brustwirbelsäule ein. Die Kyphosen der oberen Brustwirbelsäule sind beim Emphysem

die häufigsten, die der mittleren und unteren stellen seltenere Kombinationen von Emphysem mit chronisch arthritischen Prozessen der Wirbelsäule dar. Die in folgendem wiedergegebenen Kurven stammen sämtlich von Patienten, die klinisch ein ausgesprochenes Emphysem aufwiesen, bei denen aber die Wirbelsäulenveränderungen meist nicht so extrem waren wie bei den oben gezeigten, reinen Kyphosenkurven.

Emphysem mit Kyphose der oberen Thorakalwirbel.

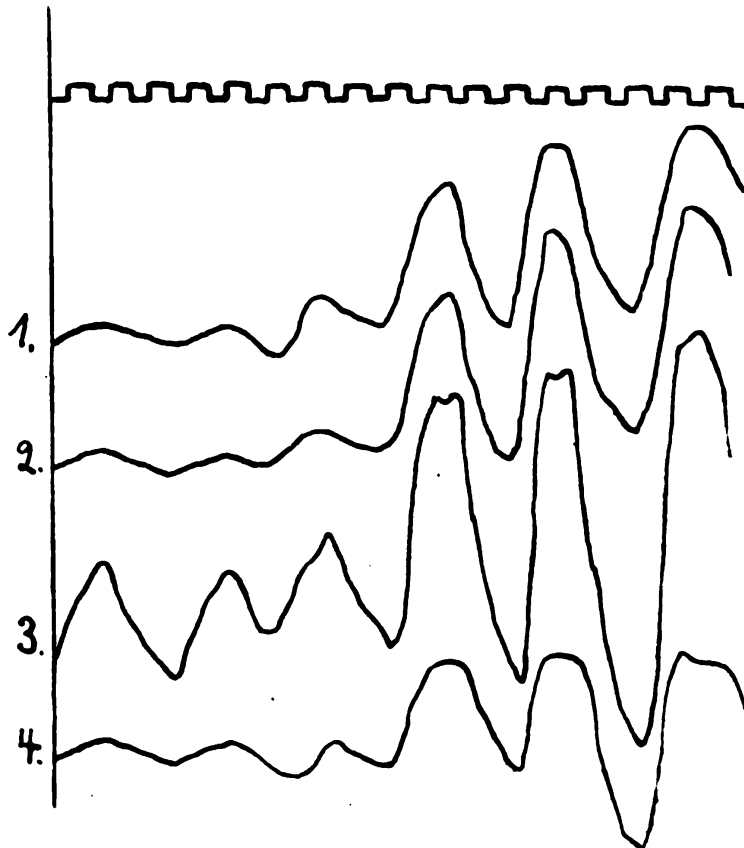
Kurve 12: 46-jähriger Bäcker mit einer geringen Kyphose im Bereich der oberen Thorakalwirbel.



Kurve 12.

Seine gewöhnliche Atmung zeigt ergiebige Exkursionen. Das langsame, sich verflachende Ansteigen im Inspirium und die Zweiteilung des Exspiriums ist deutlich, wenn auch bei letzterem der Übergang vom steilen zum flachen Verlauf des Schenkels nicht so scharf wie bei der akuten Lungenblähung erfolgt. Die tiefe Atmung ist sehr ausgiebig möglich und überwindet mit auxiliärer Muskulatur die inspiratorischen Widerstände, die die gewöhnliche Atmung in typischem Kurvenablauf zeichnet.

Kurve 13: 49-jähriger Heizer mit Kyphose stärkeren Grades.



Kurve 13.

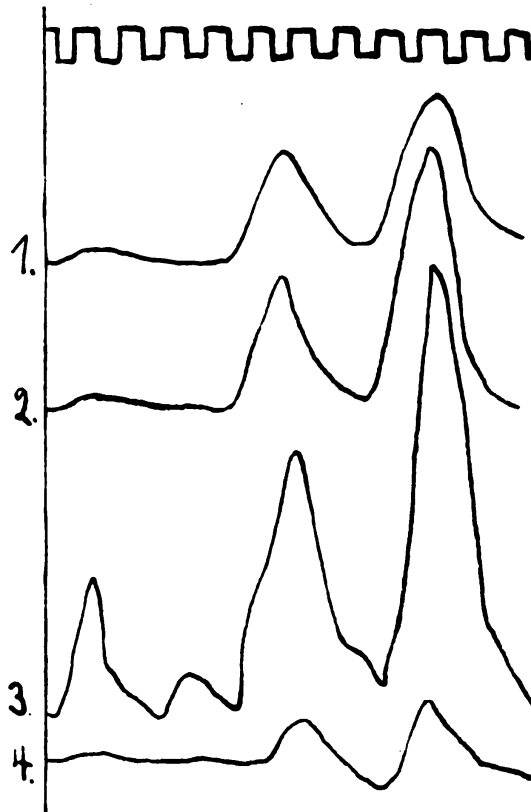
Die gewöhnliche Atmung verläuft in flachen Zügen, die tiefe Atmung ist gegen Kurve 12 bedeutend eingeschränkt.

Kurve 14: 83-jähriger Schneider mit annähernd gleich starker Kyphose. Sie zeigt ein ganz ähnliches Bild.

Kurve 15 a: 67-jähriger Packer mit sehr ausgeprägter Kyphose, ohne Dyspnoe gezeichnet.

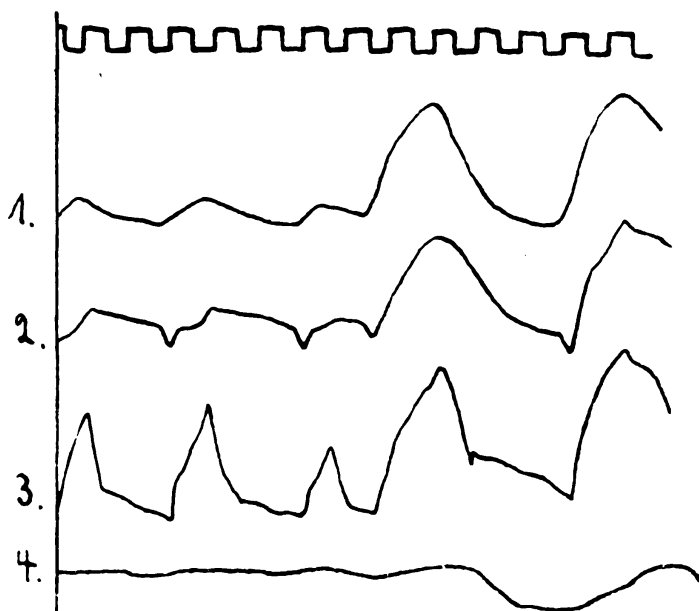
Die gewöhnliche Atmung zeigt flachen Verlauf mit verlängertem Exspirium. Über der am unteren Sternumende abgenommenen

Kurve erfolgt das Expirium flacher als über dem Manubrium sterni, bis es synchron mit dem Einsetzen der Inspiration am Abdomen

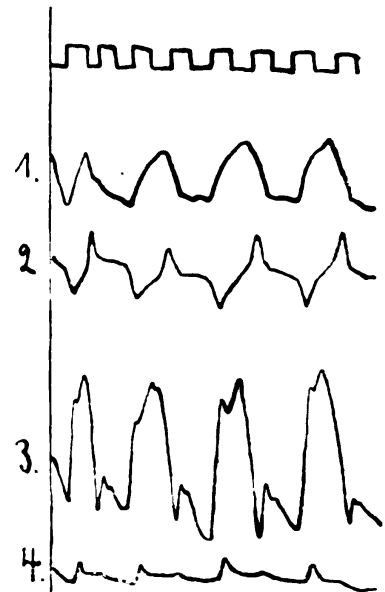


Kurve 14.

und Manubrium sterni scharf nach unten abbricht, um dann wiederum spitzwinklig ansteigend zur Inspiration überzugehen. Wir sind demselben Kurvenverlauf schon bei der Lungenblähung begegnet und haben ihn auf die einsetzende Zwerchfellaktion bezogen, die das untere Sternumende kurze Zeit einwärts zieht, bis es der allgemeine Vorstoß des Sternums mit nach vorn nimmt. Die tiefe Atmung erfolgt sehr wenig ausgiebig. Das Bild ändert sich mit Einsetzen schwerer Dyspnoe (nach Salvarsaninjektion, Kurve 15 b). Die Inspiration erfolgt steil, verflacht sich nach oben um ein Weniges und ist sehr



Kurve 15 a.



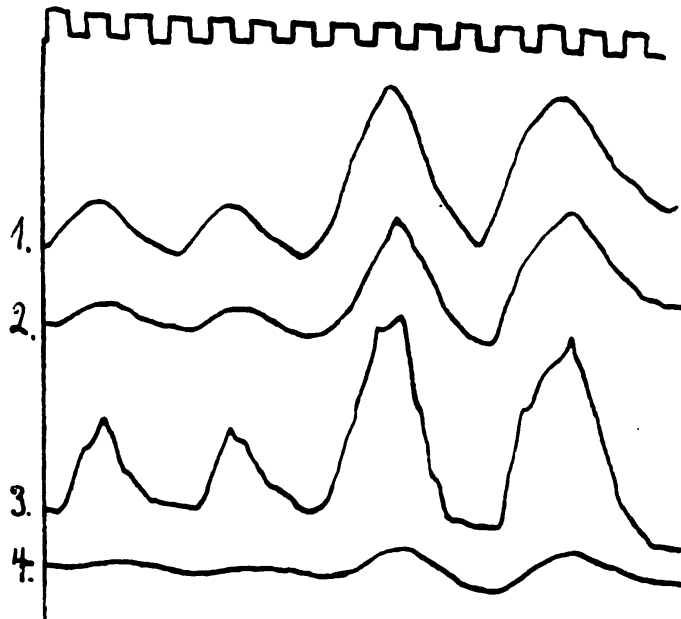
Kurve 15 b.

unausgiebig. Auch das Expirium ist steil und bricht plötzlich zu einer horizontalen Linie ab. Dieser Kurvenverlauf erinnert wieder an den bei Lungenblähung, nur daß der zweite Teil der Expirationskurve keine Tendenz zum Sinken zeigt. Die gewöhnlichen Expirationskräfte erzielen keine Verkleinerung des Thorax mehr, die nächste Inspiration setzt kurz darauf scharf ein. (Röntgenologisch war der 1. Rippenknorpel stark verkalkt.) Der für das untere Sternum bereits gedeutete Kurvenverlauf ist bei Dyspnoe noch eindrucksvoller geworden.

Wir sehen also, wie mit der Zunahme der Kyphose die gewöhnliche Atmung sich verflacht, die tiefe Atmung weniger ausgiebig wird. Ob analog dem beim Thorax mit Kyphose der oberen Thorakalwirbel beschriebenen Mechanismus das inspiratorische Hindernis ganz allein in der Kyphose liegt oder auch in den mit ihr Hand in Hand gehenden degenerativen Veränderungen am übrigen Thoraxskelett, muß unentschieden bleiben.

#### Emphysem mit Kyphose der mittleren und unteren Thorakalwirbelsäule.

Kurve 16: 44jähriger Schriftsetzer mit mäßiger Kyphose der mittleren Thorakalwirbel.



Kurve 16.

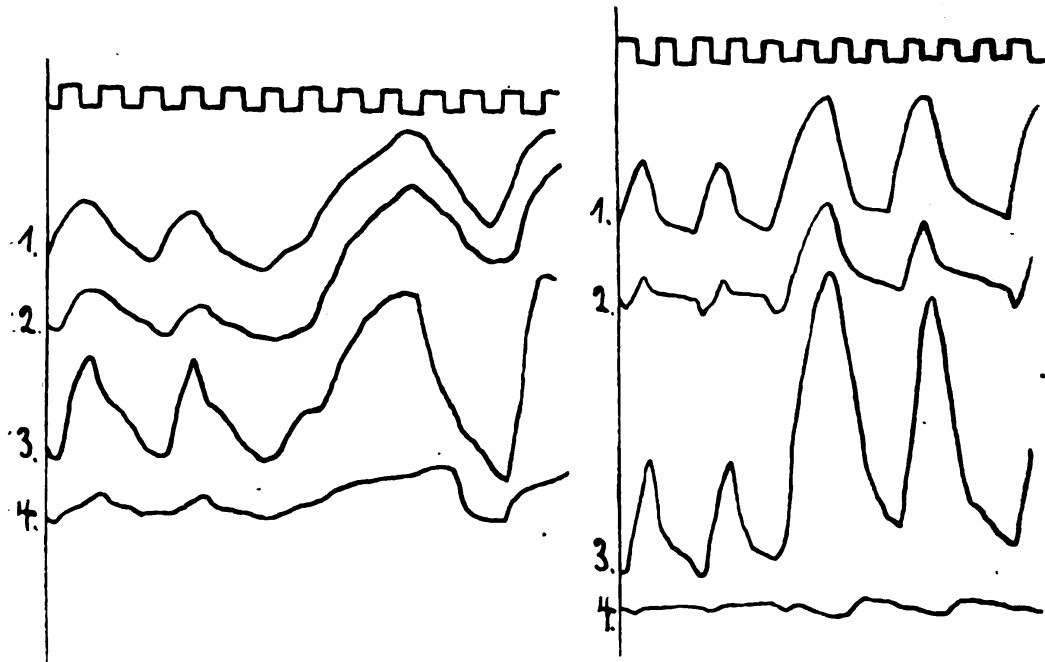
Sie zeigt wieder gleichmäßig runde Formen der In- und Expirationskurve und erinnert somit sehr an die bei der Kyphose

der mittleren Thorakalwirbel ohne Emphysem gezeichneten Bilder. Auch hier scheint im großen und ganzen der gleiche Mechanismus wirksam zu sein, der die Form der Atemkurve bestimmt. Die tiefe Atmung ist ebenfalls noch recht gut möglich.

Kurve 17: Übergangsfall von Kyphose der mittleren und unteren Thorakalwirbelsäule, 73 jähriger Bergmann.

Sie weist ebenfalls recht ausgiebigen Ausschlag der gewöhnlichen Atmung auf. Der Verlauf der tiefen Atmung ist mit seiner Neigung zur Erhöhung des expiratorischen Niveaus der Kurve 9 sehr ähnlich.

Kurve 18: 69 jähriger Schreiner mit Kyphose der unteren Thorakalwirbelsäule, in Dyspnoe aufgenommen. Die Kyphose nicht so ausgeprägt wie die bei Kurve 10.



Kurve 17.

Kurve 18.

Sie zeigt infolgedessen auch nicht so starke Einschränkung der tiefen Atmung nach oben. Die kompensatorische Lordose der oberen Brustwirbelsäule ist geringer und damit die Möglichkeit des Einspielens der 1. Rippe in ihre Halsachsenebene nicht so groß. Über dem Manubrium sterni ist die Zweiteilung des Expiriums sehr deutlich und weist darauf hin, daß der Thorax in seinen oberen Teilen gegen den Widerstand der elastischen Kräfte atmet.

Soweit es sich bei dem kleinen Material von Emphysematikern mit Veränderung im mittleren und unteren Teil der Brustwirbelsäule übersehen läßt, zeigen auch diese Fälle weitgehende Übereinstimmung mit den entsprechenden Kyphosenfällen. Auch hier bestimmen die für die reine Kyphose festgestellten mechanischen Veränderungen die Form der Atmungskurven weitgehend, wenn auch allgemein degenerative Prozesse am gesamten Thoraxskelett den typischen Ablauf beeinflussen können.

#### Zusammenfassung.

Beim Emphysem ohne Kyphose unterscheidet sich die gewöhnliche Atmung im allgemeinen nicht wesentlich von der des Gesunden. Ein gedrungenerer, steilerer Verlauf der In- und Expirationsschenkel und andererseits eine Verlängerung des Expiriums findet sich nur in einem Teil der Fälle. Thoraxstarre und Lungenemphysem stehen nicht in konstantem Verhältnis zueinander, aber im großen und ganzen nimmt doch die Größe der maximalen inspiratorischen Erweiterungsfähigkeit des Thorax beim Emphysematiker ohne Kyphose entsprechend dem klinischen Grad des Emphysems ab. Der für die Lungenblähung charakteristische Mechanismus findet sich beim Emphysematiker ohne Kyphose nur bei weiterer Hebung des Thorax durch Dyspnoe. Es wird dieser Unterschied auf eine Herabsetzung der normalerweise bei Lungenblähung wirksamen elastischen Kräfte durch degenerative Prozesse am Thorax und seiner Bänder bezogen, an deren Stelle freilich mit Zunahme der starren Dilatation die Fixierung des Thorax als neuer, pathologisch elastizitätsvermehrender Faktor treten kann.

Zur Gewinnung eines Urteiles über die atmungsmechanischen Veränderungen bei Kyphosen ohne Emphysem wurden starke Kyphosen der oberen, mittleren und unteren Thorakalwirbelsäule untersucht. Die Kyphosen der oberen Thorakalwirbelsäule zeigen in der geringen Ausgiebigkeit der Atemexkursion bei gewöhnlicher und vor allem bei tiefer Atmung die starke Fixierung des Thorax und die Bewegungseinschränkung im Sinne einer Hebung, die anatomisch auf einer kompensatorischen Hebung der durch die Kyphose gesenkten Rippen bis zur oberen inspiratorischen Grenze beruht.

Von der Kyphose der oberen Thorakalwirbelsäule unterscheidet sich die der mittleren durch ihren Atemmechanismus wesentlich. Die Form und erhebliche Größe ihrer gewöhnlichen und tiefen Atmung weist auf die geringe Fixierung des Thorax hin, der anatomisch in den veränderten, sich entgegenarbeitenden Spannungs-

verhältnissen im Mittelteil des Thorax und der die Inspiration nicht hemmenden kompensatorischen Lordosestellung der obersten Thorakal- und Lumbalwirbel begründet ist.

Dagegen ist der Thorax bei Kyphosen der unteren Thorakalwirbel wieder stark nach oben fixiert. Der anatomische Grund kann einmal in der Hebung durch die unteren Rippenpartien liegen; wichtiger aber scheint die kompensatorische Lordose an Stelle der physiologischen mit den Beziehungen der ersten Rippe zu dieser veränderten Einstellung der Wirbelsäule zu sein. Durch die Annäherung der 1. Rippe an ihre Halsachsenebene rückt die Gefahr der Verwandlung der Einatmung in Ausatmungsbewegung für die oberste Brustapertur in greifbare Nähe, wie an einem Fall mit ausgeprägter Lordose der ganzen Brustwirbelsäule gezeigt werden kann.

Die Kurven der Emphysematiker mit entsprechenden Kyphosen zeigen auffallende Ähnlichkeit mit den für Kyphosen ohne Emphysem erhobenen Befunden. Es weist dies darauf hin, daß die Verbiegung der Wirbelsäule auch beim Emphysem den Atemmechanismus ausschlaggebend beeinflußt; wieweit noch andere degenerative Prozesse außerhalb der Wirbelsäule an Rippen und Bändern die Form der Kurve bedingen, muß offen gelassen werden. Auch an den Emphysemkurven mit Kyphose läßt sich zeigen, daß hier das Emphysem nicht immer mit Thoraxstarre gleichzusetzen ist, wenn auch bei der meist in Betracht kommenden Kyphose der oberen Thorakalwirbel die Fixierung des Thorax vom Grad der Kyphose abhängig ist.

---

### Literatur.

- Bönninger, Zeitschr. f. experim. Physiol. u. Pathol. 1909. — Durig, Zentralbl. f. Physiol. 1903. — Engelhard, Deutsches Arch. f. klin. Med. 144. Bd., H. 4/5. — Felix, in Sauerbruch, Die Chirurgie d. Brustorgane. Springer 1920. — Fischer, Zeitschr. f. klin. Med. 95. Bd., 1922. — Freund, Über primäre Thoraxanomalien, spez. über die starre Dilatation d. Thorax als Ursache eines Lungenemphysems. Berlin 1906. Ders., Berliner klin. Wochenschr. 1902. Ders., Deutsche med. Wochenschr. Nr. 27, 1911. — v. Hanse mann, Virchow's Arch. Bd. 221, 1916. — Hofbauer, Atmungspathol. u. Therap. Berlin, Springer 1921. Ders., Ergeb. d. inneren Med. u. Kinderheilk. 1909/IV. — Loeschke, Deutsche med. Wochenschr. XXXVII/20. — Raffauf u. Engelhard, Deutsches Arch. f. klin. Med. 144. Bd. H. 4/5. — Raither, Beitr. z. Klinik der Tuberkulose Bd. XXII, H. 2. — Riegel, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1872, Bd. 10. — Röhrer, Münchner med. Wochenschr. 1916. — v. Salis, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 1910 IV, Nr. 3. — Stähelin, Ergebn. der inn. Med. u. Kinderheilk. 14. Bd., 1915. Ders., Klin. Wochenschr. Nr. 35, 1922. — Stähelin u. Schütze, Zeitschr. f. klin. Med. 1912, Bd. 75.
-



Aus der Infektionsabteilung des Städtischen Rudolf Virchow-Krankenhauses in Berlin.

(Dirigierender Arzt: Prof. Dr. U. Friedemann.)

## Ein Beitrag zur Klinik und Histogenese der akuten Myeloblastenleukämie.

Von

Dr. Kwasniewski.

Mit 3 Abbildungen.

Die akuten myeloischen Leukämien sind hämatologisch durch das massenhafte Vorkommen von Myeloblasten gekennzeichnet. Wie weit sich unsere Kenntnisse über die Morphologie dieser Zellen erweitert haben, illustrieren am lehrreichsten die Tafeln XI, XIII, XIV in Naegeli's (1) Lehrbuch (4. Auflage 1923), wo unter anderen eine Auslese von annähernd 40 verschiedenen pathologischen Myeloblasten zusammengestellt ist. Darunter finden sich Zellen (Tafel XIII 6—9), die buchstäblich alle typischen Merkmale des Myeloblasten verloren haben. Zwar sichert in den meisten zweifelhaften Fällen der pathologische Befund die Diagnose, doch zeigt die verschiedene Einteilung der akuten Leukämien in Myeloblasten — Stammzellen — symptomatische Leukämien und Reticuloendotheliosen, wie verschieden die Auffassung über die Ätiologie, Histo- und Pathogenese dieser Erkrankung sind.

Wir wollen nun kurz 6 Fälle von akuter Myeloblastenleukämie schildern. Leider müssen wir die Krankengeschichten und histologischen Befunde auf Wunsch der Redaktion wegen Platzmangels im Telegrammstil wiedergeben.

1. Frieda M., 29 J., aufgen. 9. V. 22, gest. 10. V. 22. Pat. ist benommen. Seit 14 Tagen Halsschmerzen und Fieber, seit 8 Tagen starke Blässe. Kräftige Pat. Schleimhäute wachsgelb. Auf dem linken Fuß eine handtellergroße Sugillation, zwei kleinere am rechten Unterschenkel. Temp. 39. Rechte Tonsille geschwürig zerfallen. Halsdrüsen

nicht geschwollen. Milz palpabel. Urin: Hb +, spärliche granulierte Zylinder. Blutungszeit 10 Min., Gerinnungszeit 25 Min. 10. V. 22 Exitus. Blutbild: Erythrocyten 600 000, Leukocyten 1800, Blutplättchen 10 000—15 000 Hämogl. (Sahli) 20 % (?). Starke Aniso- und Poikilocytose, vereinzelte Erythroblasten und polychromatophile Zellen.

Leukocyten: Polynucleäre 17 %, Myelocyt. 4 %, Myeloblasten 55 %, Lymphocyten 22 %, Eosinophile 0 %, Mastzellen 0 %, Monocyten 2 %.

Die Mehrzahl der Myeloblasten ist nicht typisch, Kernlappung und Doppelkerne, daneben Kerne mit 3—4 Vakuolen.

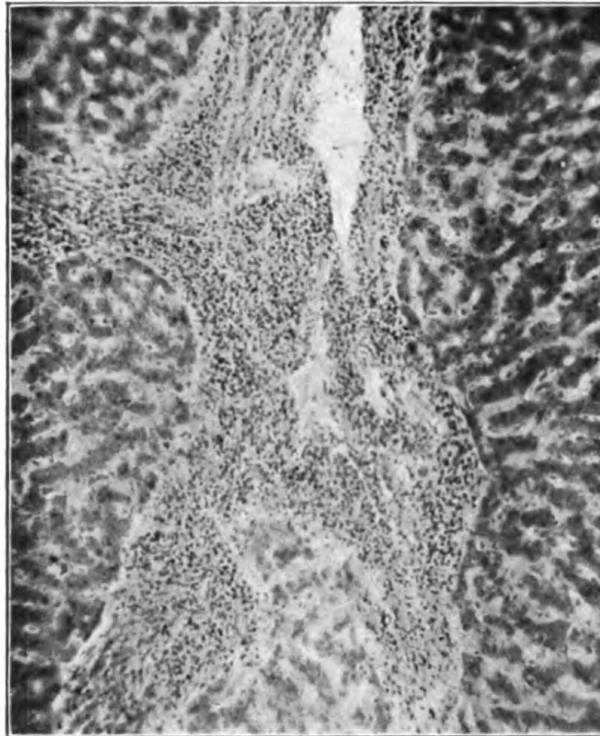


Abb. 1. 100fach.

Sektion: Septische Milz, Leber o. B., Herzmuskel getigert, Knochenmark (Femur): hellrot. Rechte Tonsille grau-grün, zunderartig. Mikroskopisch. Knochenmark (Femur). Massenhaft Erythrocyten mit relativ wenig kernhaltigen. Größere und kleinere Züge und Haufen von großen myeloischen einkernigen Zellen. Milz: Lymphollikel nur angedeutet, in der Pulpa massenhaft oxydasepositive Zellen. Pigment intra- und extracellulär (Eisenreaktion: +). Leber: Kapillaren fast frei, periportal reichlich kleine und große myeloische Infiltrate (Oxydase positiv) (Abb. 1). Blut und Organe steril.

Der klinische Verlauf und der stark dominierende Einschlag von Myeloblasten lenken auf die Diagnose akute Leukämie hin. Wir werden später genauer auf den hämatologischen Befund und die histologischen Bilder zurückkommen und weisen nur kurz auf die periportale Lokalisation der myeloischen Zellnester in der Leber hin. Erwähnen möchten wir jedoch eine Krankheit, die auf den ersten Blick klinisch mit unserem Fall die allergrößte Ähnlichkeit hat; das ist die nekrotisierende Angina mit Granulocytenschwund (Angina agranulocytotica). Schultz (2) u. Friedemann (3) haben aus dem verworrenen Komplex der septischen Anginen die ulceröse Angina agranulocytotica abgetrennt und sie klinisch,

hämatologisch und pathologisch folgendermaßen charakterisiert: „Plötzlicher Beginn mit Fieber und Halsschmerzen, stürmisch fortschreitende Nekrose der Tonsillen zuweilen des ganzen Rachenrings ohne Schwellung der Submaxillardrüsen, stets letaler Ausgang, hämatologisch vollkommener Schwund der Granulocyten bei fast intakter Erythro- und Thrombopoese, pathologisch kein nennenswerter Befund. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist unbekannt.

2. Frau Hedwig Mo... 47 J. Aufgen. 23. VIII. 22, gest. 24. VIII. 22. Pat. ist benommen. Seit 3—4 Wochen kränklich, seit 1 Woche bettlägerig. Die Hautblutungen bestehen seit 3 Wochen.

Kräftige Pat. Atmung schnarchend, aussetzend. Körper bedeckt mit Petechien bis handtellergroßen Sugillaten. Mund und Nase blutig, Blutung aus der Vagina. Puls langsam (52 i. d. Min.). Milz palpabel. Babinski rechts: +, Pupillen rechts >, links: reaktionslos. Temp. 38,5°. Nach 12 St. Exitus.

Blutbild: Erythrocyten 3 000 000, Hb (Sahli) 50 %, Leukocyten 150 000, Thrombocyten vereinzelt. Blutungszeit 25 Min., Gerinnungszeit 35—40 Min.

Viele kernhaltige und polychromatophile Erythrocyten.

Leukocyten 150 000, Myeloblasten 75 %, Myelocyten 2 %, Polynucleäre 9 %, Lymphocyten 14 %, Eosinophile 0 %, Mastzellen 0 %. Die Myeloblasten sind groß, vakuolenreich im feinretikulären Kern, das Protoplasma zuweilen pseudopodienartig ausgezogen.

Sektion: Blutungen (Perikard, Subpleural, Niere, Vagina), handtellergroßes subdurales Hämatom links. Septische Milz. In der Leber feinste graue Knötchen. Drüsen bohnen groß, dunkelrot. Femurmark: grau-rot. Mikroskopisch. Leber: Intrakapillär. Zellhaufen großer einkerniger Zellen. Leberbalken auseinanderdrängend. Periportal große Knoten (teilweise schon makroskopisch sichtbar) (Abb. 2).

Milz: Homogenes großzelliges Gewebe, keine Follikel sichtbar. Femur: Fast nur Myeloblasten. Oxydase in Blut und Geweben negativ, desgl. Peroxydase.

Trotz des negativen Ausfalls der Oxydasereaktion haben wir uns für eine großzellige Myeloblastenleukämie entschieden. Auf die periportalen knotigen Infiltrate in der Leber sei hier besonders hingewiesen. Blut und Organe waren steril.

3. Franz Hell... 33 J. Aufgen. 27. VII. 22, gest. 11. VIII. 22. Vor 5 Wochen Mattigkeit, Gelenk- und Kopfschmerzen. Seit 14 Tagen Zahnfleischblutungen, Fieber.

Kräftiger Mann, gelb-blasser Hautfarbe. Zahnfleischblutungen. Milz palpabel, desgl. Leber. Leistendrüsen kirschgroß, nicht schmerzhaft. Temp. 37,5—38,5°.

Blutbild: Erythrocyten 1 600 000, Leukocyten 16 000, Thrombocyten 22 000. Blutungszeit 10 Min., Gerinnungszeit 20 Min. Starke Aniso- und Poikilocytose, vereinzelt kernhaltig. Leukocyten: Polynucleäre 7 %, Myelocyten 2 %, Myeloblasten 75 %, Lymphocyten 15 %, Mono-

cyten 1%. Am 9. VIII. 22 Erythrocyten 590 000, Leukocyten 1600, Thrombocyten 1500. Polynucleäre 2%, Myelocyten 3%, Myeloblasten 62%, Lymphocyten 33%. Myeloblasten klein und häufig ohne Vakuolen, lymphocytenähnlich. Oxydase war immer positiv.

Sektion: Es konnten nur Leber, Milz und Drüse untersucht werden. Milz septisch. Nur spärliche Follikelreste. Oxydase stark positiv in der Pulpa. Leber: Kapillaren fast frei, periportal zahlreiche teilweise

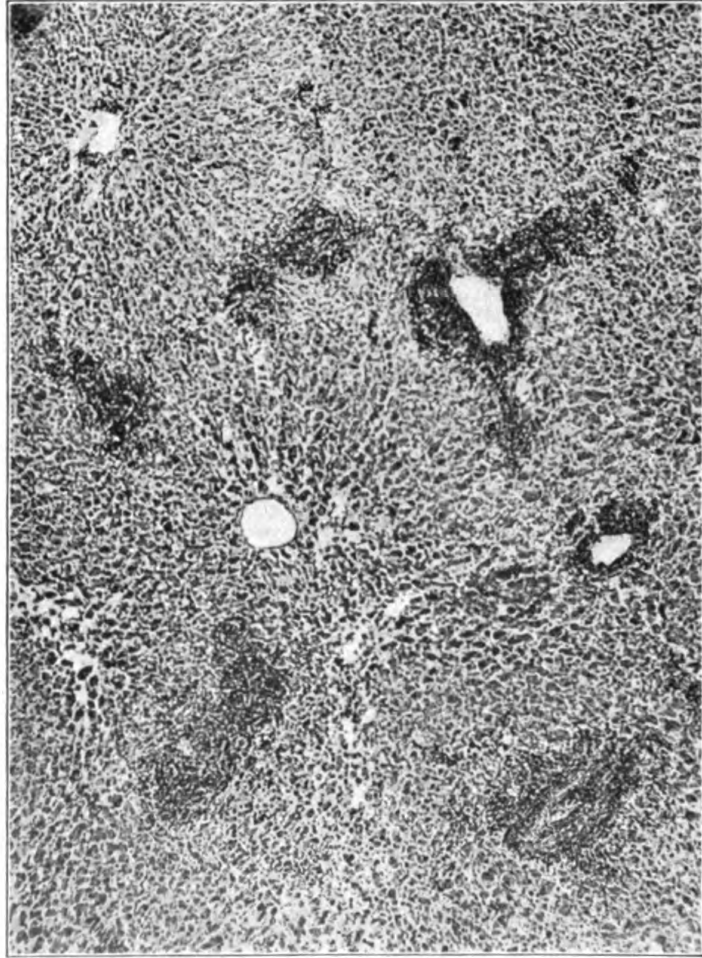


Abb. 2. 50fach.

große Infiltrate (Abb. 3). Oxydase nicht in allen Infiltraten positiv. Drüse vollkommen myeloisch. Oxydase in zahlreichen Schnitten vollkommen negativ.

Auch hier ist die Beteiligung des periportal Gewebes in der Leber bedeutend, die Kapillaren fast unbeteiligt.

4. Willi Nürnberg. 27 J. Augen. 10. IX. 23, gest. 21. IX. 23. Am 15. VII. 23 Schmerzen im Oberkiefer, Exaktion eines Zahns. Am

15. VIII. 23 Schmerzen im Unterkiefer, Pat. wurde immer blasser und bekam Fieber.

Kräftiger Mann, Haut grün-gelb. Temp. 38,5°. Diffuse Schwellung der Unterkieferschleimhaut. Aus einer Fistel Eiter. Urin: Alb. +, W.R. —. Blut steril. Erythrocyten 950 000. Hb. 20 % (Sahli). Leukocyten 1300. Aniso- u. Poikilocytose, keine Normoblasten. Polynucleäre 8 %, Myelocyten 2 %, Myeloblasten 60 %, Lymphocyten 30 %, Monocyten 0 %, Eosinophile 0 %, Mastzellen 0 %.

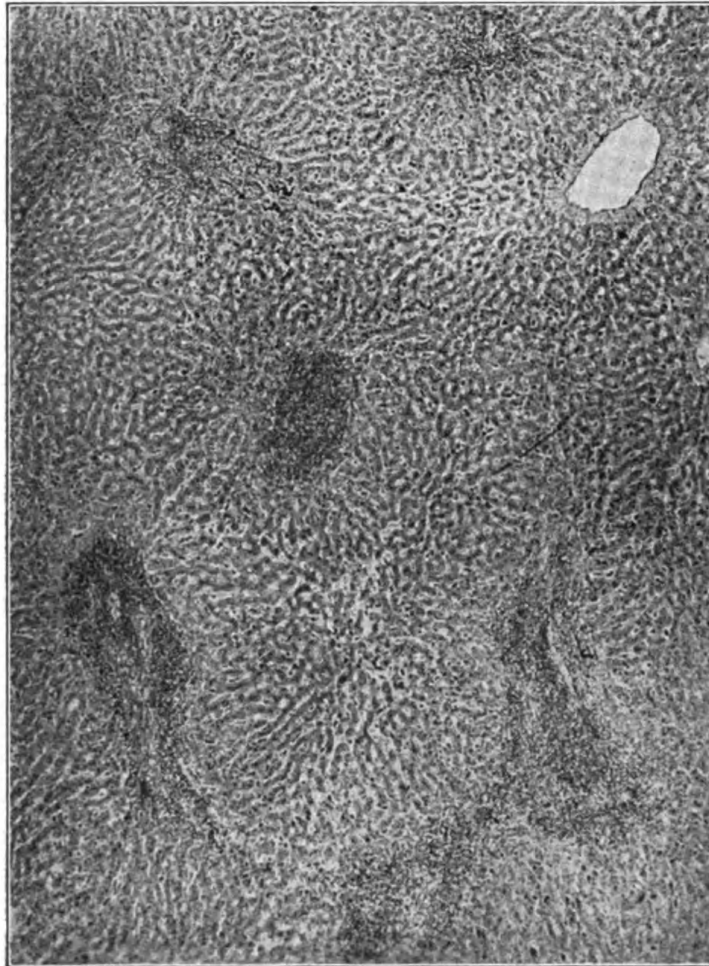


Abb. 3. 50fach.

Die Myeloblasten sind identisch mit denen des dritten Falls. Oxydase positiv. 20. IX. Subkonjunktivale Blutung. Blut steril. Mit Blut geimpfte Mäuse bleiben munter. Vollkommene Sektion nicht gestattet. Nur Milz, Leber und Niere untersucht. In der Leber ausgesprochene Zirrhose mit kleinzelliger Infiltration, nur an wenigen Stellen größere myeloische Infiltrate (oxydasepositiv). Zahlreiche miliare Nekrosen. Kapillaren mäßig mit oxydasepositiven Zellen gefüllt. Milz: Zahlreiche In-

farkte. Follikel fast normal, in der Pulpa reichlich einkernige oxydase-positive Zellen. Niere: massenhaft kleine gelbe Abscesse. Im Ausstrich fast nur Myeloblasten, massenhaft Diplokokken (Pneumokokken). Aus allen Organen wurden Pneumokokken in Reinkultur gezüchtet. Geimpfte Mäuse nach 24 St. tot. In den Organen Pneumokokken.

Das Gesamtbild ist in diesem Fall recht kompliziert und es fragt sich nun, in welcher Beziehung der pathologische und der bakteriologische Befund zum Blutbild stehen. Auf die sehr umfangreiche Literatur über diesen Gegenstand können wir hier nicht näher eingehen und verweisen auf die Monographie von Herz. Gegen die verallgemeinernde Auffassung derjenigen Autoren (Sternberg (4), Herz (5), Ewald (6)), die jede akute Leukämie für eine atypische Sepsis mit leukämischem Blutbild erklären, müssen wir jedoch einige wichtige Bedenken geltend machen. Da die Zahl der akuten Leukämien mit negativem bakteriologischem Befund bedeutend ist — von unseren 6 Fällen fünf — so ist nicht recht einzusehen, warum auch diese Fälle zu den septischen Formen gerechnet werden sollen, zumal keine Krankheit einen so guten Prozentsatz von positiven bakteriologischen Resultaten abgibt wie gerade die septischen Erkrankungen mit den banalen Erregern Strepto- und Staphylokokken usw. Die Sekundär- bzw. Mischinfektionen mit Streptokokken bei Scharlach, Masern, Grippe usw. mahnen zur Vorsicht, denn es kann sich bei der Leukämie um ähnliche Vorgänge handeln. Das zufällige Zusammentreffen von leukämischem Blutbild, Zirrhose und Sepsis ist insofern von großer Bedeutung, als es vielleicht gewisse Schlüsse auf die Zeitfolge und damit auch den Zusammenhang der Leukämie und des septischen Infekts gestattet. Die Leberzirrhose ist als „Nebenbefund“ bei Leukämien in einigen Fällen beobachtet worden (Bleichröder (7), Masing (8), Meyer u. Heineke (9), Ewald, Frehse u. Hennig (11)). Insbesondere interessiert uns die von Bingel u. Betge (10) beschriebene akute Myelose bei einem jungen Mädchen mit gleichmäßiger Vermehrung des periportal Gewebes, dessen Infiltration vorwiegend aus myeloischer oxydasepositiven Zellen bestand. Zweifellos ist die Leberzirrhose das Resultat einer protrahierten proliferierenden Prozesses, dessen Entwicklung mehrere Wochen gedauert hat; dagegen scheint uns die Annahme eines ebenso langen Bestehens der Sepsis aus folgendem Grunde nicht wahrscheinlich. Die zahlreichen Abscesse in der Niere müßten, wenn ihre Entstehung im Verlauf von mehreren Wochen nacheinander angenommen wird, gewisse Unterschiede in ihrem Bau

(Einschmelzungen, Narben) zeigen, was jedoch nicht der Fall war. Alle Abscesse machten den Eindruck frisch entstandener fast gleichzeitiger Herde, wie wir sie bei akuter Sepsis zu sehen gewohnt sind. Uns scheint also die Bluterkrankung das Primäre zu sein, erst sekundär ist wahrscheinlich die Sepsis hinzugekommen. Es läßt sich allerdings nicht leugnen, daß die akute Leukämie viele gemeinsame Züge mit einer Infektionskrankheit aufweist, doch liegt die Ätiologie dieser Erkrankung vollkommen im Dunkeln.

5. Frau Mul... 44 J. Aufgen. 2. I. 24, gest. 10. I. 24. Die Krankheit hat vor 2 Wochen mit einer ulcerösen Stomatitis begonnen. Extraktion eines Zahns. Fieber und zunehmende Mundfäule.

Kräftige Frau. Haut blaß. Einige Hautblutungen. Zahnfleisch am rechten Unterkiefer vorn gangränös. Tonsillen gewaltig geschwollen mit Eiterstibben. (Di: —). Milz und Leber palpabel. Blutungen und Nekrose am Kiefer nehmen zu. Tonsillen zerfallen nekrotisch. Blutausaat: negativ. W.R.: —. Temp. 38—39°. Erythrocyten 2 700 000, Hb 40 %, Leukocyten 66 000, Thrombocyten 20 000. Blutungszeit 5½ Min., Gerinnungszeit 7 Min. Einige Normoblasten, 1 Megaloblast, einige basophile Erythrocyten. Anisocytose.

Leukocyten: Myeloblasten 68 %, Myelocyten 2 %, Jugendformen 5 %, Segmentkernige 5 %, Lymphocyten 15 %, Eosinophile 5 %, Mastzellen 0 %. Die meisten Myeloblasten sind typisch, daneben monocytenähnliche Typen mit pseudopodienartig ausgezogenem Protoplasma. Oxydase fast in allen Zellen positiv.

Sektion: Milz sehr weich. Vollkommen myeloisch, reichlich Eosinophile. Leber: Kapillaren voll von Myeloblasten, Leberzellbalken häufig verschmälert, periportal reichlich verschieden große ziemlich zirkumskripte Infiltrate mit Eosinophilen. Lymphknoten bis auf spärliche Reste myeloisch. Knochenmark: vollkommen myeloisch. In allen Organen die myeloischen Zellen oxydase- und peroxydasepositiv. Organe aërob und anaërob (Nogouchi-Ascites) steril.

Es handelt sich um eine akute Myeloblastenleukämie mit reichlich Eosinophilen im Blut und in den Geweben, daneben ist auch hier eine wesentliche Beteiligung des periportal Gewebes bemerkenswert.

6. Frau Marg. Ro... 48 J. Aufgen. 18. II. 24, gest. 23. II. 24. Ende Dezember 1923 Kopfschmerzen und Mattigkeit. Am 27. I. 24 beginnende Mundfäule und Halsschmerzen. Blutungen aus Nase und Genitale.

Sehr korpolente Frau. Starke Blässe. Im Oberkiefer markstückgroße Nekrose. Milz und Leber durch den Panniculus nicht palpabel. Profuse Genitalblutungen. Starkes Nasenbluten. Hypostatische Pneumonie. Fieber 39—40°. Wa.R. —. Blutaussaat: —.

Erythrocyten 800 000. Leukocyten 3500. Aniso- und Poikilocytose. Polychromatophilie. Wenig kernhaltige Erythrocyten.

Leukocyten: Myeloblasten 78 %, Myelocyten 2 %, Polynucleäre 2 %,

Lymphocyten 18 ‰. Die Myeloblasten erinnern an die von Fall 3 u. 4. Die meisten Zellen waren oxydasepositiv. Milz: Sehr weich. Nur spärliche Reste von Lymphfollikeln. In der Pulpa reichlich myeloische Zellen. Leber: außer geringen periportal Infiltraten o. B. Knochen (Femur): Homogenes myeloisches Gewebe. Die myeloischen Zellen in allen Organen oxydasepositiv. Organe und Herzblut aerob und anaerob steril. Bemerkenswert ist in diesem Fall die geringe Beteiligung der Leber, die den geringsten Befund (unbedeutende periportale Infiltrate) von allen sechs Fällen aufwies.

Wir kommen nun zu der zusammenfassenden Übersicht über alle sechs Fälle, die wir als akute Myeloblastenleukämien bezeichnet haben. Wir sind uns wohl bewußt, daß eine Reihe von Autoren den oder jenen Fall als symptomatische Myelose von den echten Leukämien abtrennen wird. Wenn wir uns aber fragen, auf welchen hämatologischen und histologischen Befunden diese Trennung basiere, so stoßen wir auf einen der umstrittensten Punkte der Leukämiefrage. Naegeli betont mit Recht, daß jede akute Leukämie ihren eigenen Myeloblasten habe, und ähnlich verhält es sich mit den histologischen Befunden bei den akuten Myelosen, die nicht nur graduell, sondern auch histotopographisch zahlreiche Varianten zeigen. So fehlte z. B. in zahlreichen Fällen die für Leukämie so charakteristische myeloische Metaplasie der Leber oder war nur periportal angedeutet (Hirschfeld u. Dünner (12), Marchand (13), Kohn (14), Frehse u. Froboese (15), Weinberg (16), Hittmayr (17), ja es ist sogar völliges Ausbleiben der extramedullären Myelopoese beschrieben worden. Weinberg kommt daher zu dem Schluß: „Das hämatopoetische Bild ist unbedingt leukämisch. Der pathologisch-anatomische Befund kann graduelle Unterschiede zeigen von dem Bilde ausgesprochener Leukämie bis zu den geringen Graden, die wir als myeloische oder lymphatische Reaktion bei Infektionskrankheiten kennen.“ Es gibt jedoch keine einheitliche und allseits anerkannte Systematik der Myelosen und die Ansichten über die Ätiologie und Pathogenese dieser Krankheit stehen sich vorläufig noch sehr schroff gegenüber (Lubarsch (18), Herz (l. c. 5), Sternberg (l. c. 4), Ewald (l. c. 6), Naegeli (l. c. 1), Schilling (19), Berblinger (20), Askanazy (21)). Es unterliegt jedoch keinem Zweifel, daß die verschiedenen pathologischen Zustandsbilder Resultanten zweier sehr variabler Faktoren sind, nämlich der die Akuität bedingenden Intensität des myeloblastischen Reizes und der Reaktionsfähigkeit des myelopotenten Gewebes auf das unbekannte Agens hin, woraus sich eine unendliche Fülle von Kombinationsformen ergibt. Was nun die Größe und Lokalisation



dieser Metaplasien angeht, so liegen die Verhältnisse am klarsten in der Leber, wo die histotopographischen Bilder eindeutig und für die Diagnose myeloische oder lymphatische Leukämie ausschlaggebend sein sollen. Besonders Naegeli legt auf diese Trennung (intrakapillär myeloisch — periportal lymphatisch) den allergrößten Wert und sieht auch darin eine wesentliche Stütze für die dualistische Herkunft beider Leukämien. Orth (22) erkennt jedoch diese schroffe Trennung nicht an und erklärt: „Die Angabe, daß die letzte (zellige Infiltration des periportalen Bindegewebes) bei der lymphatischen besonders ausgesprochen sei und in scharf umgrenzten Herden auftrete, während bei der myeloischen Leukämie die Infiltration des periportalen Gewebes geringer sei oder fehle, während die Anfüllung der Kapillaren mit Zellen in den Vordergrund trete, trifft nicht für alle Fälle zu.“

Desgleichen beschreiben v. Müllern u. Großmann (23) im interacinösen Gewebe knötchenförmige Anhäufungen bei einer myeloischen Leukämie, ferner fand Lydtin (24) bei einer akuten Mikromyeloblastenleukämie in der Leber große und zwar ziemlich zirkumskripte „Lymphomata“. Der Aspekt ähnelte mehr dem einer lymphatischen als einer myeloischen Leukämie. Auch Hirschfeld u. Wechselmann (25) erwähnen kleine „Lymphome“ im portalen Gewebe. Eine wesentliche Beteiligung des Glisson'schen Gewebes finden wir auch bei Ewald, Frehse u. Hennig (l. c. 11). Auch die von Meyer u. Heineke (l. c. 9) abgebildeten Infiltrate sind nicht unbedeutend. Dazu kommen noch unsere Fälle 1, 2, 3 und 5, von denen sich besonders der dritte mit der knötchenförmigen Anordnung der periportalen Infiltrate ohne wesentliche Beteiligung der Kapillaren histotopographisch wie eine lymphatische Leukämie verhielt. Auch bei den lymphatischen Leukämien liegen die Infiltrate nicht immer typisch periportal in scharf abgesetzten Lymphomen, sondern verlieren sich zwischen die Leberzellbalken und führen sogar zu kapillären Ausbuchtungen (v. Müllern u. Großmann (l. c. 23), Graetz (26), Haenisch u. Querner (27)) und v. Hansemann (28) gibt folgende Beschreibung des histologischen Bildes einer akuten lymphatischen Leukämie: „In der Leber sind umschriebene Infiltrate nicht vorhanden, wohl ist aber die Leber gleichmäßig von Lymphocyten durchsetzt.“ Es unterliegt keinem Zweifel, daß die myeloischen Wucherungen in der Leber vorwiegend in den Kapillaren ihren Sitz haben und daß die rein kapillären Typen die häufigsten sind, daneben gibt es aber Kombinationsformen mit kapillärem und periportalem Anteil und

schließlich rein periportale Lokalisationen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß zunächst die Kapillarwandzellen allein zu wuchern anfangen, wird aber der Reiz stärker und das Kapillarsystem überreizt, dann tritt kompensatorisch das Bindegewebe in Funktion und übernimmt bei völliger Lähmung des Endothelapparates die Myelopoese. Erschöpft sich auch dieses, dann finden wir in der Leber außer geringen periportal Infiltrationen keine Inhaltspunkte für eine Leukämie (Hirschfeld u. Dünner (l. c. 12), Herz (l. c. 5), Marchand (l. c. 13), Weinberg (l. c. 16), Kohn (l. c. 14), Frehse u. Froboese und Fall 6). Es gibt also Fälle von akuten Myeloblastenleukämien, die sich lokalisatorisch ähnlich wie die lymphatischen verhalten. Durch die embryologischen Untersuchungen Schmidt's (29), Naegeli's (30) und Schridde's (31) ist eine weitgehende Analogie zwischen den histologischen Befunden bei der myeloischen Leukämie mit denen der Organe des Fötus sichergestellt, und zwar ist die Entwicklung von Myeloidgewebe nicht auf bestimmte Organe beschränkt, sondern wird dort überall angetroffen, wo sich mesenchymale Elemente befinden. Die entwicklungsgeschichtliche Analyse hat zweifellos die Kenntnis der myeloischen Histogenese an sich sehr gefördert, doch fehlt in dieser Betrachtung die Parallele zur lymphatischen Leukämie. Es gibt weder im embryonalen noch im postembryonalen Leben einen Zeitpunkt, in dem die Leber ein lymphocytenbildendes Organ wäre, noch sind hier wie im Knochenmark Lymphknötchen präformiert und doch nimmt die Leber an der lymphatischen Leukämie denselben Anteil wie an der myeloischen.

In den letzten Jahren hat nun die Leukämieforschung eine neue Richtung eingeschlagen und die leukämischen Wucherungen mit dem Reticuloendothelapparat in Zusammenhang gebracht. Reschad u. Schilling (32) haben wohl zuerst darauf hingewiesen, daß es eine Art von Monocytenleukämie gäbe, deren Herkunft aus dem reticuloendothelialen Apparat sehr wahrscheinlich ist. Die Untersuchungen anderer Autoren haben weiter ergeben, daß dieses System nicht nur als Ganzes, sondern auch in einer seiner Komponenten in geschwulstartigen Wucherungen geraten kann. Schlangenhauer (33) und Risel (34) glauben bewiesen zu haben, daß der Morbus Gaucher eine isolierte Reticulumhyperplasie der Milz, der Knochen und Lymphknoten sei und Goldschmid u. Isaac (35) beschreiben einen Fall von generalisierter Endothelhyperplasie. Nach ihrer Ansicht waren in diesem Fall die Stammzellen selbst gewuchert, ohne daß sie sich in Lymphoido-

cyten bzw. Myeloblasten weiter differenziert haben und man könnte daher hier bei einem normalen Blutbild von einer Gefäßwandzellen-Pseudoleukämie sprechen (s. a. Borissawa (36) und Pentmann (37)). Die weitere Entwicklungsfolge ist dann die Differenzierung in tieferstehende Formen, denen sowohl eine Entwicklungsmöglichkeit sowohl nach der Richtung der Myelocyten als auch Lymphocyten zukommt. Dies entspricht auch am ehesten der Auffassung, welche die verschiedenen Formen der weißen Blutkörperchen aus noch nicht spezifizierten polyvalenten Mutterzellen hervorgehen läßt (Marchand (38), Herzog (39), Hueck (40), Siegmund (41), Ewald, Frehse u. Hennig (l. c. 11), Hopmann (42)). Ewald (l. c. 21) spricht direkt von einer akuten leukämischen Reticuloendotheliose und gibt von diesem Gesichtspunkt aus einen Stammbaum für die ontogenetische Entwicklung des hämatopoetischen Systems. Hier kehrt die unitarische Idee, wie sie früher von Pappenheim und Hirschfeld entwickelt worden ist, in etwas modifizierter Fassung wieder.

In einem Punkt können wir jedoch Ewald nicht beipflichten. Wenn in seinem Fall die Zellen oxydase positiv sind, so handelt es sich nicht mehr um Stammzellen, sondern um Zellen, die sich zu Myeloblasten bereits differenziert haben und bis jetzt liegt kein Grund vor, solche oxydasepositive Zellen von dem myeloischen System abzutrennen. Wir glauben aber, daß unser Fall 2 ein gutes Beispiel für eine akute Stammzellenleukämie ist. Hier sehen wir große oxydasenegative Zellen im Blut und in der Leber gleichmäßig starke Wucherung der kapillären und periportal Komponente des leukoplastischen Gewebes. Von der Art des Reizes hängt es dann ab, nach welcher Richtung sich solche Zellen weiter entwickeln. Recht merkwürdige Bilder entstehen dann, wenn entweder der Reiz nicht einheitlich in einer Richtung wirkt oder das indifferente Gewebe verschieden anspricht. Die Leber von Fall 3 stellt ein buntes Gewirr von Bindegewebswucherung, kleinzelliger Infiltration und Myeloblastenbildung dar (s. a. Fall Betge u. Bingel).

Dunn (cit. n. Herz l. c. 6) unterscheidet drei Formen von Myeloblasten, welche drei Stadien der Reife darstellen: 1. sehr große, welche den Typus embryonaler Zellen haben, 2. kleinere Formen, 3. solche mit basophiler Granulation. Entsprechend der Reife fand er die Oxydasereaktion ausgebildet. Sie fehlt bei den Zellen, welche noch ganz den embryonalen Charakter haben. In die erste Gruppe gehört unser Fall 2, die übrigen in die 2. Klasse,

darunter auch jener mit monocytoiden Zellen. Sehr interessant liegen die Verhältnisse beim 3. Fall, bei dem im peripheren Blut alle Zellen stark oxydasepositiv, in der Leber teilweise positiv und in den Lymphknoten vollkommen oxydasefrei waren. Diesen eigenartigen Ausfall der Fermentreaktion kann man nur durch Annahme verschiedener Reifestadien der Zellen erklären, woraus erhellt, daß die extramedulläre Myelopoese nicht gleichmäßig und gleichzeitig alle Organe befällt. Man kann auch schon bei chronischen Leukämien gelegentlich, nämlich bei reichlicher Ausschwemmung von Myeloblasten gewisse Myeloblastentypen beobachten, die sehr schwach oder gar nicht die Oxydasereaktion geben. Es sind dies Zellen, deren Protoplasma häufig ganz bizarre Formen annimmt und pseudopodienartig auf einer oder mehreren Seiten ausgezogen ist (Naegeli, Tafel XIII, 2). Zuweilen sieht es aus, als ob durch Druck das Protoplasma auseinandergespritzt wäre, daneben zeigen die kleineren Typen knospenartige Ausstülpungen. Selbstverständlich reagieren nicht die etwas reiferen Promyelocyten, die häufig noch Pseudopodien zeigen, und auch nicht alle eben beschriebenen Formen in dieser Art. In Fall 5 zeigten auch die Pseudopodienzellen größtenteils kräftige Oxydasereaktion, doch handelt es sich hier um einen monocytoiden Typ der Myeloblasten, die doch nicht ganz identisch mit den typischen Myeloblasten der chronischen Leukämie sind. Ob es sich bei diesen Pseudopodien um Artefakte oder um Fixierung vitaler Protoplasmaausstülpungen handelt sei dahingestellt. Jedenfalls sind sie besonders für die Myeloblasten chronischer Leukämien sehr typisch. Hirschfeld (l. c.) hat in einem Fall von akuter Myeloblastenleukämie im frischen Präparat starke amöboide Bewegung beobachtet.

Die Polynucleären und die Lymphocyten entstammen im normalen Organismus zwei getrennten Bildungsstätten. Das Quellgebiet der Leukämie dagegen ist viel umfassender, denn es erstreckt sich auf das ganze Mesenchym im Körper. Es erhebt sich nun die Frage, in welchem Verhältnis das ubiquitär lymphocytopotente zu dem myelopotenten Gewebe steht und welche Beziehungen diese Zellen mit dem sog. „reticuloendothelialen Apparat“ verknüpfen. Der Begriff des von Aschoff entdeckten reticuloendothelialen Systems ist von Lubarsch (46) auch auf die Zwischenzellen des Hodens, die Adventitiazellen und das Bindegewebe erweitert worden. Auch die Klasmocyten Ranvier's, die Adventitiazellen Marchand's und die Polyblasten Maximow's stehen in naher Verwandtschaft zu den Reticuloendothelien.

**Marchand** weist auf die Untersuchungen von **Naegeli** und **H. Fischer** (47) hin, aus denen hervorgeht, daß zu embryonalen Zeiten auch außerhalb der Gefäßadventitia im jungen embryonalen Bindegewebe fern von allen Gefäßen Myelopoese vorkommt, und daß es wahrscheinlich ist, daß überhaupt embryonal gebliebene Bindegewebszellen sich zu Myelocyten entwickeln können, nicht nur adventitielle Zellen. Von unseren 6 Fällen zeigen 4 deutliche Myelopoese im periportalen Bindegewebe, davon Fall 1 und 3 ohne Beteiligung der Kapillaren mit typisch lymphatischer Lokalisation. Das Bindegewebe produziert also auf verschiedene Reize hin sowohl myeloische als auch lymphatische Elemente. Das aus einer kapillären und histiocytären Komponente bestehende System bildet somit eine funktionelle Einheit und beide Leukämien scheinen in diesem Keimgewebe ihren Ursprung zu haben.

Die Blutausrichungen wurden nach **Pappenheim** (**May-Grünwald, Giemsa**) gefärbt. Die Oxydasereaktion wurde fast immer nach der Methode von **W. H. Schultze** (Modifikation B) ausgeführt, die stets kräftig ausgefallen war und uns zuverlässiger als die Peroxydasereaktion zu sein scheint.

#### Zusammenfassung.

1. Es werden sechs Fälle von akuter Myeloblastenleukämie beschrieben, darunter vier mit leukopenischem Blutbild. Die Zahl der Myeloblasten schwankte zwischen 150 000—1000. In allen Fällen waren auch die Erythrocyten und Thrombocyten vermindert.

2. Die Myeloblasten waren in einem Fall großzellig mit reichlich Vakuolen, in einem anderen z. T. monocytoid, in den übrigen mittel- und kleinzellig; die kleinsten waren den Lymphocyten sehr ähnlich (Mikromyeloblasten). Die mittleren und kleinen Zellen hatten häufig keine Vakuolen.

3. Die Oxydasereaktion fiel bei der großzelligen Leukämie im Blut und den Organen vollkommen negativ aus. Bei Fall 6 waren die Myeloblasten im Blut gelegentlich oxydasefrei, in den Organen besonders Milz und Knochen stark positiv, in Fall 3 im Blut positiv, in der Leber z. T. und im Lymphknoten vollkommen negativ. Es wird auf einen Myeloblastentyp bei der chronischen Leukämie hingewiesen, der häufig oxydasefrei ist.

4. Die bakteriologische Untersuchung ergab in fünf von sechs Fällen keine Anhaltspunkte für Sepsis oder eine andere Infektionskrankheit mit bekannten Erregern. Die Auffassung, daß alle akuten Leukämien atypische Sepsisfälle seien, wird abgelehnt, ebenso die Trennung in echte und symptomatische Leukämien.

5. In der Leber läßt sich histologisch nicht für alle Fälle strenge Trennung beider Leukämien durchführen. Es kommen fließende Übergänge von kapillären zu rein periportal Typen vor. In drei Fällen war das Bindegewebe sehr kräftig beteiligt und zwar in Form ausgedehnter z. T. scharf umschriebener Infiltrate, in zwei Fällen waren die Kapillaren fast unbeteiligt. Es wird deshalb ein einheitliches Keimgewebe für beide Leukämien angenommen.

Für die Anfertigung der Mikrophotogramme spreche ich Herrn Prof. Zettnow meinen verbindlichsten Dank aus.

#### Literatur.

- 1) Naegeli, Lehrb. d. kl. Hämatologie, 1923. — 2) Schultz, Deutsche med. Wochenschr. 1922, Nr. 44. — 3) Friedemann, Med. Klin. 1923, Nr. 41. — 4) Sternberg, Wiener klin. Wochenschr. 1920, S. 553. — 5) Herz, Kraus-Brugsch Bd. VIII, 1920. — 6) Ewald, Arch. f. klin. Med. 1923. — 7) Bleichröder, Virch. Arch. Bd. 117, 1904. — 8) Masing, Arch. f. klin. Med. Bd. 94. — 9) Meyer u. Heineke, Arch. f. klin. Med. Bd. 89, 1907. — 10) Bingel u. Betge, Frankfurter Zeitschr. f. Path. Bd. 4. — 11) Ewald, Frehse u. Hennig, Arch. f. klin. Med. Bd. 138, 1922. — 12) Hirschfeld u. Dünner, Berliner klin. Wochenschr. 1915, Nr. 1. — 13) Marchand, Münchener med. Wochenschr. 1911, S. 924. — 14) Kohn, Zeitschr. f. klin. Med. 1923. — 15) Frehse u. Froboese, Kl. W. Nr. 16, 1923. — 16) Weinberg, Fol. haematolog. 1923. — 17) Hittmayr, Zeitschr. f. klin. Med. 1923. — 18) Lubarsch, Deutsche med. Wochenschr. 1923. — 19) Schilling, ibidem. — 20) Berblinger, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 29. — 21) Askanazy, Ziegl. Beitr. 1917, Bd. 63. — 22) Orth, Path. anatom. Diagnostik. — 23) v. Müllern u. Großmann, Ziegl. Beitr. 1912. — 24) Lydtin, Fol. haematolog. 1913, S. 316. — 25) Hirschfeld u. Wechselmann, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66. — 26) Graetz, Ziegl. Beitr. Bd. 49. — 27) Haenisch u. Querner, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 88. — 28) v. Hansemann, Med. Klin. 1919, Nr. 1. — 29) M. B. Schmidt, Ziegl. Beitr. 1892, XI. — 30) Naegeli, Kongr. f. inn. Med. 1906. — 31) Schridde, Zeitschr. f. Fortbild. 1907, Nr. 24. — 32) Reschad u. Schilling, Münchener med. Wochenschr. 1913. — 33) Schlangenhäuser, Virch. Arch. Bd. 187. — 34) Risel, Ziegl. Beitr. Bd. 46. — 35) Goldschmid u. Isaac, Arch. f. klin. Med. 1922. — 36) Borissawa, Virch. Arch. 172, 1903. — 37) Pentmann, Zeitschr. f. Path. 1916. — 38) Marchand, Verh. d. path. Ges. 1913. — 39) Herzog, Ziegl. Beitr. 1916. — 40) Hueck, Ziegl. Beitr. 1920. — 41) Siegmund, Klin. Wochenschr. 1922. — 42) Hopmann, Arch. f. klin. Med. 1923. — 43) Lubarsch, V. d. D. path. Ges. 1921, 18. — 44) H. Fischer, Myeloische Metaplasie usw. 1910.

Nachtrag. Nach Abschluß der Arbeit konnten wir einen weiteren Fall von akuter Myeloblastenleukämie beobachten. Wir haben hier eine Karminspeicherung mit Lithionkarmin versucht (ca. 60 ccm), 20—30 Minuten nach den Injektionen (5—10 ccm) traten Schüttelfrost und dann Fiebersteigerung ein, sonst keine Beschwerden. Nach einigen Stunden Temperaturabfall von 2—3°. Myeloblasten im Blut und den Organen frei. In den Kupffer'schen Sternzellen deutliche Karminspeicherung, spärlich in den Reticulumzellen des Knochenmarks. Milz, Lymphknoten und Niere frei. Wir werden später auf diesen Fall genauer zurückkommen.

Aus der Medizinischen Klinik zu Heidelberg.

**Über die Vorgänge bei der Magenausheberung.  
(Pressen und Brechen.)**

Von

**Dr. H. Dennig und Dr. K. Goette,**  
Assistenten der Klinik.

Die Magenausheberung ist ein so häufig ausgeübter ärztlicher Eingriff, daß es sich verlohnt die Vorgänge dabei im einzelnen zu untersuchen. Um diese kennen zu lernen, haben wir gleichzeitig radiologisch die Magenform beobachtet und den Druck im Magen gemessen. Zur Gewinnung von Magensaft ist im allgemeinen ein Druck notwendig, der den Mageninhalt 40—50 cm hoch vom Flüssigkeitsspiegel bis zur Zahnreihe heben kann. Der Druck kann im weiteren, wenn der Schlauch bis zur Öffnung gefüllt ist, etwas geringer sein, weil jetzt eine Heberwirkung hinzukommt.

Die genauere Beobachtung zeigt, daß die einzelnen Menschen den Mageninhalt auf verschiedene Weise durch einen Magenschlauch auszupressen versuchen. Die einen spannen nur die Bauchdecken an; andere machen außerdem Würg- und Brechbewegungen. Zur Erkenntnis der zweckmäßigsten Methode scheint es vor allem erforderlich zu wissen, ob die Druckerhöhung im Magen, die den Inhalt austreibt, allein durch die Bauchpresse erzeugt werden kann, oder ob dazu andere, vielleicht aktive Magenbewegungen erforderlich sind.

Die Mehrzahl der Patienten — wir haben 20 genauer untersucht — können mit dem Schlauch im Magen willkürliche Preß- oder Würgbewegungen getrennt ausführen. Wir verlangten von dem Patienten, der am Röntgenschild stand, einmal zu „pressen, als ob er Stuhlgang haben wollte“ und dann zu „würgen, als ob er erbrechen wollte“. Zur Einleitung und Unterstützung des letzten Bewegungskomplexes mußten wir häufig den Schlauch etwas hin und her bewegen.

Nicht alle Untersuchten beherrschten die zu diesen beiden Akten notwendigen Einzelbewegungen. Einige konnten nur schwer oder gar nicht erbrechen, andere konnten nicht pressen, ohne zu brechen oder kamen aus dem Würgen gar nicht heraus.

Zur Untersuchung gaben wir dem Patienten eine dünne Citobariumaufschwemmung 60,0 : 250,0 körperwarm zu trinken. Der dann eingeführte Schlauch war ein gewöhnlicher weicher, roter Gummischlauch mit zwei schräg gegenüberstehenden Löchern, oder ein Sahli'scher mit etwa 18 Löchern von 9—12 mm Durchmesser.

Dieser Schlauch führte mittels eines Glasrohres in eine etwa 200 ccm fassende Vorlageflasche, durch deren luftdicht schließenden Gummistopfen noch zwei weitere Glasröhren zu einem Flüssigkeitsmanometer und einem Gummiluftgebläse führten.

Wir sind uns bewußt, daß wir mit dieser Methode im allgemeinen nicht den wirklich im Magen bestehenden Druck messen können, sondern einen Restdruck, der übrig bleibt nach Abzug des Gewichtes der im Schlauch befindlichen, bariumbhaltigen Flüssigkeitssäule und der durch Viskosität und Reibung verlorenen Kraft. Dies gilt vor allem, sobald die Öffnungen des gleichzeitig als Heber- und Manometerrohr dienenden Schlauches in die Flüssigkeit tauchen oder verlegt sind. Trotz dieser physikalisch betrachteten komplizierten Verhältnisse erhalten wir, wie später ausgeführt wird, brauchbare Vergleichswerte. Liegen die Löcher des leeren Schlauches oberhalb des Flüssigkeitsspiegels in der Magenblase, so können wir diese als Luftkessel, den Magenschlauch mit Vorlageflasche usw. als Manometerrohr betrachten, und dann erhalten wir physikalisch einwandfreie Bedingungen zur Messung des Druckes in der Magenblase.

Wir bezeichnen später die mit der ersten Methode ausgeführten Untersuchungen als Restdruckmessung, die mit der zweiten gewonnenen als Messung des Magenblasendruckes.

Die Beobachtung in allen Untersuchungsreihen am Röntgenbildschirm und mit dem Druckmesser ergab nun bei dem Preß- und dem Würgakt deutliche Unterschiede.

Nach Beruhigung von dem Reiz der Sondierung fand sich bei den meist magengesunden Patienten eine Angelhakenform mit geringer Peristaltik.

Lassen wir jetzt pressen, so werden die ganzen Baucheingeweide nach unten gedrückt. Der untere Bauch wölbt sich vor. Der gefüllte Magen, und zwar besonders sein oberer Teil, verschiebt sich nach abwärts, der untere Magenkörper erweitert sich, ohne daß ein Zeichen einer aktiven Magenbewegung erkennbar wäre.

Im einzelnen bietet der Preßakt radioskopisch folgendes Bild: Das Zwerchfell und die Magenblase senken sich um etwa 2 Querfingerbreite, bisweilen auch bei kräftigen jungen Leuten weniger. Der untere



Magenpol tritt meist auch etwas tiefer, er verbreitert sich und die Flüssigkeitssäule im Magen erscheint dadurch niedriger. Dies ist besonders bei langen Frauenmägen sehr deutlich. Der Magen liegt dabei wie vorher der vorderen Bauchwand an, die Peristaltik läuft unverändert weiter, die Magenblase ändert ihre Form, nicht ihre Größe.

Bevor wir unsere Beobachtungen beim Würg- oder Brechakt schildern, wissen wir kurz auf die Literatur über das Erbrechen eingehen. Während die älteren Autoren (Magendie, Traube) glaubten, das Erbrechen käme nur durch die Bauchpresse zustande, haben die neueren Untersuchungen am Tier (Hund, Katze) mit Sicherheit ergeben, daß auch aktive Magenbewegungen ausgeführt werden (v. Openchowski, Cannon, Hesse, Klee). Am Menschen liegen die Verhältnisse etwas anders, da schon, abgesehen von der anatomisch anderen Form, die aufrechte Haltung und die im Fundus befindliche Magenblase andere Magenbilder und Druckverhältnisse schafft. So sahen wir auch bei unseren Untersuchungen nie den schmalen, fadenförmigen Pyloruskanal und kugelförmigen Fundus, wie sie beim Tier beschrieben sind.

Aber auch beim Menschen dürfen wir beim Brechen aktive Magenbewegungen mit Sicherheit annehmen. Schon Patry sah dies direkt an einem Kranken mit großer Bauchwunde, und Levy-Dorn und Mühlberger stellten dasselbe am Röntgenschirm fest. v. Czyhlarz und Selka sahen auch radiologisch diese Magenbewegungen. Sie nahmen jedoch bei dem einen beobachteten Fall keine scharfe Stellung zu der Frage der aktiven Kontraktion und halten so auch eine passive Deformierung für möglich. Groedel glaubt die Angaben von Levy-Dorn und Mühlberger nicht bestätigen zu können, da die Magenform auch durch die Bauchpresse stark verändert wird. Auch er beschreibt jedoch einmal eine „krampfhaft Kontraktion des Antrum“ beim Brechen.

Unsere Untersuchungen zeigten, daß am Menschen sehr große individuelle Unterschiede bestehen. Vielleicht beruhen darauf die verschiedenen Angaben einzelner Autoren.

Mit unserer Methodik nahmen wir beim Würgakte, den wir als einen unvollständigen Brechakt ansehen können, verschiedene Bilder bei den einzelnen Patienten wahr, je nach Magenform und -länge, Tonus und Füllungsgrad von Luft und Flüssigkeit. Auch arbeiteten die einen mehr, die anderen weniger mit Bauchdecke oder Zwerchfell. Aber fast immer stieg schließlich der Magen im ganzen und das Zwerchfell höher, wie es auch Levy-Dorn und Mühlberger beschrieben, und immer nahm der Magen

bei unseren Beobachtungen Formen an, die anders waren als beim Pressen und beim Einziehen des Leibes ohne Würgen.

Bei diesem Einziehen findet sich, ebenso wie beim Brechen, ein Emporsteigen des Magens infolge des Hochdrückens der Baueingeweide durch eine Bauchdeckenkontraktion; der Pyloruskanal bleibt meist weit und die Peristaltik unverändert. Beim Würgen dagegen sieht man eine deutliche tonische Kontraktion des Pylorusteiles und des unteren Magenkörpers. Die Peristaltik verschwindet und die Flüssigkeit steigt in den oberen Magenteil.

Im allgemeinen können wir bei der kurzen Beschreibung des Würg-aktes den Angaben von Levy-Dorn und Mühlberger über das Erbrechen folgen. Der Würgakt wird eingeleitet durch eine Inspirationsbewegung mit Senkung von Zwerchfell und Magen. Mit der Tiefe dieser Bewegung hängt die Stärke des folgenden Erbrechens zusammen. Die Senkung kann bei Frauen mit schlaffen Bauchdecken, Enteroptose und Atonie des Magens sehr gering sein. Der eigentliche Würgakt beginnt mit Anspannung der Bauchdecken, bei der anfangs der Magen noch etwas tiefer treten kann. Mit dem Beginn des Würgens tritt das Zwerchfell und besonders der untere Pol des Magens langsam oder ruckweise höher, und zwar beginnt das, bevor Mageninhalt ausgepreßt wird. Meist entleert sich jetzt zuerst die Magenblasenluft durch den Schlauch oder neben diesem. Allmählich steigt das Zwerchfell um 1—2 Querfingerbreite, der untere Pol bis auf Handbreite in die Höhe; der Pyloruskanal wird kürzer und kleiner, der Magensack schmaler, der obere Magenkörper weiter mit Brei gefüllt. Währenddessen hat die Peristaltik aufgehört; nur einmal bei einer alten, wenig würgenden Frau lief eine Welle gleichmäßig ihren Weg zu Ende. Antiperistaltik haben wir trotz besonderer Aufmerksamkeit nicht gesehen.

Einige Male sahen wir ein eigentümliches Verhalten der Magenwand zur Schlauchspitze. Der weiche Schlauch, dessen Ende dicht über dem unteren Magenpol stand, wich dem emporsteigenden Magensack nicht aus; er krümmte sich etwas, dabei zog sich die Magenwand handschuhfingerförmig um die Sondenspitze herum zurück. Aus der rundlichen Schattenkontur des unteren Pols ragte diese als ein 5—8 cm langer Fortsatz heraus. Dieser verschwand sofort nach Zurückziehen des Schlauches. Erst jetzt trat Flüssigkeit durch den Schlauch aus, da vorher die Schlauchlöcher durch die Magenschleimhaut verlegt waren.

Ähnliche Unterschiede zwischen Preß- und Würgebewegungen wie sie die radiologische Untersuchung zeigt, finden sich auch beim Vergleich der Höhe der Drucke und der Ausgiebigkeit der Entleerung. Regelmäßig fanden wir bei großer oder kleiner Magenblase bei der Restdruckmessung etwa Atmosphärendruck, höchstens einen Druck von wenigen cm Wasser. Der Druck nahm auch nach anfänglichem kurzem Steigen kaum zu, wenn eine kleine Magenblase

durch Lufteinblasen vergrößert wurde. Die Magenwand hat die Fähigkeit, sich einem verschiedenen Füllungsgrade anzupassen und den Inhalt mit gleicher Kraft zu umschließen. Ähnliches haben auch Kelling und Bruns ausführlich beschrieben. Dann aber finden wir beim Würgakt wesentlich höhere Drucke als beim Preßakt. Mit der als Restdruckmessung bezeichneten Methode, die nur relative Werte gibt, sahen wir beim Pressen durchschnittlich 10—20, selten 30 cm Druck; beim Würgen dagegen durchschnittlich 40—60 cm. Dieselben Resultate gibt die als Messung des Magenblasendruckes bezeichnete Methode mit den absoluten Werten: Beim Pressen Drucke von 40—60 cm, beim Würgen von 80—100 cm Wasser. Die individuellen Unterschiede sind groß; aber immer war bei denselben Menschen der Druck beim Würgen höher als beim Pressen.

So wurde beim Pressen nur selten und wenig Inhalt entleert, beim richtigen Würgen aber immer reichlich, wenn nur der Magen einigermaßen gefüllt war.

Bei diesem großen Druckunterschied zwischen Würgen und Pressen wird es verständlich, daß auch Menschen mit schlaffen Bauchdecken in aufrechter Haltung Mageninhalt heraufwürgen können, während dies durch Pressen allein nicht gelingt.

So hat sich uns sowohl radiologisch wie manometrisch der Beweis einer aktiven Magenbewegung beim Würgen gegeben.

Hat der Magen einen größeren Teil seines Inhalts entleert, so sinken die erhaltenen Druckhöhen besonders beim Würgen, auch wenn eine Verlegung des Schlauches nicht stattgefunden haben kann. Sie betragen teilweise dann nur die Hälfte des vorherigen Wertes. Nach Einblasen einer gewissen Luftmenge bis etwa zum früheren Volumen gelingt es, wieder höhere Drucke zu erzeugen. Die Verminderung kann also nicht auf eine Ermüdung zurückgeführt werden. Daraus ist ersichtlich, daß zur Erreichung hoher Leistung auch ein gewisser Füllungsgrad bestehen muß, oder anders ausgedrückt, daß der Magen eine kleine Inhaltsmenge nur mit geringerer Kraft umspannen kann als eine große. In dieser Hinsicht verhält sich der Magen ebenso wie andere muskuläre Hohlorgane. Wir wissen besonders vom Herzen, daß mit größerer Füllung auch die Kontraktionskraft wächst.

Dies ist auch der Grund, warum beim Aushebern immer ein Rest zurückbleibt und warum häufig bei geringem Mageninhalt auch durch starke Brechbewegungen Flüssigkeit nicht herausgetrieben werden kann.

Diesen Rest zu gewinnen gelingt ohne Schwierigkeit, wenn wir die Flüssigkeit ansaugen, wie dies häufig (Kussmaul, Ewald, Sahli) empfohlen ist. Auch wir haben durch Ansaugen mit steifem Gummiballon und Saugventil den ganzen Mageninhalt bekommen. Mit dieser Methode wurde ein Druck von etwa 70 cm Wasser = 5 cm Quecksilber erreicht; dabei haben wir ein Ansaugen von Magenwand, was man vielleicht befürchten könnte, nicht beobachtet.

Aus diesen Beobachtungen ergab sich uns folgendes: Erhalten wir bei der Ausheberung des sitzenden Patienten nicht von selbst Magensaft, so können wir ihn auffordern zu pressen. Das ist die schonendste Methode. Häufig wird dabei nichts entleert, weil der Druck der Bauchpresse nicht ausreicht. Eher haben wir Erfolg, wenn wir durch die Aufforderung zu würgen eine aktive Magenbewegung hervorrufen. Wir können dies auch durch Bewegung der Sonde (Reiz am Gaumen und Cardia) reflektorisch fördern.

Das Würgen ist deswegen nicht immer harmlos, weil dadurch bisweilen beträchtliche Druckhöhen im Magen entstehen. Es ist auch zu beachten, daß der Schlauch nicht zu tief gelegt wird, da die Magenwand bei der starken Bewegung nach oben die Sonderspitze umschließen und die Löcher verlegen kann.

Da der Magen kleine Inhaltsmengen kaum auszutreiben vermag, weil die Muskulatur sich nur aus einer gewissen Spannung heraus kräftig kontrahieren kann, so können wir durch Luftschlucken lassen versuchen, eine erhöhte Spannung zu schaffen. Manchmal erzielen wir dadurch einen Erfolg, meist wird allerdings die Luft neben dem Schlauch ausgestoßen.

Die mildeste und sicherste Art ist Tieflegen des Kopfes (Sahli) oder Ansaugen bei Anwendung der Sahli'schen Sonde, wenn diese Methoden auch unbequemer für den Arzt und bisweilen unangenehm für den Patienten sind.

---

#### Literatur.

O. Bruns, Arch. f. klin. Med. 131, 1920, S. 70. — Cannon, Amer. Journ. of physiol. I, 1898. — v. Czychlarz u. Selka, Wiener klin. Wochenschr. 1913. — Groedel, Die Magenbewegung. Hamburg 1912. — Hesse, Arch. f. d. ges. Physiol. 152. — Kelling, Zeitschr. f. Biologie 44, S. 161, 1908. — Klee, Arch. f. d. ges. Physiol. 145. Deutsches Arch. f. klin. Med. 128. — Levy-Dorn u. Mühlberger, Berliner klin. Wochenschr. 1910, S. 338. — Mellinger, Arch. f. d. ges. Physiol. 24, 1881, S. 232. — v. Openchowski, Zentralbl. f. Physiol. 1889, S. 1. — Patry, cit. n. Mellinger, da das Original nicht erreichbar war.

---

(Aus der propädeutischen therapeutischen Klinik der Kasanschen Universität. Direktor: Prof. S. S. Simnitzky.)

**Das Studium der funktionellen Tätigkeit der Magenzelle bei verschiedenen Erkrankungen nach der Methode von Prof. S. S. Simnitzky.**

(Vorgelegt auf der I. Wolgaer Ärzteversammlung am 26. Juni 1923 in Kasan.)

Von

**Dr. Th. W. Pschenitschnow.**

Dank den Arbeiten der Doktoren Sawryew, Kasanzew und Prof. S. S. Simnitzky aus dem physiologischen Laboratorium von Prof. I. P. Pawlow sind, außer der normalen Magensekretion, zwei pathologische Verschiedenheiten festzustellen: 1. Ein träger oder inerner Zustand: die Magenschleimhaut ist schwer reizbar, aber wenn sie zu funktionieren angefangen hat, so sezerniert sie kräftig. 2. Ein asthenischer (oder labiler) Zustand: die Magenschleimhaut ist rasch reizbar, aber ihre Tätigkeit erschöpft sich bald. Im Jahre 1901 hat Prof. S. S. Symnitzky seine Beobachtungen rein experimentellen Charakters in die Klinik übertragen und bewies, daß bei deutlich — ausgeprägter Gelbsucht eine erhöhte Reizbarkeit der Magenzellen und eine schnelle Erschöpfung derselben vorhanden ist — d. h. ein asthenischer Krankheitszustand. Aber die Methode der Untersuchung war kompliziert und beschwerend für die Kranken (wiederholte Einführung der Sonde, Auspumpen, Durchspülung und ähnl.). Jetzt ist diese Methode vervollkommenet und als Regel zur Bestimmung der funktionellen Tätigkeit der Magenzellen in unserer Klinik eingeführt (s. seine Arbeiten: „Unsere Untersuchungsmethode der Magenzellen“, Ärztezeitung 1922 Nr. 7). Prof. S. S. Simnitzky hat mir vorgeschlagen, nach dieser Methode zu untersuchen: 1. Ob ein ähnlicher Zustand bei anderen Erkrankungen vorhanden ist und 2. ob nicht ein bestimmter Zusammenhang zwischen den

klinischen Erscheinungen (den Krankheiten) und der funktionellen Tätigkeit der Magenzellen existiert. Ich gebe zunächst das Verfahren, die Art und Weise und die Mittel unserer Methode an, die wir bei der Untersuchung des Mageninhalts benutzen. Auf Vorschlag von Prof. S. S. Simnitzky benutzten wir die dünne Duodenalsonde Einhorn's und als Probefrühstück Fleischbouillon nach Kusminich (s. seine Dissertation vom Jahre 1892).

Das Probefrühstück aller Kranken war dieselbe Fleischbrühe, sie wurde in derselben Zeit — um 9 Uhr morgens — in der gleichen Wärme gegeben. Vor der Einführung der Fleischbrühe wurde der nüchterne Magen ausgepumpt und der Inhalt untersucht. Man muß wie in unserer Klinik die Magensekretion auf den gleichen Funktionsreiz nach der Zeit studieren. Nach dem ersten Frühstück pumpten wir jede  $\frac{1}{4}$  Stunde Proben des Mageninhaltes und nach einer Stunde auch die Reste des ersten Probefrühstücks aus. Darauf wurde das zweite Frühstück mit 200 cm<sup>3</sup> derselben Fleischbrühe gegeben und wieder nach jeder  $\frac{1}{4}$  Stunde ausgepumpt. Der erhaltene Magensaft wurde auf Aussehen, Färbung, Geruch, Reaktion, dann chemisch zur Bestimmung der Säuren und der Fermenttätigkeit nach Mett untersucht. Außerdem wurde der Magensaft einer mikroskopischen Untersuchung unterworfen. Mit dem wiederholten Probefrühstück hofften wir den Charakter des Reizes und die Arbeit der Magenzelle genauer zu erforschen.

Die Ergebnisse von 250 Fällen werden wir nur an einem Beispiel aus jeder Gruppe erläutern, weil die übrigen Fälle damit übereinstimmen.

Fangen wir mit Gesunden mit normaler Ausscheidung an, um ein Einheitsmaß zum Vergleich zu haben.

Gesunde.		I. Probefrühstück	Gesamt-	II. Probefrühstück	Gesamt-
		freie HCl	acidität	freie HCl	acidität
Ausgepumpt					
nach	15'	13 (0,047 ‰)	23	15 (0,054 ‰)	29
	30'	27 (0,098 ‰)	39	30 (0,109 ‰)	47
	45'	45 (0,164 ‰)	61	49 (0,178 ‰)	62
	60'	37 (0,135 ‰)	51	40 (0,146 ‰)	51
		122	174	134	189

Wenn wir die Fälle dieser Gruppe vergleichen, so sehen wir, daß die Magenzelle am stärksten nach dem zweiten Probefrühstück arbeitet. Es entspricht das den experimentellen Ergebnissen Lobassow's bei wiederholter Fleischfütterung. Auch am Menschen

überwog die zweite Ausscheidung des Magensaftes nicht nennenswert die erste, die ihren Höhepunkt während der zweiten Stunde erreicht. Das abgesonderte Pepsin genügt bei normalem Gehalt an HCl, zur vollen Verdauung des Eiweißes. Schon hier sei betont, daß das Verschwinden von HCl nicht parallel mit dem Verschwinden des Pepsins läuft.

Gehen wir jetzt zu den pathologischen Fällen über.

**A. Labiler Zustand der Magenzellen (Asthenie).**

Das Funktionieren der Magenzellen bei der Gelbsucht:

Im Moment der Gelbsucht.

	I. Probefrühstück freie HCl	Gesamt- acidität	II. Probefrühstück freie HCl	Gesamt- acidität
Ausgepumpt				
nach 15'	8 (0,029 ‰)	11	6 (0,021 ‰)	15
30'	24 (0,087 ‰)	35	19 (0,069 ‰)	30
45'	23 (0,083 ‰)	35	18 (0,065 ‰)	26
60'	20 (0,073 ‰)	33	13 (0,047 ‰)	19
	75	114	56	90

Schwache Folgen der Gelbsucht.

	I. Probefrühstück freie HCl	Gesamt- acidität	II. Probefrühstück freie HCl	Gesamt- acidität
Ausgepumpt				
nach 15'	10 (0,036 ‰)	22	14 (0,054 ‰)	23
30'	56 (0,204 ‰)	64	54 (0,197 ‰)	68
45'	64 (0,233 ‰)	76	64 (0,233 ‰)	80
60'	58 (0,211 ‰)	76	48 (0,175 ‰)	65
	188	238	180	236

Die Gelbsucht verschwand.

	I. Probefrühstück freie HCl	Gesamt- acidität	II. Probefrühstück freie HCl	Gesamt- acidität
Ausgepumpt				
nach 15'	3 (0,01 ‰)	11	11 (0,04 ‰)	20
30'	10 (0,036 ‰)	22	54 (0,197 ‰)	69
45'	40 (0,146 ‰)	52	65 (0,237 ‰)	78
60'	40 (0,146 ‰)	54	61 (0,222 ‰)	70
	93	139	191	237

Beim Durchsehen der Tabellen, von Gelbsuchtskranken beobachten wir einen entgegengesetzten Zustand — eine Asthenie. Zunächst tritt eine etwas verstärkte Reaktion auf, aber bald zeigt sich eine rasche Ermüdung und in der darauffolgenden Stunde wird nur die halbe Arbeit geleistet. Schon Prof. S. S. Simnitzky hat in seiner Dissertation die starke Veränderung der Magen-

sekretion bei Gallenretention besonders die Ermüdbarkeit betont. Es handelt sich nicht um eine kompensatorisch wirkende Veränderung der Sekretion, sondern um eine Schädigung der Zellen durch die retinierte Galle (Dissert. S. S. Simnitzky 1901). Freie HCl und Gesamtacidität sind vermindert. Aber bevor die Magenzellen nach dem Verschwinden der Gelbsucht zum normalen Zustande zurückkehren, machen sie zuerst ein Stadium eines trägen oder inerten Zustandes durch, wenn sie nach dem zweiten Frühstück ausgiebige Arbeit leisten sollten. Allmählich verschwindet mit der Gelbsucht der asthenische Zustand und tritt ein gewisses Gleichgewicht in der Sekretion ein. Unsere Befunde stimmen mit denen von Prof. Simnitzky völlig überein.

Ich wende mich zu anderen Erkrankungen mit asthenischem Zustande der Magenzellen.

#### Funktion bei Kranken mit Ulcus des Magens.

		I. Probefrühstück freie HCl	Gesamt- acidität	II. Probefrühstück freie HCl	Gesamt- acidität
Ausgepumpt					
nach	15'	65 (0,237 ‰)	84	57 (0,208 ‰)	68
	30'	57 (0,208 ‰)	72	53 (0,193 ‰)	76
	45'	73 (0,266 ‰)	87	55 (0,2 ‰)	65
	60'	78 (0,284 ‰)	92	68 (0,248 ‰)	88
		273	335	233	297

#### Funktion bei Neurosen des Magens.

		I. Probefrühstück freie HCl	Gesamt- acidität	II. Probefrühstück freie HCl	Gesamt- acidität
Ausgepumpt					
nach	15'	32 (0,116 ‰)	64	20 (0,073 ‰)	44
	30'	88 (0,321 ‰)	112	56 (0,204 ‰)	80
	45'	112 (0,409 ‰)	124	64 (0,233 ‰)	84
	60'	100 (0,365 ‰)	116	100 (0,365 ‰)	116
		324	416	420	324

#### Funktion bei Nierenkranken mit Ödemen.

		I. Probefrühstück freie HCl	Gesamt- acidität	II. Probefrühstück freie HCl	Gesamt- acidität
Ausgepumpt					
nach	15'	0	10	6 (0,021 ‰)	18
	30'	16 (0,058 ‰)	22	8 (0,029 ‰)	22
	45'	35 (0,127 ‰)	44	24 (0,087 ‰)	32
	60'	34 (0,124 ‰)	43	22 (0,08 ‰)	35
		85	119	60	107

In diesen 3 Gruppen überwiegt die Wirkung des ersten Probe-



frühstücks deutlich die des zweiten, was für den labilen Zustand der Drüsenzellen spricht. Die Verdauungskraft des Magensaftes bleibt normal, ausgenommen die Nierenkrankheiten, bei denen sie vermindert ist.

Wir kommen zu einem Beispiel des entgegengesetzten Zustandes der Magenarbeit.

**B. Inerter Zustand.**

**Funktion bei Entzündung der Magenschleimhaut.**

	I. Probefrühstück freie HCl	Gesamt- acidität	II. Probefrühstück freie HCl	Gesamt- acidität
<b>Ausgepumpt</b>				
nach 15'	6 (0,021 ‰)	16	12 (0,043 ‰)	24
30'	30 (0,109 ‰)	50	40 (0,146 ‰)	62
45'	35 (0,127 ‰)	60	52 (0,189 ‰)	70
60'	40 (9,146 ‰)	62	58 (0,211 ‰)	75
	111	188	162	231

Die zweite Abteilung überwiegt deutlich die erste. Ein solcher inerter Zustand wird im Beginn der Krankheit beobachtet. Nach und nach kann sich völliger Torpor, der fortschreitenden funktionellen und anatomischen Veränderung der Zellen entsprechend, entwickeln. Als Beispiel eines Torpors kann die Funktion der Magendrüsen bei Hungerödem und bei kardialem Ödem dienen.

**C. Torpider Zustand.**

**Funktion bei Hungerödem.**

	I. Probefrühstück freie HCl	Gesamt- acidität	II. Probefrühstück freie HCl	Gesamt- acidität
<b>Ausgepumpt</b>				
nach 15'	0	3	0	3
30'	0	4	schwache Folgen	5
45'	schwache Folgen	4	0	2
60'	"	4	0	4
		15		14

**Funktion bei ödematösen Herzkranken.**

	I. Probefrühstück freie HCl	Gesamt- acidität	II. Probefrühstück freie HCl	Gesamt- acidität
<b>Ausgepumpt</b>				
nach 15'	0	12	0	16
30'	0	12	0	12
45'	0	8	0	8
60'	0	4	0	4
		36		40

Mit dem Verschwinden der Ödeme kehrt die Arbeit der Drüsen allmählich wieder zur Norm zurück. Die Verdauungsarbeit in beiden Gruppen ist wohlerhalten.

Als Beispiel des anatomischen Torpors kann die Funktion bei Magenkrebs dienen. Infolge ihrer Atrophie reagieren die Magendrüsen weder auf das erste, noch auf das zweite Probefrühstück. Die Verdauungskraft ist auch vermindert.

Wenn wir die Funktion der Magendrüsen nach der Methode von Prof. S. S. Simnitzky mit dem zweimaligen Probefrühstück von 200 cm<sup>3</sup> Fleischbrühe untersuchen, so kommen wir zu einer vollen Bestätigung der Anschauung von Prof. I. P. Pawlow, daß es zwei typische entgegengesetzte funktionelle Zustände der Magendrüsenzellen nicht nur bei Magenkrankheiten, sondern auch bei anderen Erkrankungen gibt. Kraft des Gesetzes der gegenseitigen Abhängigkeit aller Teile des lebenden Organismus kann die Erkrankung eines jeden von ihnen z. B. ein Herzfehler eine größere oder eine kleinere Anzahl von Störungen auch in anderen Teilen des Organismus hervorrufen. Zur Diagnose begnügte sich die Klinik früher größtenteils mit der Bestimmung des Säuregehalts und der Verdauungskraft des Magensaftes. Jedoch die späteren Forschungen von Prof. I. P. Pawlow (Arbeiten von Sawriew, Kasansky und besonders von Prof. S. S. Simnitzky, deckten verschiedene Verlaufe der Magensekretion auf: 1. einen trägen, inerten und 2. einen labilen Zustand. Zwischen beiden bestehen natürlich Übergänge. Deshalb ist die Methode des wiederholten Probefrühstücks nach Prof. S. S. Simnitzky unumgänglich für die Untersuchung der Funktion der Magendrüsen. Das zweite Probefrühstück wird ein Kriterium zur Bestimmung des Charakters der Arbeit der Magendrüsen. Die lebendige Vorstellung vom Verlauf der Magensekretion wird auch der Therapie Nutzen bringen. Der labile Zustand fordert Schonung und der inerte Zustand Anregung der Funktion.

## Klinische Untersuchungen über das Scillaproblem.

Von

Dr. K. Fahrenkamp, Stuttgart.

Wir haben in den letzten 2 Jahren versucht, einen Einblick zu gewinnen, welche Stellung und Bedeutung der Scilla unter den herzwirksamen Glykosiden nach pharmakologisch-klinischen Gesichtspunkten zukommt.

Auf den wichtigen Gesichtspunkt, bei der Anwendung der Digitaliskörper nicht nach empirischen, sondern nach pharmakologisch-klinischen Grundsätzen vorzugehen, haben Doll und A. Fraenkel (1923) erneut hingewiesen. Sie haben den gut beobachteten, quantitativen Digitalisversuch in Form der intravenösen Strophanthintherapie vor allem auch in seiner Bedeutung für eine prognostische Beurteilung der chronischen Herzinsuffizienz hervorgehoben.

Doll und Fraenkel trennen bei organisch Herzkranken eine digitalisrefraktäre Phase scharf von einer digitalisreaktiven. Diese erste Phase bezeichnen sie als „Debilitas cordis“, in der sie die Anwendung der Digitalis nicht für indiziert halten; die zweite Phase ist die der eigentlichen Herzinsuffizienz: der *Insufficiencia cordis vera*.

Unser großes klinisches Beobachtungsmaterial von annähernd 100 Kranken werden wir im folgenden nicht nach den Grundkrankheiten betrachten, sondern wir stellen zweckmäßig die Debilitas cordis der *Insufficiencia cordis vera* gegenüber und unterscheiden bei der letzten jenen Typus 1, 2 und 3 nach Fraenkel, also jene verschiedenen Grade der Herzschwäche, die einem mehr oder weniger chronischen Digitalisgebrauch erforderlich machen.

Bei der Prüfung des Meerzwiebelpräparates haben wir auf der einen Seite eine große Reihe organisch Herzkranker behandelt, bei denen noch keine pathologische Blutverteilung, sondern nur eine

Debilitas cordis mit verminderter Leistungsfähigkeit großen körperlichen Anstrengungen gegenüber usw. vorlag. Hier aber soll die Abnahme der Leistungsfähigkeit des Herzens an sich nach Doll und Fraenkel noch keine Indikation zur Anwendung der Digitalis abgeben. Und doch ist es außer Zweifel, daß es auch bei derartigen Kranken häufig gelingt, mit einem Digitalispräparat die Leistungsfähigkeit und das subjektive Insufficienzgefühl zu heben. Auf der anderen Seite teilen wir das Ergebnis unserer klinischen Beobachtungen an Kranken mit, welche mehr oder weniger stark ausgeprägt greifbare Insufficienzerscheinungen zeigten. Hier waren uns dann besonders wertvoll Beobachtungen bei Kranken, bei denen uns die Wirkung der Digitalis bzw. des Strophanthins schon bekannt war.

Dieser Untersuchung liegt vor allem der Gedanke zugrunde, möglichst objektiv an einer großen Zahl organisch Herzkranker einige aus der eigenartigen pharmakologischen Stellung der Scilla hervorgehende Gesichtspunkte klinisch am herzkranken Menschen zu verfolgen und vor allem die Indikationsstellung und die Indikationsbreite der Scilla unter den Digitaliskörpern kennen zu lernen.

In der Literatur finden wir von der begeisterten Stellung Mendel's zur Scillatherapie bis zur Ablehnung dieses Mittels als eines für die Herztherapie überflüssigen Medikamentes alle Übergänge. Und doch ist es außer Zweifel, daß kritische und gute Beobachter einwandfreie Scillaterfolge gesehen haben. Aber abgesehen von dem anerkannten oder fraglichen Wert der Scilla für die Therapie beansprucht das Scillaproblem deshalb unser Interesse, weil die pharmakologische Stellung der Scilla unter den herzwirksamen Glykosiden zeigt, daß klinisch-pharmakologische Untersuchungen am kranken Menschen experimentell-pharmakologische Ergebnisse wesentlich ergänzen können. Dies zeigen unsere klinischen Erfahrungen, die wir an Hand großer tabellarischer Zusammenstellungen sammelten und die ich hier der Raumersparnis wegen nur in ihrem Gesamtergebnis niederlegen kann. Mit einem Hinweis auf die vorliegende pharmakologische Scillaliteratur (Straub, Okushima, E. Jenny, J. Markwalder, H. F. Grünwald) sei hervorgehoben, daß für unsere Untersuchungen am Krankenbett die Feststellung Straub's maßgebend war, daß man berechtigt ist, die von Stoll und Suter in chemisch reinem Zustand hergestellte Substanz „Scillaren“ an Stelle der ganzen Droge zu verwenden. Für diese Substanz hat Straub darauf hingewiesen, daß sie sich bei der Prüfung mit den üblichen Methoden am Froschherzen als typisches Glykosid der Digitalisgruppe darstellt. Infolge ihrer Wirksamkeit — 1 mg = 1200 F. D. — gehört diese Substanz zu den ersten der Digitalisgruppe schlechthin.

Die klinischen Erfahrungen vor allem Mendel's und anderer Untersucher decken sich mit den pharmakologischen Feststellungen, daß

man beim herzkranken Menschen Scilla lange Zeit geben muß, um eine dauernde Wirkung zu erzielen. Durch die schwache Kumulierfähigkeit kann die Wirkung so flüchtig sein, daß die erste Dosis bei Verabreichung der zweiten schon aus dem Herzen verschwunden ist. Hierin besteht ein grundsätzlicher Unterschied zu der Digitalis und dem Strophanthin. Aus der schwachen Kumulierfähigkeit der Scilla folgt, daß die therapeutische Dosis ihres wirksamen Prinzips im Vergleich zur Froschdosis relativ hoch sein muß. Straub räumt dem Scillaren teilweise im Gegensatz zu anderen pharmakologischen Untersuchern eine mehr selbständige Stellung unter den digitalisartigen Glykosiden ein.

Unsere eigenen Untersuchungen am Krankenbett bestätigen in mancher Hinsicht die Richtigkeit dieser pharmakologischen Bewertung. Bei der pharmakologisch eigenartigen Stellung des Scillarens haben wir uns, um bei seiner Verwendung am Krankenbett weiter zu kommen, zuerst einmal einen Einblick über die Verträglichkeit und die Dosierung des Scillarens verschafft.

Die Anwendungsformen, welche mir durch das freundliche Entgegenkommen von Prof. Stoll, Basel, auf meinen Wunsch zu dieser Untersuchung zur Verfügung standen, waren folgendermaßen dosiert: Tabletten zu 0,5 mg Reinsubstanz, Suppositorien zu 0,5 mg und zu 1,0 mg Reinsubstanz, Ampullen zur intravenösen Injektion zu 0,5 mg Reinsubstanz. Somit konnten wir vor allem bei der intravenösen Anwendung quantitativ feststellen, bis zu welcher Einzeldosis und Gesamtdosis man überhaupt beim herzkranken Menschen gehen kann, ohne daß eine unerwünschte Einwirkung auf das Herz oder den Allgemeinzustand — also Vergiftungserscheinungen schlechthin — ausgelöst werden.

Um frühzeitig bei der intravenösen Scillatherapie, wie bei der Digitalistherapie überhaupt, Einwirkungen auf das Herz festzustellen, kann man besonders die Einwirkung auf die gestörte Reizentstehung und Reizleitung zu Rate ziehen, wie dies besonders bei der Arythmia perpetua möglich ist, da wir hier vor und nach der intravenösen Injektion charakteristische Einwirkungen immer wieder elektrokardiographisch nachprüfen können. Störungen der Reizentstehung und Reizleitung im Sinne der Arythmia perpetua sind für solche Untersuchungen deshalb besonders geeignet, weil wir elektrokardiographisch unmittelbar nach der Injektion Veränderungen aufdecken können, die häufig wegen ihrer Flüchtigkeit der Beobachtung am Krankenbett entgehen. Außerdem zeigen ja gerade Herzkranken mit Arythmia perpetua sehr häufig in einem gewissen Stadium ihrer Erkrankung eine Frequenzfrühwirkung, die für die Arythmia perpetua geradezu charakteristisch ist. Ich habe hierüber 1916 ausführlich berichtet. Wir haben daher bei dem Versuch, die Grenzen der Dosis für Scillaren kennen zu lernen, nach den früher

gemachten und immer wieder bestätigten Erfahrungen bei der intravenösen Anwendung des Scillarens vor allem Herzkranken mit einer *Arythmia perpetua* ausgesucht.

Man könnte einwenden, daß bei der Steigerung der intravenösen Dosis an die Grenze der Toxizität auch einmal unerwünschte Erscheinungen von seiten des Herzens oder des Zentralnervensystems auftreten können, ohne daß bei gestörter Reizentstehung und Reizleitung im Sinne der *Arythmia perpetua* als erste Warnung eine unerwünschte Einwirkung auf die Rythmik elektrokardiographisch feststellbar gewesen wäre.

Wie in meinen früheren Beobachtungen hat sich auch bei dieser Prüfung die *Arythmia perpetua* als ein feiner Indikator erwiesen, so daß wir gefahrlos die für den herzkranken Menschen mögliche Einzel- und Gesamtdosis des Scillarens bei intravenöser Anwendung feststellen konnten.

Für die Dosierung und Verträglichkeit der Scilla bei peroraler Darreichung fanden wir bei den verschiedensten Arten von Herzkranken, daß dieses Mittel wochenlang ohne irgendeine Störung des Wohlbefindens auch in ganz großen Dosen bis zu 8 Tabletten, die Tablette zu 0,5 mg Reinsubstanz, am Tage gegeben werden kann.

In einer weiteren Untersuchungsreihe stellten wir die gute Verträglichkeit des Scillarens bei rectaler Anwendung fest. Eine Tagesdosis von 2mal 1,0 mg Reinsubstanz in Suppositorien wurde reaktionslos vertragen, ohne irgendeine Störung des Allgemeinbefindens oder unerwünschte Einwirkung auf den Kreislauf.

Endlich fanden wir an einer weiteren Zahl von Untersuchungen bei intravenöser Anwendung die für den herzkranken Menschen mögliche Dosis. Wir konnten uns einwandfrei davon überzeugen, daß Scillaren intravenös in einer Einzeldosis von 0,25 bis 0,5 mg =  $\frac{1}{2}$  bis 1 Ampulle ohne Beschwerden vertragen wird.

Bei einem Kranken sank bei einer sehr intensiven intravenösen Behandlung (Aorteninsuffizienz bei normalem Grundrythmus) die Pulsfrequenz von 115 auf 70 Schläge in der Minute ab.

Herzkranken mit *Arythmia perpetua* zeigten prinzipiell die gleiche Einwirkung, wie sie früher für intravenöse Digitalis- bzw. Strophanthintherapie geschildert wurde. Bei einigen Kranken wurde der Versuch gemacht, die intravenöse Einzeldosis weiter zu steigern. Wir beobachteten außer einem leichten flüchtigen Übelsein in Verbindung mit Appetitlosigkeit und vorübergehendem Schwindel keine stärkeren Allgemeinsym-

ptome auf diese großen Dosen (mehrere Tage bis zu 2 Amp. = 1 mg Reinsubstanz am Tage). Wir sahen bei dieser intensiven Behandlung z. B. bei vorher tachysystolischen Vorhöfen eine flüchtige Kammerbradycardie mit flimmernden Vorhöfen auftreten und bei einem jungen Mädchen mit Mitralstenose + Insufficienz + Aorteninsufficienz, das vor der Behandlung bei hoher P-Zacke einen normalen Erregungsablauf zeigte, unter intravenöser Scillarenbehandlung eine typische Arythmia perpetua mit Vorhofstachysystolie bei normalen Kammererregungen. 6 Tage nach Aussetzen der Behandlung — die Kranke hatte 4 Tage lang je 2 Amp. pro die erhalten — war der normale Erregungsablauf mit hoher P-Zacke wieder nachweisbar. Über eine gleichartige Beobachtung mit Digitalis konnte ich 1914 berichten.

Diese Kranke wird ja bei der Art ihres Klappenfehlers (Mitralstenose + Insufficienz!) mit größter Wahrscheinlichkeit im weiteren Verlauf ihrer Krankheit eines Tages eine Arythmia perpetua als Dauerzustand aufweisen und es nimmt so nicht wunder, daß wir bei einer derartig disponierten Kranken durch einen digitalisartigen Körper eine Arythmia perpetua vorübergehend auslösen können. Es mag daran erinnert werden, daß nach klinischen Beobachtungen die Digitalis durch ihre Einwirkung auf den erkrankten Vagus bei den verschiedenen Zustandsbildern der Arythmia perpetua eine ganz besondere Bedeutung hat (vgl. dieses Archiv 1916/17, Kongr. f. inn. Med. 1914). Ich möchte für diese theoretisch nicht unwichtigen Beobachtungen auf die dort niedergelegten Ausführungen hinweisen und auch die Stellung pharmakologischer Untersucher erwähnen (Meyer-Gottlieb 1920, S. 335, 336 ff.).

Faßt man das Ergebnis unserer Untersuchungen zusammen, so dürfte die für den herzkranken Menschen ohne Schaden verträgliche Einzeldosis bei intravenöser Darreichung bei 0,5 mg Reinsubstanz = 1 Amp. pro die liegen. Diese Dosis kann man auch gefahrlos 14 Tage und länger anwenden.

Nachdem wir für die Verträglichkeit und Dosierung eigene Erfahrungen gesammelt hätten, war die Einwirkung des Scillarens auf die Schlagfolge des Herzens von besonderem Interesse. Bei ungestörtem Grundrythmus sahen wir keine Veränderung der normalen Reizentstehung und Reizleitung. Als einzige nennenswerte Beeinflussung der Schlagfolge stellten wir hier bei sehr intensiver intravenöser Scillatherapie (14 Tage täglich 1 Amp.) ein Absinken der Pulsfrequenz von 115 auf 70 Schläge in der Minute fest ohne eine Veränderung der Überleitungszeit. Im übrigen sahen wir bei normalem Grund-

rythmus keine Veränderungen im Ekg. und auch keine nennenswerte Beeinflussung der Kammerfrequenz.

Was die Einwirkung des Scillarens auf die Reizentstehung und Reizleitung bei der Arythmia perpetua angeht, so unterscheidet sich diese grundsätzlich nicht von der Einwirkung der Digitalis und des Strophanthins, aber sie ist weit flüchtiger und harmloser, denn eine bruske Abnahme der Kammerfrequenz etwa auf 40 oder 30 Schläge in der Minute, wie man das häufig bei intravenöser Digitalis- oder Strophanthintherapie sieht, konnten wir nicht feststellen. Auch fällt mir bei der Durchsicht der zahlreichen elektrokardiographischen Kontrollen auf, daß nach intravenöser Scillareninjektion die Heterotopie in den Kammern nicht erwacht in Form von abnormen Kammererregungen, wie man dies doch bei intravenöser Strophanthintherapie so oft verfolgen kann.

Bei einigen Kranken mit extrasystolischer Arythmie sahen wir keine der an sich wechselnden elektrokardiographischen Befunde, die wir mit der intravenösen Scillatherapie in Zusammenhang hätten bringen können.

Unter unseren 100 Kranken konnten wir elektrokardiographisch bei 32 Kranken eine Arythmia perpetua, bei 8 eine extrasystolische Rythmusstörung feststellen; die übrigen hatten eine ungestörte Schlagfolge.

Andere Einwirkungen der Scilla auf Reizentstehung und Reizleitung als die hier erwähnten sahen wir nicht.

Was die therapeutischen Erfolge einer konsequenten Scillatherapie betrifft, so läßt sich mit Sicherheit auf Grund unserer tabellarischen Feststellungen sagen, daß es eine nicht unerhebliche Zahl von Herzkranken gibt, die man auf dem Boden der verschiedenartigsten Grunderkrankungen durch eine konsequente Scillarenbehandlung weitgehend bessern kann. Dabei sei hervorgehoben, daß es ganz besonders auffallend war, daß auch wir neben einer erheblichen objektiven Besserung fanden, daß sich die Kranken auch subjektiv besonders wohler fühlten.

Wir sehen besonders schöne Scillarenerfolge bei chronisch Herzkranken, bei denen auf der einen Seite eine chronische Myokarditis mit und ohne Hypertonie, mit und ohne Insuffizienzerscheinungen klinisch gefunden wird, auf der anderen Seite ein Klappenfehler im Vordergrund der klinischen Erscheinungen steht. Dabei fällt es auf, daß in solchen Fällen die Anwesenheit einer Aorteninsuffizienz den Scillaerfolg besonders groß erscheinen läßt.

Die Erfolge stellen wir somit fest einmal bei Kranken mit einer Debilitas cordis, das andere Mal bei Kranken mit mehr oder



weniger manifesten chronischen Insufficienzerscheinungen. Es ist schwer, eine Indikationsbreite auf Grund der klinischen Diagnose allein festzulegen. Wir haben den Eindruck gewonnen, daß nicht bestimmte Krankheiten, sondern diese einzelnen Kranken so besonders gut reagierten, denn wir sahen auch Kranke, die klinisch sehr ähnliche Krankheitsursachen zeigten, bei denen aber Scillaren versagte oder jedenfalls nicht wesentlich half. Hierdurch sei zum Ausdruck gebracht, daß m. E. die Indikationsstellung im einzelnen Krankheitsfall sich bei Scillaren zu individuell gestaltet, als daß jetzt schon eine schematische Übersicht in dieser Beziehung möglich erscheint.

Der Arzt, dem die Versorgung von Herzkranken und ganz besonders von Schwerherzkranken über lange Zeit obliegt, wird besonders häufig genötigt sein, aus theoretischen und praktischen Gründen bei seinen Kranken digitalisfreie Zeiten einzuschalten. Andererseits wird es sein Bestreben sein, nach Möglichkeit die Digitalis einzusparen, um sie in Zeiten erneuter Insufficienz möglichst wirksam anwenden zu können. Er wird dankbar jedes Mittel verwenden, welches ihn in die Lage versetzt, den einmal erreichten optimalen Digitaliseffekt d. h. den optimalen Grad der Kompensation über möglichst lange Zeit festzuhalten. Dieses Einsparen der Digitalis hat sich mir besonders wertvoll erwiesen bei der großen Zahl der Herzkranken mit *Arythmia perpetua*. Ich habe diese Erwägungen an anderer Stelle (1916) und auch erneut bei der Frage der chronischen Kampferbehandlung (1923) näher ausgeführt. Unter diesen Gesichtspunkten war es mir von Interesse, die Dauerbehandlung des sufficienten, vorher insufficienten Herzens mit Scillaren durchzuführen. Allein schon aus technischen Gründen wegen der Flüchtigkeit der Wirkung — man müßte täglich intravenös injizieren — wandten wir hier nur die perorale und rectale Therapie an, sofern es sich um eine wochen- oder monatelange Scillarenbehandlung handelte.

An Beobachtungen, die in dieser Richtung angestellt wurden, konnten wir uns davon überzeugen, daß auch Kranke mit greifbaren Insufficienzerscheinungen, nachdem einmal ein optimaler Digitaliseffekt erzielt war, mühelos kompensiert erhalten werden können und sich bei einer chronischen Scillarenbehandlung in einem für ihre Verhältnisse gutem Zustande ihrer Leistungsfähigkeit befanden.

Gerade bei derartigen Kranken kann man das Scillaren leicht an die Stelle der Digitalis treten lassen; man läuft bei diesem Vorgehen

vor allem nicht die Gefahr der Überdosierung durch den Kranken selbst, wenn dieser, wie dies so häufig in der Praxis geschieht, sich im Besitz eines Herzmittels für längere Zeit der Kontrolle seines Arztes entzieht. Die beruflichen und sonstigen Anforderungen des täglichen Lebens vereiteln sehr häufig die an sich notwendige Überwachung des Kranken bei einer chronischen Digitaliskur. Man sieht seine Kranken sehr häufig erst wieder, wenn sie zu viel oder zu wenig Digitalis genommen haben.

Wenn man derartigen Kranken gefahrlos über Wochen und Monate lang auch ohne ständige Kontrolle ein wirksames Herzmittel wie das Scillaren an die Hand geben kann, so scheint mir dies ein wesentlicher Fortschritt in der chronischen Digitalistherapie zu sein.

Weiter stellten wir fest, daß es auch bei schwerer insuffizienten Herzkranken auf dem Boden der verschiedensten Grunderkrankungen (Typus 1 und 2) ebenfalls noch gelingt, kürzere und längere digitalisfreie Zeiten einzuschalten und an Stelle der Digitalis Scilla zu geben und dabei die erreichte Kompensation zu erhalten. Diese Kranken benötigen aber im ganzen in immer kürzer werdenden Zeitabständen mehr oder weniger kontinuierlich Strophanthin oder Digitalis.

Bei Kranken, welche dem Typus 3 nach Fraenkel zuzurechnen sind, kommt nach unseren Beobachtungen eine Scillarenbehandlung nicht in Frage. Wir konnten uns im Gegensatz zu anderen Beobachtern in solchen Fällen von einer Besserung durch Scillaren nicht überzeugen.

Daß es schwer Herzkranken gibt, bei den nach Versagen aller Digitalispräparate Scilla noch vorübergehend — vor allem auf die Diurese — wirkt, wird in der klinischen Literatur verschiedentlich erwähnt. Ich konnte ähnliche Beobachtungen nicht machen. Der Wert der Scillatherapie bei der akuten Herzinsuffizienz konnte aus Mangel an geeigneten Kranken nicht untersucht werden.

Was weiterhin die Verträglichkeit des Scillarens in Kombination mit Digitalis betrifft, so sahen wir, daß die gleichzeitige Verabfolgung dieser beiden Glykoside nicht nur reaktionslos vertragen wird, sondern daß wir auch klinisch einen ausgezeichneten therapeutischen Erfolg durch die Kombination dieser Mittel in manchen Fällen erzielen können.

Damit dürfte die Ansicht Mendel's widerlegt sein, der die gleichzeitige Verabfolgung von Digitalis und Scilla für falsch hält.

Andererseits konnten wir die Ansicht Cahn's bestätigen, der in der Kombination von Scillaren und Diuretin besonders günstige Wirkungen sah. Für das Verhältnis der Digitalis und Scilla sind

wir somit zu der Auffassung gelangt, daß eine Kombination dieser beiden Mittel nicht nur gut vertragen wird, sondern daß der erwünschte „Digitaliseffekt“ schneller und prompter eintritt.

Ferner sahen wir in mehr als 40 Einzelbeobachtungen, daß man eine Scillabehandlung unmittelbar an eine Digitalisbehandlung anschließen kann als Dauerbehandlung, daß man ferner auch bei intravenöser Anwendung des Scillarens selbst beim Auftreten leichter unerwünschter Allgemeinerscheinungen etwa bei zu großen Einzeldosen (z. B. 2 Amp. zu je 0,5 mg pro die) sofort am nächsten Tage peroral oder rectal ohne jede schädliche Nebenwirkung das Mittel weitergeben kann. Das beweist, daß die Kumulationsgefahr dieses Mittels beim Menschen in Übereinstimmung mit dem Tierversuch außerordentlich gering ist.

Endlich beschäftigten wir uns mit der fraglichen Kontraindikation für die Scillaanwendung.

In der Literatur wird für manche Grunderkrankungen die Scilla mehr oder weniger abgelehnt, beispielsweise für Kranke mit Coronarsklerose und mit Hypertonie.

Wir sahen aber, daß selbst bei intravenöser Anwendung bei Kranken dieser Gruppe eine einwandfreie Besserung der Beschwerden erzielt werden konnte.

Der Vollständigkeit halber führen wir an, daß bei einem 8jährigen Kinde mit kongenitaler Pulmonalstenose Scillaren versagte, in gleicher Weise wie bei einem 20jährigen Mädchen mit dem Befund einer reinen Mitralklappenstenose und den typischen subjektiven Stenosebeschwerden. Hier erzielte weder Scilla noch Verodigen irgendeinen Erfolg. Auch bei großen Dosen blieb die Pulsfrequenz immer hoch bei normalem Grundrhythmus (hohe P-Zacke, Frequenz meist um 124 in der Minute).

Ohne des näheren auf die vorliegende Scillaliteratur hier eingehen zu können, sei nur hervorgehoben, daß wir für die Frage der Dosierung zu anderen Ergebnissen kamen, als beispielsweise Massini und Sacki, indem wir die perorale Darreichung bis zu 2,0 mg = 8 Tabl., die rectale bis zu 1 mg und die intravenöse bis zu 0,5–0,75 mg steigern konnten, ohne dabei den Rahmen der therapeutischen Einzeldosis zu überschreiten. Dabei war es besonders wichtig, durch intravenöse Darreichung die Grenzwerte für die therapeutische Einzeldosis zu ermitteln.

Mit einem Hinweis auf die klinische Literatur sprechen auch unsere Beobachtungen für die klinische Erfahrung, daß Kranke mit nichthypertonischer Myokarderkrankung vielfach besonders gut durch Scilla beeinflusst werden können, wie Kranke mit Klappenfehlern vor allem, wenn ein Aortenvitium vorliegt oder gleichzeitig neben einem Mitralfehler vorhanden ist.

Eine schematische Festlegung für die Indikationsstellung der Scilla in der Klinik scheint mir zurzeit noch verfrüht. Ich kann nicht der Ansicht Cahn's beipflichten, Scillaren stehe in der Mitte zwischen Strophanthin und Digitalis und ein qualitativer Unterschied zwischen der Digitalis und der Scilla bestehe nicht. Die klinischen Erfahrungen weisen auf eine qualitativ verschiedene Wirkungsweise dieses Herzglykosids. Daraus ergibt sich für den Untersucher neben dem „Digitalis“ ein „Scillaproblem“.

Die Mendel'sche Auffassung von der elektiv-diastolischen Wirkung läßt sich am Krankenbett kaum erweisen. Hierin stimme ich Massini vollkommen zu, daß wir häufig mit Sicherheit in der Lage sind, mit der Scillarentherapie viel eher an unseren Kranken eine subjektive Besserung feststellen zu können, als daß wir imstande wären, im Ablauf der Blutdruckkurve, im Ekg. oder sonst einer graphischen Methode, die für den Arzt und den Patienten augenfällige Besserung einwandfrei zu belegen.

Ehe wir weiter Theorien und Hypothesen für das Scillaproblem erörtern können, scheinen mir eingehende klinische Beobachtungen an einer möglichst großen Zahl von Herzkranken nach klinisch-pharmakologischen Gesichtspunkten unerläßlich. Nach den in der Literatur niedergelegten Erfahrungen (Boden-Neukirch, Sacki, v. Kapff, Massini, Mendel, Jungmann, Cahn u. a. m.) und unseren eigenen Beobachtungen kann man an der pharmakologischen und klinischen Bedeutung des Scillaproblems nicht zweifeln.

Ich persönlich möchte annehmen, daß die Bedeutung und Stellung der Scilla unter den Digitaliskörpern bei großen Ähnlichkeiten zur Digitalis und Strophanthin doch eine weit selbständigere ist, als wir dies im Augenblick übersehen können.

Wir haben im Vorstehenden ausgeführt, daß bei schweren chronischen Insuffizienzerscheinungen Scillaren versagte, daß wir dagegen vorwiegend bei dem Typus 1 und 2 nach Fraenkel ganz eindeutige Scillaerfolge erzielten.

Eine ganz besondere Indikation für die Darreichung des Scillarens scheint mir vor allem bei jenen Kranken vorzuliegen, bei denen man nach dem Vorgange Kußmaul's, Naunyn's und Groedel's (1899) einen kontinuierlichen chronischen Digitalisgebrauch durchzuführen pflegt. Hier kann man ohne Zweifel mit Scillaren nicht nur den Digitaliseffekt ohne Kumulationsgefahr festhalten, sondern auch in wertvollster Weise Digitalis einsparen.

Endlich geraten wir doch in einen Gegensatz zu der Ansicht Doll und Fraenkel's, daß an sich die Abnahme der Leistungs-

fähigkeit des Herzens noch keine Indikation zur Anwendung von „Digitalis“ bedeutet, wobei diese Autoren „Digitalis“ synonym mit „Strophanthin“ gebrauchen. Gerade das ventil- und muskelgeschädigte Herz, welches schwächere und stärkere Anstrengungen schon nicht mehr leisten kann, zeigte uns ganz besonders deutliche Scillal-erfolge — also in der digitalisrefraktären Phase. Das möge wieder zeigen, daß dem Scillaren trotz seiner großen Ähnlichkeit mit Digitalis vielleicht eine weit selbständigere Stellung in der Herztherapie später einmal zufallen wird, als man das jetzt sagen kann.

Die Indikationsbreite für die Scillatherapie erscheint sehr groß. Die Indikationsstellung im einzelnen Fall im Augenblick weit schwieriger als für die übrigen Herzglykoside.

Macht man keine vergeblichen Versuche, schwer dekompensierte Herzranke mit Scillaren behandeln zu wollen, und hierbei für die Kranken wertvolle Zeit zu verlieren, so erscheint in allen übrigen Fällen ein Versuch mit Scillaren wertvoll, weil wir dann auf der einen Seite sicher nichts schaden, auf der anderen Seite häufig Erfolge erzielen, wo wir sie nicht erwarteten. Nur so können möglichst große klinische Erfahrungen über ein herzwirksames Glykosid gesammelt werden, das pharmakologisch und klinisch unser größtes Interesse beanspruchen muß.

### Literatur.

J. Markwalder, Schweizer med. Wochenschr. 1922, S. 560. Verhandlungen der Schweiz. Naturforsch. Ges. 1921, S. 163. — E. Jenny, Schweizer med. Wochenschr. 1922, S. 562. Verhandl. d. Schweiz. Naturforsch. Ges. 1921, S. 163. — J. Markwalder, Klin. Wochenschr. 1922, S. 212. — W. Straub, Deutsche med. Wochenschr. S. 791. Arch. de Cardiologia y Hematologia Vol. III, Nr. 12, S. 478—486, 1922. — H. F. Grünwald, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1923, Bd. 97, S. 156. — K. Okushima, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 95, S. 258. — R. Massini, Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 26, S. 645. — Boden-Neukirch, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1923, Bd. 142, S. 173. — Mendel, Ther. d. Gegenw. H. 1—4, 1918 u. Berliner klin. Wochenschr. 1921, S. 47. — W. v. Kapff, Deutsche med. Wochenschr. 1923, S. 9—10. — F. Sacki, Deutsche med. Wochenschr. 1924, Nr. 2, S. 49. — F. Kauffmann, Münchener med. Wochenschr. 1923, Nr. 17, S. 521. — E. Edens, Med. Klin. 1923, S. 659 u. Klin. Wochenschr. 1922, S. 379. — H. H. Meyer u. P. Freund, Deutsche med. Wochenschr. 1922, S. 1243. — Jungmann, Klin. Wochenschr. 1922, S. 444. — Ebenda F. Kraus. — Cahn, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 36, S. 1719. — H. Guggenheimer, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1897. — Engelen, Deutsche med. Wochenschr. 49, 1923, S. 854. Ders., Fortschr. d. Med. 1923, 7 (beide Arbeiten über „Scillardin“). — Holste, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 18, 1923, S. 582.

Ferner verweise ich auf die klinischen Arbeiten von:

A. Fraenkel u. H. Doll, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 143, S. 66—86. — K. Fahrenkamp, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 117, S. 1—12. Ebenda Bd. 124, S. 88ff. Ebenda Bd. 120, 1916, S. 1—78. Ders., Med. Klin. 1922, Nr. 31. Ders., Kongreßber. Wiesbaden 1914, S. 379—386.

## Kleinere Mitteilungen.

Vom 17.—19. September d. J. (Genaueres wird bei der endgültigen Veröffentlichung des Programms noch bekanntgegeben) wird der

### 6. Deutsche Jugendgerichtstag und die

3. Tagung über Psychopathenfürsorge  
in Heidelberg stattfinden.

In Aussicht genommen sind folgende Themen:

#### I. Jugendgerichtstag:

Praktische Erfahrungen mit dem Deutschen Jugendgerichtsgesetz.

Die Behandlung der nicht vom Jugendgerichtsgesetz erfaßten Minderjährigen.

Zeugenaussagen von Kindern und Jugendlichen.

#### II. Tagung über Psychopathenfürsorge:

Die Verwahrlosung vom Standpunkt des Psychiaters.

Die Unerziehbaren vom Standpunkt des Psychiaters.

Die Verwahrlosung vom Standpunkt des Pädagogen.

Erziehungsarbeit an verwahrlosten männlichen Jugendlichen.

Erziehungsarbeit an verwahrlosten weiblichen Jugendlichen.

Die Bewahrung der Unerziehbaren.

Öffentliche Abendversammlung Freitag, 19. Sept.

Anfragen und Anmeldungen zur Tagung (ganze Tagung: 5 M., Tageskarte: 2 M.) sind zu richten an Ruth von der Leyen, Berlin W 15, Bayerische Straße 9. Nähere Angaben folgen im nächsten Heft dieser Zeitschrift.

Deutsche Vereinigung für Jugendgerichte und Jugendgerichtshilfen:	Deutscher Verein zur Fürsorge für jugendliche Psychopathen:
---	---

Der Vorsitzende:

Der Vorsitzende:

gez. Dir. Dr. Hertz-Hamburg.	Dr. Siegmund Schultze-Berlin.
------------------------------	-------------------------------

---

**Tagung für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.**

Die vierte Tagung für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten findet in Berlin, Kaiserin Friedrich-Haus, Luisenplatz 2—4 unter dem Vorsitz von Geh.-R. Dr. Rosenfeld-Breslau statt. Beginn Donnerstag, den 23. Oktober, vormittags 9 Uhr. In Aussicht genommen ist folgendes Programm:

- 23. Oktober: Carcinomdiagnose auf dem Gebiet des Magendarmtraktes (v. Wassermann, F. Blumenthal). Protein-körpertherapie (R. Schmidt).
- 24. Oktober: Pankreaserkrankungen (Reff. Seelen, Katsch, Guleke). Zentrale Regulation des Stoffwechsels (Th. Brugsch).
- 25. Oktober: Nachkrankheiten nach Magenoperationen (Reff. Zweig, v. Haberer).

Anfragen erbeten an den Unterzeichneten.

I. A.

E. Fuld, Berlin W 15, Uhlandstr. 157.

**Berichtigung.**

Im 144. Band Heft 6 dieses Archivs muß es in der Arbeit Aufrecht auf Seite 373, Zeile 5 nicht Nierenform, sondern „Riesenform“ heißen.

Berichtigung zur Arbeit Klein: „Zur Frage der Nierenfunktion“ Bd. 144 dieses Archivs:

In der Arbeit „Zur Frage der Nierenfunktion“ usw. Bd. 144 S. 207 sind folgende Fehler, welche bei der Kürzung des Manuskriptes unterlaufen sind und daher bei der Korrektur nicht richtiggestellt wurden, zu berichtigen:

Auf S. 212, Z. 22 v. o.: statt unter 21 Fällen heißt es richtig unter 22 Fällen  
 „ „ 217 „ 18 „ „ „ „ von 24 „ „ „ von 22  
 dementsprechend in der Tabelle II auf Seite 209, Spalte „Retinitis albuminurica“, rechte Halbspalte, untere Reihe: statt 21 heißt es richtig 20.

## Besprechungen.

### 1.

G. Klemperer, *Klinische Diagnostik*. 23. Aufl., Hirschwald, 1923.

Das kleine, aus der Leyden'schen Klinik hervorgegangene Büchlein, hat in 32 Jahren 23 Auflagen erlebt, da es in übersichtlicher, leicht faßlicher und verwertbarer Form das Wissenswerte über die Diagnostik der inneren Medizin enthält. Vorausgeschickt ist ein sehr hübsches Kapitel über den Gang der diagnostischen Untersuchung.

(R. Siebeck, Heidelberg.)

### 2.

Dr. Robert Tigerstedt-Helsingfors (Finnland), *Die Physiologie des Kreislaufes*. 2. stark vermehrte und verbesserte Auflage. 4 Bände. Vereinigung wissenschaftlicher Verleger, Berlin und Leipzig. 1921—1923.

Von vielen sehnsüchtig erwartet ist, 27 Jahre nach dem erstmaligen Erscheinen, die Neuauflage dieses großartigen Werkes erschienen. Der riesige Stoff ist in 6 Büchern angeordnet, die sich auf 4 Bände von je 300—500 Seiten verteilen. Zur Besprechung liegen mir augenblicklich der 1. und 2. (erschienen 1921) und der 3. Band (erschienen 1922) vor. Sämtliche in vorzüglicher Druckausstattung, mit reichlichen Abbildungen im Text und ausführlichen, jeweils am Fuße der betreffenden Seite untergebrachten Literaturhinweisen. Diese Anordnung ist für ein so umfangreiches Werk entschieden als die angenehmste zu bezeichnen. Schon die Summe dieser Angaben kennzeichnet die ungeheure Arbeit, die in dem Werke steckt. Noch mehr aber die meisterhafte Art, wie die Literatur verwertet ist, wenn der Verfasser nicht, wie an vielen Stellen, aus dem Schatze eigener Arbeit und Erkenntnis schöpft.

Der deutsche Leser wird mit Genugtuung feststellen, daß deutsche Forschung auf dem ganzen behandelten Gebiete eingehend berücksichtigt ist. Und, daß der 1. Band der Universität Leipzig zum hundertsten Geburtstag Ludwig's gewidmet ist. Aber er wird es ebenso dankbar begrüßen, daß der Verfasser in dem für uns fremdsprachlichen Schrifttum ebenso zu Hause ist. Ein besonders schöner Zug der ganzen



Darstellung ist, daß der Geschichte angehörende bleibende Verdienste besonders ausführlich gewürdigt sind. So ist Galen's und besonders Harvey's Lehren gleich auf den ersten Seiten breiter Raum gewidmet. Bescheidenheit und Hochachtung gegenüber den Großen in der Forschung kennzeichnet auch sonst die Darstellung. Das eigene Urteil des Verfassers tritt in der Schilderung noch strittiger Fragen oft allzusehr zurück und muß oft zwischen den Zeilen gesucht werden. Es würde der Sachlichkeit der Darstellung, die ein hervorstechender Zug des ganzen Werkes ist, meines Erachtens keinen Abbruch tun, wenn der Verf. am Schluß wichtiger Abschnitte die wesentlichen Ergebnisse kurz zusammenfaßt und die nach seiner Meinung aussichtsreichste Lösung mehr hervorhebt. Die Kritik oft genug entgegengesetzter Ergebnisse fehlt gewiß nicht, ist aber beinahe zu sachlich und zu milde. Trotz dieses Einwandes sei die Sachlichkeit der Berichterstattung und die Klarheit im Aufbau der einzelnen Probleme besonders rühmend hervorgehoben.

Die Darstellung in den einzelnen Abschnitten steigt im allgemeinen von den Ergebnissen bei wirbellosen über die bei Kaltblütern zu denen bei den Warmblütern, einschließlich des Menschen, auf, berücksichtigt also eingehend die vergleichende Physiologie und ist dadurch außerordentlich erschöpfend. Für den forschenden Kliniker ist es von besonderem Werte, daß die beim Menschen gewonnenen Ergebnisse eingehende Würdigung finden und in die Entwicklung der Probleme ausführlich, oft richtunggebend hineingearbeitet sind. Um nur ein Beispiel zu geben, sei die Einteilung des 25. Kapitels (4. Buch, 2. Band), das die Zahl der Herzschläge behandelt, kurz erwähnt: allgemeines; der Einfluß äußerer Faktoren auf die Pulsfrequenz (Temperatur, Essen, atmosphärische Einflüsse); Einfluß des Blutdruckes; — von Vorstellungen und Gefühlen; — der Muskeltätigkeit; die Pulsfrequenz in ihrer Abhängigkeit von Lebensalter, Körperlänge und dem Geschlechte; — bei verschiedenen Tieren. In ähnlicher Weise findet man in allen Abschnitten Hinweise und Zusammenstellungen, die für den Kliniker außerordentlich wertvoll sind. Erwähnt seien nur noch die gründlichen Ausführungen über die Veränderung der Blutströmung in den Arterien bei körperlicher Arbeit und bei Bädern, die eine erstaunliche Vertrautheit mit dem klinischen Schrifttum verraten.

Sogar die physiologischen Ergebnisse der Röntgenforschung beim Menschen sind nicht vergessen. So ist das Handbuch für den Kliniker nicht nur eine reiche Quelle der Belehrung über physiologische Fragen, die abseits von seinem engeren Schrifttum liegen, sondern darüber hinaus auch noch eine Fundgrube von wichtigen mehr klinischen Daten, wie sie in wenigen Lehrbüchern der inneren Medizin zu finden sind.

In Einzelheiten einzugehen, verbietet leider der Umfang des Werkes. Nur gestreift sei die Frage des Herztonus, der gegenwärtig in der klinischen Literatur eine so große Rolle spielt. Tigerstedt behandelt sie nur anhangsweise im Kapitel über die Automatie des Herzens. Man ersieht daraus, wie dürftig die Grundlagen der experimentellen Forschung in dieser Sache sind. Um nun wenigstens eine Vorstellung von dem Umfang und der Stoffaufteilung des Werkes zu geben, sei das Inhaltsverzeichnis in Kürze mitgeteilt.

Der 1. Band bringt im ersten Buch eine allgemeine Übersicht des Kreislaufes, im 2. die mechanischen Leistungen des Herzens, unterteilt in 8 Kapitel: die Herzklappen, — Herztöne, — Formveränderungen des Herzens (Bau des Herzens), — Druckschwankungen im Herz, der Herzstoß, das Schlagvolumen, die zeitlichen Verhältnisse der Herzbewegung, die Füllung des Herzens bei der Diastole, die Kraft und Arbeit des Herzens. Im 3. Buch „die physiologischen Eigenschaften des Herzens an und für sich“ werden ausführlich die chemischen Bedingungen für den Herzschlag geschildert, wobei sich ergibt, daß wir trotz aller Durchspülungsversuche eigentlich noch recht wenig wissen —, ferner der Coronarkreislauf und „die mechanischen Eigenschaften des Herzmuskels an und für sich“ (Isotonie und Isometrie, Wirkungsgrad). Für die strenge Auffassung des Physiologen bezeichnend ist es, daß das, was der Kliniker als Anpassungsfähigkeit des Herzens bezeichnet, von Tigerstedt nicht unter den physiologischen Eigenschaften abgehandelt wird. Das Wort wird fast ebenso ängstlich vermieden, wie Tonus, Reservekraft und ähnliche Dinge. Das wichtigste über Anpassung findet sich im 3. Band unter „die Strömung des Blutes in den Arterien“.

Der 2. Band enthält als 4. Buch „die Innervation des Herzens“, eine für den Kliniker von heute besonders wichtige Darstellung, die ebenso erschöpfend wie sachlich wohltuend ist. Die Unterabteilungen sind: die künstliche Reizung, die Automatie, die Fortpflanzung der Erregung, die elektrischen Erscheinungen am Herzen, allgemeines über die zentrifugalen Herznerven, die Herznerven bei den Wirbellosen, die hemmenden, die fördernden Nerven bei den Wirbeltieren, die Herzreflexe, die Zentren der Herznerven, die Zahl der Herzschläge.

Der 3. Band schildert im 5. Buch „die Strömung des Blutes im großen Kreislauf“, bringt zunächst die physikalischen Gesetze der Strömung in Röhren, schildert dann eingehend die Eigenschaften der Gefäßwand und verbreitet sich in weiteren Kapiteln über die Strömung des Blutes in den Arterien, wobei in beachtenswert gründlicher Weise auf die Fragestellungen und Ergebnisse der Forschung der Klinik eingegangen wird. Dem Arterienpuls ist eine besonders ausführliche Darstellung gewidmet. Kapitel über die Strömung des Blutes in den Kapillaren — Tigerstedt teilt den Standpunkt derer, die den Kapillarwandungen die Eigenschaft der Kontraktilität zuschreiben — und in den Venen (die Venen als Schutz gegen die Überfüllung des Herzens!) beschließen den wichtigen Band.

(Dietlen, Homburg/Saar.)

### 3.

Schwalbe, Irrtümer der allgemeinen Diagnostik und Therapie sowie deren Verhütung. Leipzig 1923. Thieme. Heft 1 (Preis 4,20 M.): Starkenstein, Der Einfluß experimentell-pharmakologischer Forschung auf die Erkennung und Verhütung pharmakologischer Irrtümer. Selter, Immundiagnostik und Immuntherapie. Heft 3 (Preis 3,60 M.): J. H. Schultz, Psychotherapie. Koch, Irrtümer der all-

gemeinen Diagnostik (theoretisch). Schlesinger, Irrtümer der allgemeinen Diagnostik (klinisch). Pincussen, Irrtümer der allgemeinen chemisch-klinischen Diagnostik und deren Verhütung.

Die Arbeit Starkenstein's greift nach Umfang und Inhalt weit über den Rahmen dessen hinaus, was eine Erörterung der pharmakotherapeutischen Irrtümer und deren Verhütung an sich nötig macht. Doch enthält sie manches Neue und zum Nachdenken Anregende. Es ist richtig, daß ein Hauptirrtum in der üblichen Pharmakotherapie auf der Schablonisierung beruht. Vor Irrtümern und Mißgriffen in der Wahl und der Dosierung der verschiedenen Mittel und Methoden schützt aber letzten Endes auch nicht die „experimentelle Pharmakologie“, wenn anders man nicht das gewissenhafte Ausprobieren eines jeden Arzneimittels, das in jedem Krankheitsfalle und an jedem Kranken immer aufs neue geschehen muß, mit unter diesem Begriffe versteht. Tiefe Kenntnis der Pharmakologie ist jedem Arzte dringend nötig, aber die Gabe scharfer Beobachtung, entschiedene Tatkraft, eine große Anpassungs- und Einfühlungsfähigkeit in die körperlichen und seelischen Zustände des Kranken, sowie die richtige Dosis von Selbstkritik sind es, die aus dem gelehrten Doktor erst den geschickten und erfolgreichen Arzt machen!

H. Selter behandelt in einer ausgezeichnet klaren und knappen Übersicht die Irrtümer, die auf den Gebieten der Immundiagnostik und Immuntherapie beobachtet werden. Aus der Fülle wertvoller Kritik und Belehrung hebe ich hier nur das hervor, was Selter über die z. Zt. oft ganz planlos geübte Proteinkörpertherapie sagt: Nach ihm ist sie „ein typisches Beispiel dafür, wie leicht es zu therapeutischen Irrtümern kommen kann, deren Verhütung nur durch eine strenge kritische Beurteilung des Heilerfolgs möglich sein wird“.

Das 3. Heft des Schwalbe'schen Werkes beginnt mit einem Aufsatz von J. H. Schultz über diagnostische und therapeutische Grundfehler der Psychotherapie. Jeder wirkliche Arzt, der seinen Beruf ernst und tief erfaßt und über der Krankheit nicht den lebendigen Menschen vergißt, wird die hier in klaren Worten gegebenen Hinweise mit dankbarer Zustimmung entgegennehmen.

Im Anschluß daran werden die „Irrtümer der allgemeinen Diagnostik“ in 2 Teilen besprochen. Den „theoretischen“ Abschnitt behandelt R. Koch, Frankfurt a. M., der nach seinen philosophischen Abhandlungen über die ärztliche „Diagnose“ und „ärztliches Denken“ für dies Thema als besonders qualifiziert erscheinen dürfte. Koch ordnet die Irrtümer der allgemeinen Diagnostik nach folgenden Gesichtspunkten: Erstlich entstehen solche aus einer unrichtigen Absicht des Diagnostizierenden, also aus einem falschen Zwecke, zweitens aus einem falschen Krankheitsbegriffe, drittens aus einer falschen Erkenntnis dessen, an dem diagnostiziert wird, also des Organismus und viertens aus einer falschen Bewertung der gewonnenen Erkenntnis.

Den anregenden und stilistisch feinen Darlegungen, von denen mir die über die „spiritualistische“ und „mechanistische“ Diagnose besonders

gefielen, schließt sich H. Schlesinger-Wien im 2 Teil mit klinischen Ausführungen an, die durch vortreffliche Beispiele aus der ärztlichen Praxis reich illustriert sind. Sowohl der ältere, wie auch der junge Arzt, dem ein besonderer Abschnitt gewidmet ist, wird mit größtem Interesse und Nutzen diese kurzen inhaltreichen Kapitel immer wieder lesen können. Ein außergewöhnlicher Reichtum an vielseitigen ärztlichen Kenntnissen und Erfahrungen offenbart sich hier auf wenigen Seiten!

Das Heft schließt mit der Abhandlung von Pincussen über die „Irrtümer der allgemeinen chemisch-klinischen Diagnostik und deren Verhütung“. Es ist dem Autor ohne Zweifel gelungen, einen guten, kurzen und doch vollständigen Überblick über das ihm vertraute Gebiet zu geben. Wenn auch der Erfahrenere begreiflicherweise aus dieser Zusammenstellung nicht allzu viel Neues erfährt, so wird doch auch ihn die Lektüre des einen oder anderen Kapitels, namentlich in Hinblick auf den klinischen Unterricht fesseln.

So scheint mir die Auffassung des Autors über die diagnostische Bedeutung der Abderhalden'schen Ninhydrinreaktion recht beachtenswert.

(Schwenkenbecher-Marburg a. L.)

---

4.

Zieler, Lehrbuch und Atlas der „Haut- und Geschlechtskrankheiten“. Urban und Schwarzenberg.

Es war ein sehr glücklicher Gedanke, das in dem bekannten Jacobi'schen Atlas angesammelte wertvolle Bildermaterial zur Illustration eines neuen Lehrbuchs der Haut- und Geschlechtskrankheiten zu benutzen. Erst durch den zusammenhängenden Text bekommt die stattliche Sammlung von vorzüglichen charakteristischen Tafeln ihren vollen Wert für die Einführung der Studenten und als Nachschlagewerk für den praktischen Arzt. Das Verständnis der Tafeln und des geschilderten Krankheitsbildes wird noch wesentlich erhöht durch die große Zahl von klaren, verständlichen Zeichnungen mikroskopischer Präparate.

Der wesentlichen textlichen und bildlichen Erweiterung des Jacobi'schen Atlas — es sind neben den zahlreichen mikroskopischen Abbildungen 56 neue farbige Bilder hinzugekommen — steht erfreulicherweise eine ebenso wesentliche Herabsetzung des Preises im Vergleich zur letzten Friedensausgabe aus dem Jahre 1913 gegenüber, ohne daß etwa die Vollkommenheit der Tafeln oder die sonstige Ausstattung darunter gelitten hätte.

Damit ist das neue Lehrbuch in die Reichweite vieler Studenten gerückt, und ist dazu berufen, unserem ärztlichen Nachwuchs aus dem üblen Kompendienzustand herauszuhelfen, der in der ersten Nachkriegszeit sich in unheilvoller Weise eingeführt hatte.

(Zinner, Köln.)

---

5.

W. Frey, Herz und Schwangerschaft. Nach gemeinsam mit Dr. Reinhart-Solothurn durchgeführten Untersuchungen. 15 Abb. G. Thieme, Leipzig 1923. 124 S.

Monographische Bearbeitung ausgedehnter klinischer Beobachtungen und experimenteller Untersuchungen an 339 Fällen, bei denen neben den gewöhnlichen physikalischen diagnostischen Methoden besonders eingehende radiologische und volumetrische Beobachtungen herangezogen werden. Eine kurze Besprechung von Prognose und Therapie beschließt die gerade für den Geburtshelfer besonders wichtige Darstellung dieses umstrittenen Gebiets.

(Geßler, Heidelberg.)

## 6.

R. Schindler, Lehrbuch und Atlas der Gastroskopie. 120 S. 45 Abb. u. 119 farb. Bilder auf 20 Tafeln. J. F. Lehmann's Verlag, München 1923.

Nach eingehender Erörterung der an ein brauchbares Gastroskop zu stellenden Forderungen beschreibt Verfasser die gebräuchlichen Instrumente und gibt eine genaue Darstellung der Technik und der bei Verwendung seines eigenen Apparats gewonnenen Bilder des normalen und pathologischen Magens. Die zahlreichen Abbildungen geben ein gutes Bild von der Leistungsfähigkeit der Methode. (Geßler, Heidelberg.)

## 7.

W. Neumann, Die Klinik der beginnenden Tuberkulose Erwachsener. I. Der Gang der Untersuchung. 158 S. Rikolaverlag, Wien 1923.

Das Ziel des Verfassers ist es, eine Anleitung zu der so wichtigen und so oft verfehlten Frühdiagnose der Tuberkulose zu geben. Er hat sich hierzu eine sehr eingehende, auf feinste Differenzen achtende Methodik ausgearbeitet, die in vielen Punkten originell ist. Ob einem Arzt, der die außerordentliche Erfahrung des Verfassers auf diesem Gebiet nicht besitzt und dem auch nicht immer die nötige Zeit zur Verfügung steht, die feine Differenzierung der Symptome gelingen wird, muß recht fraglich erscheinen. Der ablehnende Standpunkt gegenüber der radiologischen Methode wird vielfach Widerspruch erregen, ist aber doch in Anbetracht ihrer häufigen Überschätzung zu verstehen. Der Erfahrene kann viel aus dem Buch lernen; ein endgültiges Urteil wird erst möglich sein, wenn die angekündigten folgenden 2 Teile erschienen sind.

(Geßler, Heidelberg.)

## 8.

H. Finkelstein und F. Rohr, Die Behandlung der tuberkulösen Bauchfellerkrankungen im Kindesalter. Abh. a. d. Geb. der Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Bd. 8, Heft 1. Marhold, Halle 1922. 35 S.

Nach kurzer Besprechung des Krankheitsverlaufs werden auf Grund von 79 eigenen Beobachtungen und sehr eingehender Berücksichtigung der Literatur die Behandlungserfolge gezeigt. Es ist außerordentlich überzeugend, wie die Verff. frei von allen Vorurteilen und Spekulationen die Zahlen sprechen lassen. Sie kommen zu folgenden Ergebnissen: Die

exsudative Form als die günstigste heilt oft schon bei guter Pflege, Ernährung und Aufenthalt im Freien. Lichtbügel, feuchte Umschläge und Strahlentherapie können unterstützen. Große Ergüsse sollen punktiert werden, die Laparatomie aber wird endgültig abgelehnt. — Bei den adhäsiven Formen bedeutet die Strahlentherapie mit natürlicher und künstlicher Höhensonne und mit Röntgenstrahlen einen großen Fortschritt. Nur bei nicht sehr floriden Schwartenbildungen ist die resorbierende Behandlung (Wärme, Moorpackungen usw.) wichtiger. — Die Darmtuberkulose und die ulzeröse Form der tuberkulösen Peritonitis bleibt der Behandlung unzugänglich.

Dennig (Heidelberg).

---

9.

Hermann Hoffmann, Die individuelle Entwicklungskurve des Menschen. Berlin, Springer 1922. 56 S.

Es ist ein Versuch, die Goldschmidt'sche Theorie über quantitative Beziehungen zwischen Erbanlagen auf den Menschen anzuwenden. Bei Goldschmidt's Schmetterlingen erzeugt ein Weibchen mit einem Männchen einer bestimmten Rasse normale Weibchen, mit einem Männchen einer andern Rasse aber Weibchen mit intersexuellen Zeichen; d. h. dieselbe Anlage „weiblich“ kann einmal über die Anlage „männlich“ triumphieren, ein anderes Mal aber nicht, nämlich je nachdem die Quantität der Anlage weiblich über die der männlichen überwiegt. Ebenso soll beim Menschen etwa die an sich gleiche Anlage zur Schizophrenie einmal stark hervortreten, ein anderes Mal nur schwach, je nachdem sich ihre Quantität zu der von angenommenen Hemmungsfaktoren verhält; so könnte die gleiche Anlage bei verschiedenen starken Hemmungen bald das Bild der Dementia praecox, bald das der Paraphrenie oder Paranoia machen. Auch der Zeitpunkt des Ausbruchs könnte von dem jeweiligen Verhältnis zwischen der Quantität der Anlage und der von Hemmungsfaktoren abhängen. Das gleiche Prinzip ließe sich auf Entwicklungsstörungen (Pubertas praecox usw.) anwenden. Auch verschiedener Erbgang könnte so erklärt werden. — Diese Anschauung (es handelt sich um eine Anschauung, nicht um bewiesene Tatsachen) ist zweifellos sehr interessant und anregend; es wäre erfreulich, wenn durch sie bei der Beurteilung einzelner Eigenschaften mehr die gesamte Persönlichkeit beachtet würde. Aber wir dürfen uns nicht verhehlen, daß diese Betrachtungsweise, wenn sie nicht sehr kritisch angewendet wird, große Gefahren in sich birgt. Mit den Hemmungen wird ein neuer unbekannter Faktor hereingebracht in ein Gebiet, in dem noch so viel anderes unbekannt ist. Kennen wir es doch von den tausend Hypothesen über innere Sekretion her, was sich alles mit Hemmungen erklären läßt. Wenn der Verfasser verlangt, daß dies Forschungsprinzip in Zukunft bei allen Konstitutionsuntersuchungen berücksichtigt werde, so möchten wir hoffen, daß es immer mit der nötigen Kritik geschieht.

Dennig (Heidelberg).

Aus der inneren Abteilung der Augusta-Krankenanstalt in Bochum.  
(Leitender Arzt: Prof. B ö h m e.)

## Die diphasische Vorhofsschwankung des gesunden und kranken Menschen bei Ableitung von der Speiseröhre.

Von

Dr. Ludwig Baur in Bad-Nauheim.

(Mit 10 Kurven.)

Das in der üblichen Weise aufgenommene Elektrokardiogramm des Menschen gibt für die bei der Vorhofstätigkeit entstehenden Potentialdifferenzen nur eine wenig ausgebildete Kurve, in der Regel eine flache positive Welle. Der Wunsch, näheren Einblick in die sich hier abspielenden elektrischen Vorgänge zu bekommen, veranlaßte uns zu Versuchen mit Nadelelektroden, die in der Herzgegend bzw. im Rücken eingestochen wurden. Wenn auch auf diese Weise oft etwas größere Ausschläge erhalten wurden, so ergaben sich doch keine wesentlichen Abweichungen von dem sonstigen Befund. Zu demselben Ergebnis kommt neuerdings Böttcher. Es wurden deshalb auf Veranlassung von Prof. Böhme Versuche mit Ableitung von der Speiseröhre aus unternommen, über deren Ergebnisse kurz auf dem vorjährigen Kongreß für innere Medizin berichtet worden ist (Baur und Böhme).

Bereits Kraus und Nikolai sowie Cremer haben die in Tierversuchen vielverwandte Methode der Speiseröhrenableitung auf den Menschen übertragen. Bei der von ihnen gewählten Versuchsanordnung haben die so erhaltenen Elektrokardiogramme anscheinend keine Vorzüge vor den mit der üblichen Technik aufgenommenen aufgewiesen.

Als Speiseröhrenelektrode benutzten wir den Metallknopf einer Duodenalsonde, der durch einen im Gummischlauch befindlichen Kupferdraht mit dem kleinen Edelmann'schen Saitengalvanometer in Verbindung stand. Die Sonde wurde von fast allen Kranken beliebig lange in der gewünschten Lage gehalten. Sie fixierten dabei den Schlauch mit den Zähnen. Der Kupferdraht der Sonde wurde an den Pol des Saiten-

galvanometers angeschlossen, der bei der üblichen Technik in Ableitung 1 oder 2 mit dem rechten Arm verbunden wird. Der linke Pol wurde mit dem linken Unterarm oder Fuß (Wannenelektrode), gelegentlich auch durch intrakutan angelegte Nadeln mit der Gegend der Herzspitze oder des rechten Vorhofs verbunden.

Anfangs machten sich die gleichen Mißstände geltend, die anscheinend früher schon die praktische Verwertbarkeit dieser Ableitungsart beeinträchtigt hatten: Saitenwandern während der Aufnahme und starker Formwechsel in den elektrischen Ausdrücken der einzelnen Herzphasen. Es stellte sich bald heraus, daß die Form des Elektrokardiogramms bei Ableitung von der Speiseröhre aus stark von der jeweiligen Lage der Elektrode in der Speiseröhre abhängt. Klarheit brachte uns erst die Röntgenkontrolle, die sich in der Folgezeit unentbehrlich erwies und jeweils unmittelbar vor Abnahme des Ekg. im 1. schrägen Durchmesser vorgenommen wurde. Seitdem es so mit Sicherheit vermieden werden konnte, daß uns der Sondenknopf in den untersten, des festen Lagers an der Wirbelsäule entbehrenden Abschnitt der Speiseröhre oder gar durch die Cardia rutschte, haben wir nur selten Saitenwandern beobachtet und ein Nachkompensieren während der Aufnahme nicht nötig gehabt.

Die Saite wurde nach Einschaltung des Körperstromes so gespannt, daß der Ausschlag der R-Zacke auf der Skala 20 mm betrug.

Wir haben so 42 Ekg. von normalen Herzen abgenommen, wobei wir jedesmal die linke Elektrode nacheinander am linken Arm und Fuß, außerdem 10 mal an der Herzspitze und 6 mal an der Gegend des rechten Vorhofs anlegten.

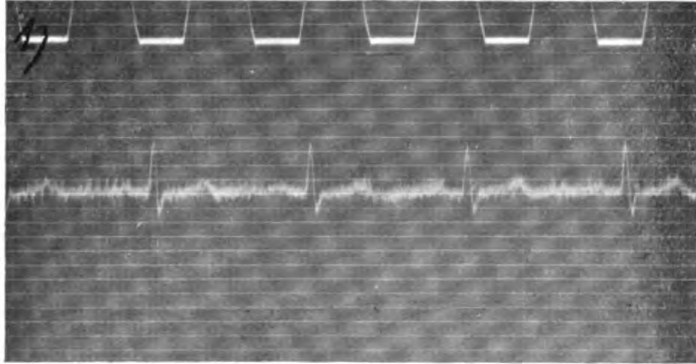
Im Prinzip blieb die von uns erhaltene Kurvenform die gleiche, unabhängig von dem Anlageort der linken Elektrode. Am schärfsten prägte sie sich meist bei Ableitung Ösophagus-l. Fuß aus.

Die Ventrikelschwankung entsprach im wesentlichen der bei der üblichen Abl. erhaltenen Kurve; R-, S- und T-Zacke waren deutlich ausgeprägt, nicht selten folgte auf T noch eine weitere Zacke. Diese Befunde seien einer späteren Besprechung vorbehalten. Hier sei über das charakteristische Verhalten der Vorhofsschwankung berichtet.

Befindet sich die r. Elektrode in der Speiseröhre weit oberhalb der Höhe des l. Vorhofs, etwa in Höhe der ersten 2 Brustwirbel, so entspricht die Vorhofserhebung im wesentlichen der bei Abl. 1 und 2 üblichen Form (Kurve 1). Nähert sich der Sondenknopf dem l. Vorhof, so tritt, in fließenden Übergängen, an Stelle

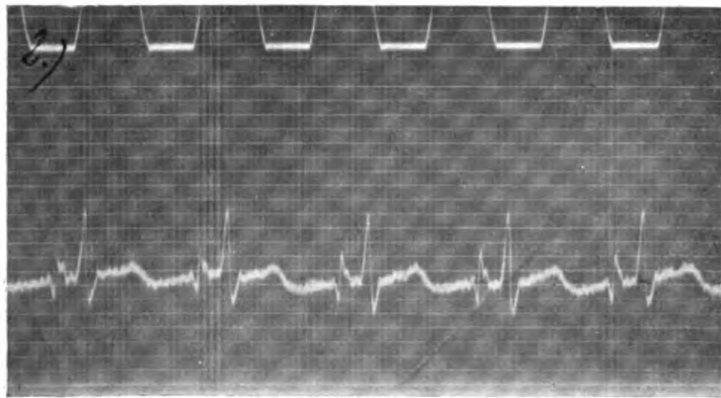


des positiven P regelmäßig eine sehr gut ausgebildete steile diphasische Zacke mit negativer Anfangsschwankung und sofort folgender positiver Zacke, die dann wieder zur Nulllinie abfällt (Kurve 2). Am ausgeprägtesten ist diese diphasische Schwankung im allgemeinen, wenn die Elektrode gerade in Höhe des l. Vorhofs liegt. Mitunter geht der diphasischen Schwankung eine kleine positive Erhebung voran. Schiebt man die Elektrode tiefer, so verliert sich



Kurve 1.

Abl. Ösophagus-l. Arm von gesundem 22jähr. Mann. R. Elektrode im oberen Abschnitt der Speiseröhre.



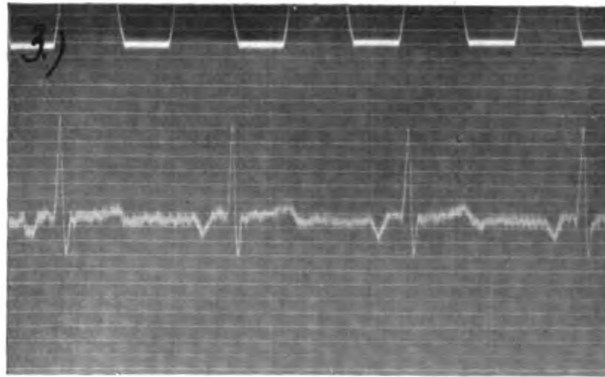
Kurve 2.

Desgl. R. Elektrode dem Scheitel des l. Vorhofbogens angelegt.

allmählich die positive Phase von P, bis dieses rein negativ wird (Kurve 3), und auch die negative Senkung sich verflacht. Die letzten Abschnitte der Speiseröhre ober- und unterhalb des Zwerchfells, die aus Mangel an einem festen Widerhalt die Pulsationen der Aorta thoracalis sowie die Bewegungen des Herzens resp. des

Magens stark übertragen erhalten, eignen sich wegen der hierdurch bedingten Verschiebung der Ableitungspunkte zum Herzen nicht zur Abnahme der Potentialdifferenzen; die Kurven werden unregelmäßiger.

Das vom Vorhofsscheitel abgeleitete P entspricht dem Typ, wie er oft bei direkter Abl. vom freiliegenden Herzen, besonders ausgeprägt von Boden und Neukirch gefunden wurde. Ganter sah in seinen Tierversuchen bei Abl. Ös.-Rectum unter Abklemmung der Ventrikel ein diphasisches P mit negativer Anfangsschwankung gelegentlich und ausschließlich nach Abklemmung des Sinusknotens resp. bei rückläufiger Reizleitung aus dem Atrioventrikularsystem, und zog daraus Rückschlüsse auf die Deutung klinisch gewonnener Ekg. Die bisher beim herzkranken Menschen vereinzelt gefundenen diphasischen P fangen mit einer positiven Phase an und sind zudem ganz stumpf geformt.



Kurve 3.

Desgl. R. Elektrode im untersten Teil der Speiseröhre vor deren Abwandern von der Wirbelsäule.

Kraus und Nikolai, Samojloff u. a. haben sich dahin ausgesprochen, daß auch beim Menschen sich das elektrische Äquivalent der Vorhofstätigkeit stets in einer diphasischen Schwankung ausdrücken müßte, wenn nicht durch Abl. von der Körperoberfläche infolge Ausgleichs auf dem

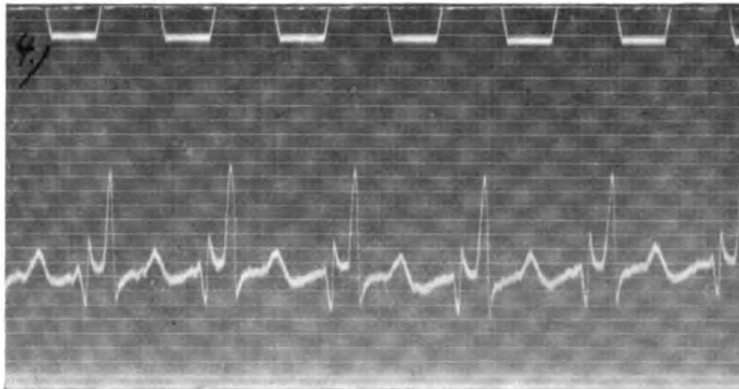
langen Wege bis dorthin wichtige Einzelheiten verwischt würden und verloren gingen. Kahn dagegen setzt, von der Theorie der Genese von P ausgehend, Zweifel in die Allgemeingültigkeit dieser Auffassung und bemerkt, daß das Auftreten eines diphasischen P durchaus nicht gefordert zu werden brauche, da die Ausbreitung der Erregung über die Vorhöfe vom Ort des Reizursprungs aus in ihren Einzelheiten unbekannt sei.

Unsere Beobachtungen beweisen, daß auch beim Menschen unter geeigneten Versuchsbedingungen regelmäßig eine diphase Vorhofsschwankung abzuleiten ist.

Um so charakteristische Kurven zu erhalten, ist neben der

Röntgenkontrolle die Wahl der Ösophaguselektrode von Bedeutung. Ist dieselbe, wie das bei dem Degenschlucker von Cremer und bei den Tierversuchen von Rothberger und Winterberg der Fall war, mehrere Zentimeter lang, so nähert sich diese Art der Abl. in ihren Auswirkungen derjenigen von der Körperoberfläche. Denn bei der großen Fläche der Elektrode wird von dem Aktionsstrom vieler Teile des Herzens abgeleitet, und so werden wesentliche Teile der Vorhofskomponente unterdrückt und abgeschliffen.

Die diphasische P-Schwankung nimmt meist einen größeren Zeitraum in Anspruch, als die einfache positive P-Zacke bei gewöhnlicher Abl. Der elektrische Erregungsvorgang bei der Vorhofszuckung ist danach von längerer Dauer, als man nach der gewöhnlichen Abl. glauben könnte. Die Zeit, in der die Saite zwischen der diphasischen Vorhofsschwankung und dem Beginn der Kammerschwankung in völliger Ruhe ist, ist wesentlich kürzer als sonst. Da der Beginn der Vorhofsschwankung bei der Ösophagusableitung scharf ausgeprägt ist, so läßt sich auch der Abstand P-R oft genauer berechnen, als bei der Oberflächenableitung.



Kurve 4.

Abl. link. Vorhof-I. Arm bei Mitralstenose und -insuffizienz.

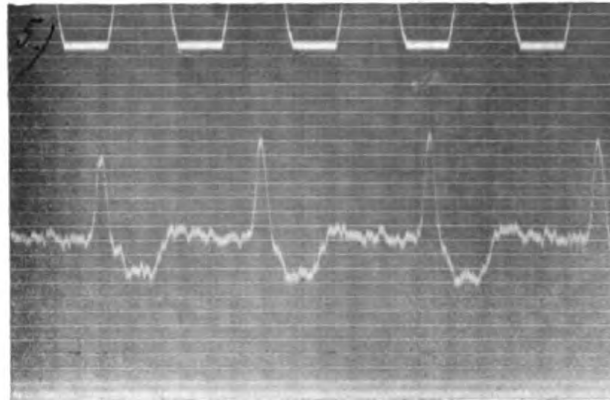
Nach Sicherstellung des diphasischen P beim gesunden Herzen stellten wir uns die Frage, ob und in welcher Form dasselbe in pathologischen Fällen verändert werde. Wir leiteten dabei nur noch vom Vorhofsscheitel ab und ließen die übrigen Abschnitte der Speiseröhre unberücksichtigt.

Bei reiner Stenose und bei kombinierter Stenose und Insuffizienz der Mitralis fanden wir analog dem elektrischen Vorhofsausdruck bei Abl. 1 und 2 eine Schwankung mit besonders starkem und steilem Ausladen beider Phasen (Kurve 4).

Bei reinen Aortenfehlern zeigt P keine Veränderung gegenüber dem Normalen.

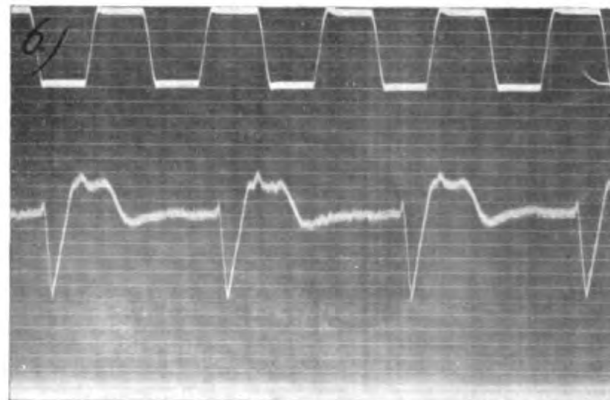
Klappenfehler des rechten Herzens wurden bisher nicht untersucht.

Die Arrhythmia perpetua zeigt bei Speiseröhrenabl. das gleiche Bild wie bei Oberflächenabl. Deutliche Vorhofsacken fehlen, die Saite weist nur die leichten typischen Schwankungen auf.



Kurve 5.

Abl. 1 eines absol. insuff. Riesenherzens mit Myodegeneration und stark verlängertem P-R-Intervall. P nicht erkennbar.



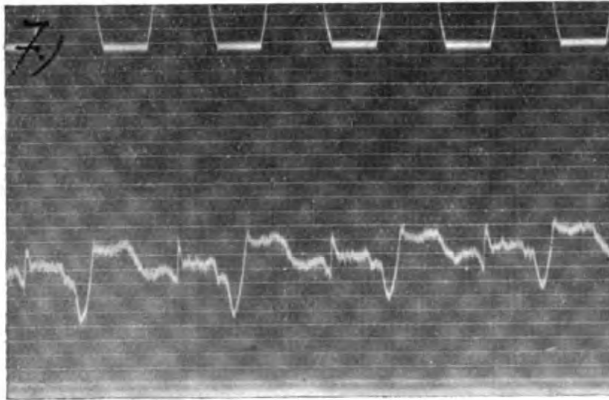
Kurve 6.

Ders. Fall. Abl. 2. P gerade angedeutet, unscharf abgesetzt.

Bei einem absolut insuffizienten Riesenherzen mit schwerer Degeneration des Myokards, bei dem Abl. 1 und 2 (Kurve 5 u. 6) ein erkennbares P nicht enthielt, während das Kammer-Ekg. atypisch war, befreite uns erst die Abl. Ösophagus-l. Arm von dem

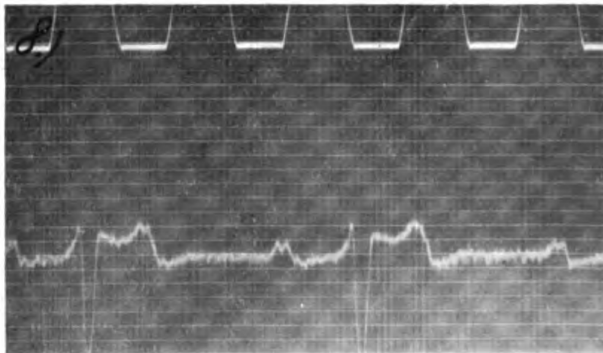
Zweifel über Vorhandensein und Lage von P durch steile diphasische Zacken mit negativer Anfangsschwankung (Kurve 7). Es ist außerdem eine deutliche Verlängerung der Überleitungszeit erkennbar.

Der Vorteil der besseren Darstellung von P durch die Vorhofsabl. zeigte sich auch bei einem partiellen Block mit verlängertem P-R-Intervall, bei dem jedes zweite P sich der Ventrikelschwankung



Kurve 7.

Ders. Fall. Abl. link. Vorh.-l. Arm. P eine gut begrenzte diphas. Zacke.



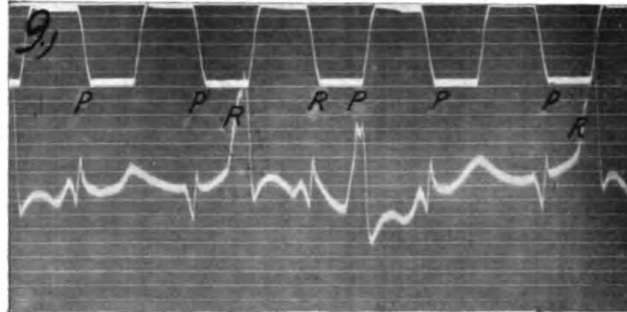
Kurve 8.

Abl. 2 eines partiellen Blocks. Das nicht übergeleitete P, dem T aufgesetzt, als solches nicht klar erkennbar.

derart aufsetzte, daß es in Abl. 1 u. 2 (Kurve 8) nicht deutlich erkennbar war, während es sich vom l. Vorhof eindeutig ableiten ließ, gleichgültig, ob man links den Körperstrom vom Arm, Fuß, von der Gegend des rechten Vorhofs oder der Herzspitze abnahm. Kurve 9 bringt die letzte Variante, die zugleich am besten eine Erscheinung

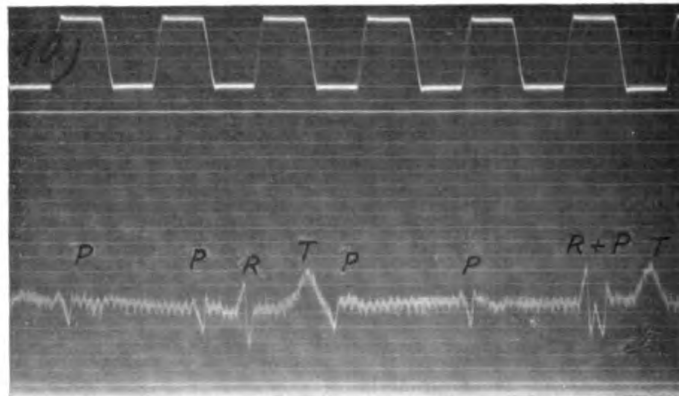
wiedergibt, welche wir auch bei zwei anderen bisher der Ösophagusableitung unterzogenen Kranken mit Herzblock beobachtet haben, während sie in dem vierten Falle fehlte.

Nach denjenigen P-Zacken nämlich, die vom Ventrikel nicht beantwortet werden, ist nach dem diphasischen P eine weitere Erhebung sichtbar, die zu P die gleiche Lage hat, wie beim Normalen die T-Zacke zur Ventrikelanfangsschwankung. Ihr Scheitel



Kurve 9.

Ders. Fall. Abl. link. Vorh.-Herzspitze. P diphasisch, einwandfrei differenzierbar; mit Vorhofnachschwankung.



Kurve 10.

Abl. link. Vorh.-l. Arm bei totalem Block. Negatives bzw. diphasisches P mit regelmäßig wiederkehrender negativer Nachschwankung.

liegt 0,27 Sekunden nach Beginn von P. Wir haben uns gefragt, ob jene Erhebung, die wir in 2 Fällen positiv, in einem negativ sahen, wirklich der elektrische Ausdruck der reinen Vorhofstätigkeit sei, ob sie nicht etwa dem Ventrikelkomplex angehöre oder durch eine Verschiebung der Ösophaguselektrode infolge der Herz-

aktion bedingt sei. Störungen letzterer Art haben wir jedoch bei unseren sonstigen Kurven nie bemerkt; auch berechtigt uns wohl das regelmäßige Auftreten und die gleichmäßige Form der Erhebung in langen Kurven, die Annahme dieser Fehlerquelle auszuschließen. Ihre Zugehörigkeit zum Vorhof wird sichergestellt in zwei Fällen von völliger Dissoziation zwischen Vorhof und Kammer, von denen wir einen in Kurve 10 wiedergeben.

Es handelte sich hier um einen 56jährigen Mann mit Adams-Stokes'schem Symptomenkomplex. Es ergab sich ein Block von 39 Kammer- auf 103 Vorhofsschwankungen in der Minute. Die Vorhofstätigkeit äußert sich hier im wesentlichen in einer negativen Zacke, die von kleinen positiven Erhebungen eingeschlossen wird. 0,22 Sekunden nach Beginn von P folgt eine seichte, aber deutliche negative Schwankung. Der Ventrikelkomplex zeigt typische R-, S- und T-Zacke.

Das Ekg. des Vorhofs bekommt so eine große Übereinstimmung mit dem Kammer-Ekg., wie es schon manchmal in Tierversuchen bei künstlich hergestelltem Block oder bei Abl. vom Vorhof und den Anfangsteilen der Kammer festgestellt wurde (Straub, Hering, Eiger, Samojloff, Boden und Neukirch). Auch Gantner beschrieb eine Nachschwankung von P, die z. T. in dessen absteigenden Schenkel fiel, und verglich ihr Verhalten bei Abkühlung und Erwärmung der Ableitungsstelle mit demjenigen von T. Er fand ein verschiedenes Verhalten und schloß daraus auf eine Wesensverschiedenheit des Vorhofs- und Kammer-Ekg. Später unterstrich v. Hoesslin vom klinischen Standpunkte aus diese Auffassung. Beim Menschen wurde eine Vorhofsnachschwankung meines Wissens bisher nicht beschrieben.

#### Zusammenfassung.

Die Ableitung von der Speiseröhre bei Einstellung auf den linken Vorhof liefert charakteristische konstante Kurven. Sie ergibt ein diphasisches P mit negativer Anfangsschwankung und ist besonders in den Fällen von Nutzen, in denen mit den gewöhnlichen Ableitungen ein deutliches P nicht erzielt werden kann. Sie gewährt bei Überleitungsstörungen einen tieferen Einblick in die elektrischen Erscheinungen des Vorhofs und ist so imstande, bisher nur in Tierversuchen gewonnene elektrographische Ergebnisse als auch für den Menschen geltend zu bestätigen.

**Literaturnachweis.**

Kraus u. Nikolai, D. Ekg. des ges. u. kranken Menschen. Leipzig 1910, Veit & Co., S. 85, 112, 148, 203, 209 u. 235. — R. H. Kahn, Erg. d. Physiol., Jahrg. 14, 1914; Verl. Bergmann, Wiesbaden; S. 52, 57, 64, 210f., 214; hier auch weitere Literaturangaben. — Cremer, Münchener med. Wochenschr. 1906, Nr. 17, S. 811. — Boden u. Neukirch, Pflüg. Arch. Bd. 171, 1918, S. 150 u. 172. — G. Ganter, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 129, 1919, S. 140ff. u. 163. — Rehn, Klin. Wochenschr. 22, Nr. 7, S. 309. — W. Straub, Klin. Wochenschr. 22, Nr. 33, S. 1638. — P. G. Boettcher, Klin. Wochenschr. 23, Nr. 29, S. 1357, 8. — H. v. Hoesslin, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 133, 1920, H. 5 u. 6. — Baur u. Böhme, Kongreß f. inn. Med. 1923.

---



(Aus dem Pathologischen Institut der Reichsuniversität Leiden.  
Dir.: Prof. Dr. N. Ph. Tendeloo.)

## Über Störung des Cystinstoffwechsels bei Kindern.

Von

Priv.-Doz. Dr. G. O. E. Lignac.

(Mit 7 Abbildungen.)

Innerhalb von 14 Tagen hatte ich im hiesigen Laboratorium die Gelegenheit bei zwei Knaben, 3 und 2 Jahre alt, ausgedehnte Cystinablagerungen in den verschiedenen Organen nachzuweisen. Soweit ich weiß, findet sich in der Literatur nur eine Mitteilung von Eduard Kaufmann (1) über ausgedehnte Cystinablagerungen im Organismus eines 21 Monate alten Knabens, der an progressiver „Atrophie“ zugrunde gegangen war. Emil Abderhalten (2) hat bei drei Generationen dieser Basler Familie Cystinurie nachweisen können. Ich möchte hier die klinischen und postmortalen Befunde mitteilen.

In die Kinderklinik (Prof. Dr. E. Gorter) kommt ein dreijähriger Knabe; er kann noch nicht gehen, wächst seit 2 Jahren nicht mehr; er spricht und begreift aber alles gut. Appetit schlecht, der Knabe wählerisch. Stuhlgang träge, Fäces hart. Das Kind trinkt viel, bittet immer um Wasser. Es besteht eine Polyurie. Der Arzt sollte Zucker im Harn nachgewiesen haben. Das Kind hat öfters Fieber und hustet. Schwere Rachitis (s. Obduktionsprotokoll), auch arkuäre Kyphose.

Einziges Kind eines gesunden Vaters und einer Mutter, die an Rheuma leidet. Die Mutter hat niemals eine Fehlgeburt gehabt. Zwei Brüder der Mutter tuberkulös.

Bis ein Jahr gestillt. Während der ersten 7 Monate alles gut, im zweiten Lebensjahr Keuchhusten.

Mager („atrophisch“), Muskeln schlaff, Hautturgor gering. Haut trocken und schilfrig. Seborrhoea capitis. Haar dünn und blond. Schneidezähne abgebrockelt, Pulpa leichtblutend. Über der ganzen Brust rauhes Vesikuläratmen. Im Sigmoid harte Skybala. Harn klar, P = 5,5. Der Säurewert 1, der Ammoniakgehalt 2,2. Nucleo-, Serumalbumin,

Aceton, Diacetsäure, Indoxyl und mit der Nylander'schen Probe Reduktion. Einzelne Leukocyten. Mit Hefe kaum Gärung, obgleich nach dem Enteiweißen des Harns die Trommer'sche Probe stark positiv bleibt. Die Orcinprobe auf Pentosen fällt ebenso positiv aus. Glykuronsäure wird nicht nachgewiesen.

Bei Diät allmähliches Schwinden der Pentosurie, aber anhaltend Serumalbumin und Spuren Glykose im Harn. Nach genauer Untersuchung mit Phenylhydrazin, nach dreimaliger Umkristallisierung ein Osazon mit einem Schmelzpunkt von 199—200° C nachgewiesen. Nach Kristallen und Schmelzpunkt stimmt das aufgefundene Osazon mit Laktose überein.

Der Blutzuckergehalt während der ganzen Krankheit nicht erhöht (nicht über 0,156).

Gegen die drohende Acidosis regelmäßig Insulin mit gutem Erfolg. Innerhalb von 14 Tagen bessert sich der Allgemeinzustand sehr, das Fieber läßt nach, das Kind bittet um Essen. Der Allgemeinzustand bleibt während eines Monates ziemlich gut, das Gewicht bleibt aber immer dasselbe. Dann stellt sich wieder Fieber ein, die Eßlust ist schlecht und das Kind fängt zu erbrechen an. Für das ziemlich hohe Fieber kann man keine deutliche Ursache auffinden. Im Liquor cerebrospinalis findet man keine Abweichung. Das Erbrechen hält an, im Harn Aceton-, wie die Diacetsäureprobe wieder stark positiv, dauernd Serumalbumin vorhanden. Im Sediment körnige Zylinder. Jede Therapie bleibt ohne Erfolg und nach einem Aufenthalt von 3½ Monaten stirbt der Knabe.

#### 14 Stunden nach dem Tode Obduktion.

Der dreijährige Knabe hat ein Gewicht von 7 kg und eine Länge von 77 cm (normal: 12,5 kg und 86,4 cm). Besonders fällt der große Kopf auf, die große Fontanelle in Größe einer Fingerkuppe noch fühlbar. Deutlicher Rosenkranz, geschwollene Vorderarm- und Unterschenkel-epiphysen, Vorderarme stark gekrümmt. Bauch durch Meteorismus stark aufgetrieben. Im Dickdarm viele Skybala. Die Thymus ist klein (Gewicht = 4 g). Keine Bronchitis, keine Entzündungsherde in den Lungen; Herz (Gewicht = 40 g, normal 64,8 g) enthält speckige Gerinnsel, Herzmuskel sieht kalbfleischähnlich aus, Konsistenz ziemlich fest. Keine geschwollenen Lymphdrüsen.

Die Milz ( $7\frac{1}{2}$ , 4 und  $2\frac{1}{2}$  cm, Gewicht = 30 g, normal 45,9 g) verhältnismäßig zu groß, die Kapsel gespannt. Auf dem Durchschnitt nur Blut abzustreifen, überall die Malpighi'schen Körperchen als durchscheinende Fleckchen mit grauweißen Zentren (Arteriae centrales) und Trabekulae deutlich, Farbe der Pulpa schwach braunrosa. Mit Lupenvergrößerung in der Milz überall zerstreut ganz feine, weiße Pünktchen und Streifchen: Cystinablagerungen (s. die chemische Untersuchung nachher). Die Leber (Gewicht = 300 g, normal 484,7 g) auf dem Durchschnitt keine deutliche Zeichnung, reichlicher Blutgehalt. Konsistenz ziemlich fest. Auch hier mit der Lupenvergrößerung dieselben Pünktchen und Streifchen, wie in der Milz (auch Cystinablagerungen). Die schleimige Galle sieht grün

aus. Die Schleimhaut der Gallenblase ist normal. An den Nieren (Gewicht = 90 g, normal 102,1 g) Kapsel gespannt. Rinde graugelblich, ohne Gefäßzeichnung; hebt sich deutlich vom dunkelvioletten Mark ab und quillt etwas über die Schnittfläche, trübe. Nierenbeckenschleimhaut ohne Veränderungen.

Außer einigen kleinen Blutungen in der Magenschleimhaut an der *Curvatura minor* (vermutlich infolge von Brechbewegungen) an Magen und Darm keine Veränderungen.

Die nicht geschwollenen Mesenteriallymphdrüsen zeigen mit der Lupenvergrößerung, wie Milz und Leber, die weißen Pünktchen und Streifchen (Cystinablagerungen).

Schilddrüse, Pankreas, Nebennieren sowie Hoden und Nebenhoden ohne makroskopische Veränderungen.

Hydrocephalus ex- und internus, Hirngewebe feucht, die zahlreichen Blutpünktchen auf dem Durchschnitt abstreifbar. Die Plexus chorioidei rotviolett. Hirnhäute sind überall grau, zart und durchscheinend, Venae überall deutlich mit Blut gefüllt. Hirngewicht = 1350 g. Hypophysis (Gewicht = 220 mg) für die mikroskopische Untersuchung aufbewahrt. Die Organe im allgemeinen etwas blutarm.

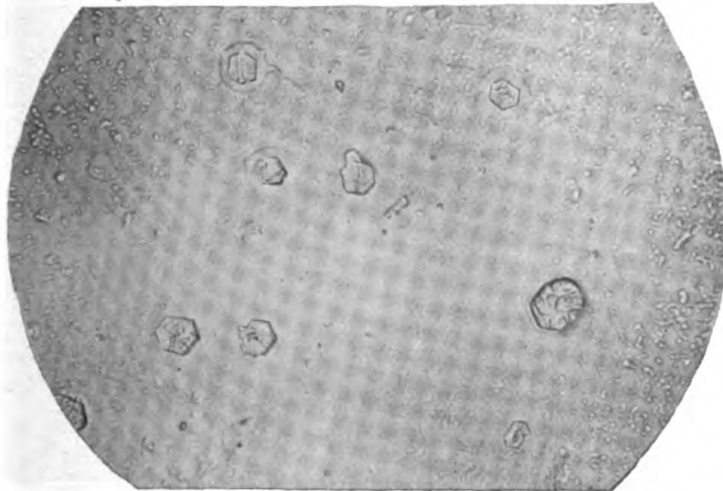


Fig. 1. Reine Cystinkristalle. Hexagonale, flache Prismata. Durch Ammoniak aus der Milz extrahiert und öfters umkristallisiert.

Sofort nach der Sektion fallen an Gefrierschnitten aus der Milz in Glycerin die massenhaften, ziemlich stark lichtbrechenden, ungefärbten Gebilde auf. Deutlich erkennt man an einzelnen zerstreut liegenden Gebilden die regelmäßig sechseckige Form; die optischen Eigenschaften sind die der optisch einachsigen Kristalle (hexagonales System, s. Fig. 1 u. 2). Diese charakteristische Form und optischen Eigenschaften weisen auf die Möglichkeit einer kristallinen Cystinablagerung hin. Die kristallinen Ablagerungen zeigen aber auch andere Kristallformen sowie längliche Stäbchen (s. Fig. 4 u. 5). Die flachen prismatischen Tafeln sind öfters zu großen Haufen zusammen-

gesintert (Fig. 3). Die länglichen Stäbchen sind deutlich doppelbrechend, wenn man sie von der Seite her, also senkrecht zu der Hauptachse, betrachtet. Ob diese Stäbchen auch längliche sechseckige Prismata sind,



Fig. 2. Teilweise aufeinanderliegende sechseckige prismatische Tafeln des Cystins, so wie man sie in der Milz sehen kann. Sehr starke Vergrößerung.

habe ich der Kleinheit dieser Kristalle wegen nicht feststellen können. (Für die verschiedenen Kristallformen des Cystins siehe Charles Robin und F. Verdeil (3) und A. Niemann (4).)

Will man feststellen, wo die Cystinkristalle in den Organen abgelagert sind, ob sie zwischen oder in den Zellen angehäuft sind, so ist es notwendig, Gefrierschnitte von 3—5  $\mu$  durchzusehen. Man färbt nur mit Hämatoxylin und hütet sich davor, die Schnitte mit alkoholischer Lösung von Salzsäure oder mit Ammoniak in Berührung zu bringen, weil die Kristalle sich

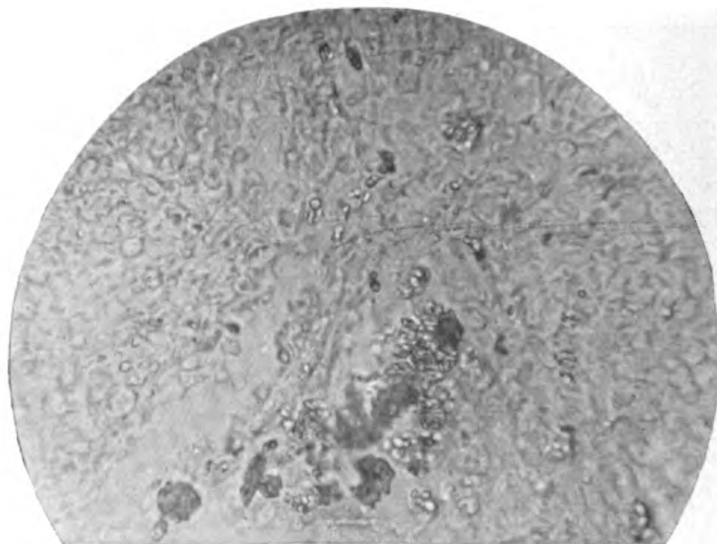


Fig. 3. Ungefärbter Gefrierschnitt der Milz. Man sieht hier die großen Haufen der zusammengesinterten Cystinkristalle; schön sieht man an einzelnen zerstreut liegenden Kristallen die regelmäßig sechseckige Form.

darin lösen. Man bewahre die Schnitte und Organe nicht in Formol auf oder fange sie nicht in Aq. dest. auf, denn es lösen sich, wie ich beobachtet habe, die Kristalle aus den Schnitten innerhalb 24 Stunden in Aq. dest. auf. Man kann die Kristalle aus den Geweben durch Kochen mit Aq. dest. isolieren. Am besten bewahrt man die Organe und Schnitte in Alkohol (96 %) oder Glycerin auf.

Die zerstreut liegenden Kristalle liegen frei oder sind in Zellen eingelagert. Unzweideutig kann man letzteres sehen, wenn die Kerne Einkerbungen zeigen kongruent mit den Kristallen. Öfters sind Kristall-

haufen in Zellen eingeschlossen, der Kern ist ganz peripher gedrückt und umgibt teilweise den Kristallhaufen wie eine dünne Schale. Diese Bilder habe ich in der Milzpulpa gesehen (Pulpazellen), die Endothelzellen der Milzsinus beherbergen die Kristalle, sogar in polynucleären Leukocyten sind Kristalle eingeschlossen. Hauptsächlich befinden sich die Kristalle und Kristallhaufen in der Milzpulpa, aber sie liegen auch in den Malpighi'schen Körperchen. In den Leberzellen und Endothelzellen der Blutkapillaren befinden sich die kristallinen Ablagerungen, aber auch hier und da im periportalen Bindegewebe. Schon hier möchte ich darauf hinweisen, daß ich nie Kristalle im Blute der Gefäße gesehen habe. In der Niere sind die Kristalle allerdings spärlich in der Rinde zwischen den Tubuli contorti gelegen. In den Mesenteriallymphdrüsen, im interstitiellen Gewebe der Lungen, im Bindegewebe der Darmschleimhaut, frei oder in Zellen eingeschlossen finden sich die Kristalle, nicht aber im Pankreas, in den Nebennieren, in der Glandula thyroidea, in der Hypophysis und im Gehirn. Bemerkenswert sind die enormen Kristallablagerungen im Plexus chorioideus (Fig. 4) rings um die Gefäße, frei oder in Zellen eingeschlossen (Fig. 5). In den Epithel-

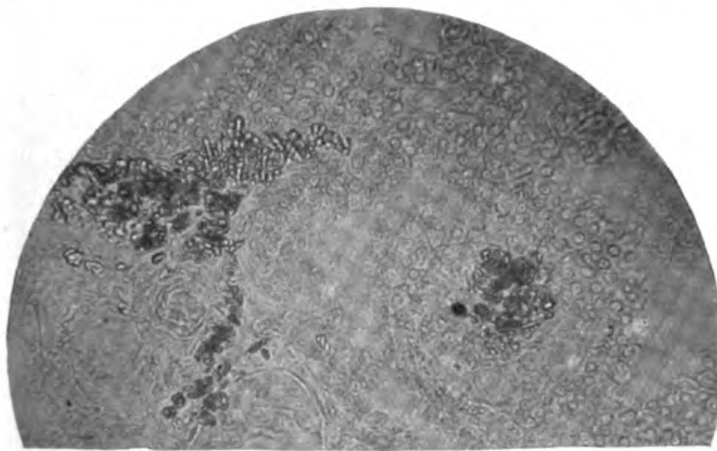


Fig. 4. Cystinablagerungen im Plexus chorioideus, zentral in der Achse der Villi rings um die Gefäße herum, auch in Zellen angehäuft, vgl. Fig. 5. In den Epithelzellen des Plexus habe ich Cystin nicht abgelagert gefunden.



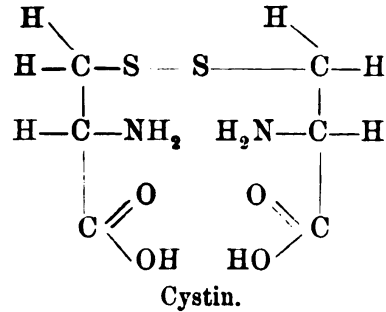
○ Kern  
oOO Kristalle

Fig. 5.  
Zelle im Plexus chorioideus mit kristallinen Zell-einlagerungen.

zellen des Plexus habe ich bis jetzt keinen Kristall nachweisen können. Typische Leucin- und Tyrosinkristalle habe ich nicht gesehen, auch nicht im ammoniakalischen Extrakt.

Das Cystin habe ich mit Ammoniak und durch Kochen mit Aq. dest. aus den Organen entfernt und durch wiederholte Umkristallisierung schließlich rein gewinnen können. Die Kristallform, das Verhalten der Kristalle beim Erhitzen auf einem Platinbleche und die Schwefelreaktion nach dem Sieden mit Alkali genügen zum Nachweis und zur Erkennung des Cystins (O. Hammarsten (5)). Diese Daten habe ich an den von mir isolierten Kristallen feststellen können. Verwechslung mit Harnsäure

wäre möglich; die Löslichkeit in Ammoniak, in Salzsäure, sogar die der erwähnten Kristalle in großen Mengen Aq. dest. schließen Harnsäure aus. Außerdem fiel die Murexidprobe negativ aus. Herr Apotheker Grendel hat durch Isolierung mit Benzoylchlorid meine chemischen Untersuchungen bestätigt.



Weil der Knabe Störungen des Zuckerhaushalts zeigte, habe ich die Organe mit interner Sekretion eingehend untersucht. Es sei bemerkt, daß keine mikroskopischen Veränderungen an der Hypophysis, am Pankreas und an den Nebennieren aufgefunden sind. Es fragt sich, ob wir hier beim Kind nicht so sehr einen Diabetes als wohl eine vermehrte Durchlässigkeit der kranken Nieren anzunehmen haben (Hyperglykämie bestand zeitlebens gar nicht). Ich habe deshalb auch von der Leber und den Nieren Stückchen sofort in Alkohol aufbewahrt und die Schnitte auf Glykogen nach Best untersucht. Sowohl die Leber wie die Nieren zeigten eine auffallende Glykogenarmut. Nur hier und da konnte ich in einer Gruppe von Leberzellen oder Zellen der Tubuli contorti die schön rot gefärbten Glykogengranula auffinden. Noch zu bemerken ist, daß das Cystin in der Milz mit sehr viel Eisenpigment (Hämosiderin) gemischt war (vgl. auch E. Kaufmann l. c.). Auffallend ist, daß die großen Cystinablagerungen, z. B. in der Milz und im Plexus chorioideus, nicht mit etwaigen Reaktionserscheinungen einhergehen. Die Kerne der Zellen, in welchen die Cystinkristalle angehäuft sind, zeigen gar keine Veränderungen wie man solche z. B. bei Zelldegenerationen sieht.

Die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung der Nieren kann ich kurz in folgender Weise zusammenfassen: Die Zellen der Tubuli contorti erster und zweiter Ordnung weisen die Zeichen einer schweren, albuminösen Entartung auf. Es besteht hier nur eine Nierendegeneration (Nephrose). An den anderen Organen habe ich übrigens keine bemerkenswerten mikroskopischen Veränderungen gesehen.

An erster Stelle werfen sich folgende Fragen auf: Hat die ausgebreitete, starke Cystinauskristallisierung in den verschiedenen Organen erst nach dem Tode durch Abkühlung und etwaige Reaktionsänderung im Gewebssaft und in den Zellen stattgefunden oder: Ist das Cystin überhaupt erst nach dem Tode, z. B. durch Autolyse der Gewebe gebildet?

Was die erste Frage anbetrifft, so kann man sagen, daß eine

etwaige postmortale Auskristallisierung an der Tatsache nichts ändern würde, daß im Gewebssaft und in den Zellen auch zeitlebens zuviel Cystin anwesend gewesen ist. Die zweite Frage bedarf jedoch eine eingehendere Beantwortung. Ich habe die Milzen von 9 Kindern, die an verschiedenen Krankheiten gestorben waren, 3—30 Stunden nach dem Tode auf Cystin gerade so wie beim mitgeteilten Fall untersucht (vgl. S. 143). Keine Spur von Cystin habe ich nachweisen können. Es handelte sich auch hier um rachitische Kinder im Alter von 19 Tagen bis 19 Monaten, 4 Knaben und 5 Mädchen, die an verschiedenen Krankheiten gestorben waren.

In 5 Fällen konnte das Tyrosin nur durch Sieden mit Millon's Probe, nicht aber kristallinisch nachgewiesen werden; vielleicht bestand das Tyrosin hier in peptidartiger Bindung.

Es liegt somit kein Grund vor eine postmortale Cystinbildung anzunehmen.

Wäre der Cystingehalt des Blutes und Harns während der Krankheit auch festgestellt, so würde man die unmittelbaren Beweise einer zeitlebens vorhandenen Cystinvermehrung im Körper haben. Solche intravitale Bestimmungen vom Cystingehalt des Blutes und Harns sind bei Kindern mit ähnlichem Krankheitsbild erwünscht.

Der zweite Fall betraf ebenfalls einen Knaben, der klinisch und pathologisch-anatomisch unzweideutige Übereinstimmung mit dem ersten zeigt.

Zweijähriger Knabe aus der Kinderklinik ist nicht gewachsen, psychisch normal. Appetit schlecht, Stuhlgang träge, Fäces hart. Trinkt viel, Polyurie. Harn riecht übel wie die Fäces.

Die Mutter bei der Geburt dieses Kindes erblindet, sie hatte eine Nierenkrankheit. Vor kurzer Zeit ist sie gestorben. Der Vater ist gesund (WaR. negativ). Aus dieser Ehe stammen noch zwei Kinder, ein fünfjähriges Mädchen, schwach und klein, und ein dreijähriger gesunder Knabe.

Bei der Geburt Gewicht 4 Pfund, es sollte einen Monat zu früh geboren sein. Das Kind ist nie gestillt.

Das Kind mager („atrophisch“). Körpergewicht 5,525 kg. Caput natiforme. Muskeln schlaff, Hautturgor schlecht, Haut trocken. Schwere, rachitische Erscheinungen am Skelett (Fontanellen weit offen, Nähte breit, häutige Lücken am Hinterkopf; rachitischer Rosenkranz, Vorderarm- und Unterschenkelphysisen geschwollen, Vorderarme und Oberschenkel nach außen konvex gekrümmt). In den seitlichen Lungenpartien feinblasiges Rasseln und Dämpfung. Bauch aufgetrieben, Fäces im Cöcum. Die Milz ist etwa 1½ cm vor dem Rippenbogen hart fühlbar.

Oberflächliche Lymphdrüsen nicht vergrößert. Fieber. Im Harn Serumalbumin, Indican, keine Glykose, kein Urobilin. Im Katheterharn ist der Eiweißgehalt nach Eshach 1,2 ‰. Im Sediment Leukocyten und viele körnige Zylinder. Der Hämoglobingehalt (Sahli) 70. Erythrocyten 3 690 000, Leukocyten 12 800 (24 ‰ neutrophile, 1 ‰ eosinophile, Übergangsformen 2 ‰, Lymphocyten 73 ‰).

Linksseitige Otitis media. Blutdruck zu hoch (92 mm Hg).

Das Fieber hält an, das Kind ist fast gar nichts; der Stuhlgang ist sehr träge. Eine rechtsseitige Pleuritis entwickelt sich. Der Allgemeinzustand wird schnell schlechter. Im Sediment des Harns jetzt viele Streptokokken. Der Liquor cerebrospinalis zeigt keine Veränderungen.

Nach einem Aufenthalt von 5 Wochen stirbt das Kind.

28 Stunden nach dem Tode Obduktion.

Gewicht 4,37 kg (normal 11 kg), Länge 63 cm (normal 79,1 cm). Die schweren, rachitischen Erscheinungen sind schon beschrieben. Thy-mus schwach entwickelt (Gewicht 2 g). In der rechten Pleurahöhle 20 ccm trüber, gelblicher Flüssigkeit mit Fibrinfetzen (serofibrinöse Pleuritis), die linke Lunge durchweg mit der Brustwand schwach verwachsen. Die Schleimhaut der Bronchi und Bronchioli etwas geschwollen, gerötet und mit Schleim bedeckt. Nirgendwo werden Herde aufgefunden, nur mikroskopisch längs der entzündeten rechten Pleura schmaler Streifen mit schwacher, desquamativer Entzündung. Hiluslymphdrüsen feucht, schwach gerötet. An Mesenteriallymphdrüsen dasselbe Bild, in ihnen schon ohne Lupenvergrößerung deutliche weiße Pünktchen und Streifchen (Cystinablagerung). Die übrigen Lymphdrüsen des Körpers ohne nachweisbare, makroskopische Veränderungen.

Das Herz (Gewicht 30 g, normal 51,9 g) enthält speckige Gerinnsel, Herzmuskel feucht und graubräunlich, ziemlich fest.

Die Milz (7,5 und 2,5 cm, Gewicht 35 g, normal 43,2 g) verhältnismäßig zu groß, die Kapsel gespannt und von einer dünnen Fibrinauflagerung bedeckt. An der Milz erkennt man auf dem Durchschnitt ohne Lupenvergrößerung (Fig. 6) gut die gelblichen und weißgelblichen Pünktchen und Streifchen (mit Eisenpigment gemischten kristallinischen Cystinablagerungen). Die länglichen grauen Streifen sind die Trabekulae; die Malpighi'schen Körperchen sind nur hier und da als durchscheinende, rötliche Fleckchen zu sehen. Die Milzfarbe ist abwechselnd violett und rosaviolett und durch die Cystinablagerungen tüpfelig. Von der Schnittfläche ist nur Blut abstreifbar.

Die Leber (Gewicht 235 g, normal 428,2 g) zeigt auf dem Durchschnitt keine deutliche Zeichnung, ziemlich blutreich. Konsistenz fest. Makroskopisch sehen wir schön die weißen oder weißgelblichen Tüpfelchen und Streifchen (Cystinablagerung) wie bei der Milz, aber nicht so ausgedehnt. Die Galle sieht bernsteinfarbig aus und enthält ziemlich viel Schleim. Die Gallenblasenwand weist keine Veränderungen auf.

Die Nieren (Gewicht 85 g, normal 90,6 g) zeigen deutliche, anatomische Veränderungen. Kapsel gespannt, Rinde hebt sich deutlich



vom dunkelvioletten, gelblich gestreiften Mark ab und quillt stark über die Schnittfläche, sie ist trübe und grauweißgelblich ohne Gefäßzeichnung. Die Nierenbeckenschleimhaut ist körnig, die Gefäße deutlich zu sehen (Fig. 7). Die Harnblase ohne Veränderungen.



Fig. 6. Die Milz ist tüpfelig durch die Cystinablagerungen. Es sind die weißen Pünktchen und Streifen. Die länglichen, groben Streifen sind die Trabekulae, die Malpighi'schen Körperchen sind als dunkle, runde Fleckchen zu sehen. Vergrößerte Abbildung.

Mit Ausnahme von kleinen Blutungsherden in der Magenschleimhaut an der Curvatura minor und major werden hier sowie in der Darmschleimhaut keine Veränderungen gefunden.

Die Glandula thyreoidea, das Pankreas, die Nebennieren zeigen keine makroskopischen Veränderungen.

Von der Kopfsektion mußte äußeren Umständen wegen Abstand genommen werden.

Was die Cystinablagerungen in den Zellen und Geweben

und die chemische Untersuchung anbetrifft, habe ich keine wesentlichen Abweichungen vom ersten mitgeteilten Fall feststellen können (s. S. 142).

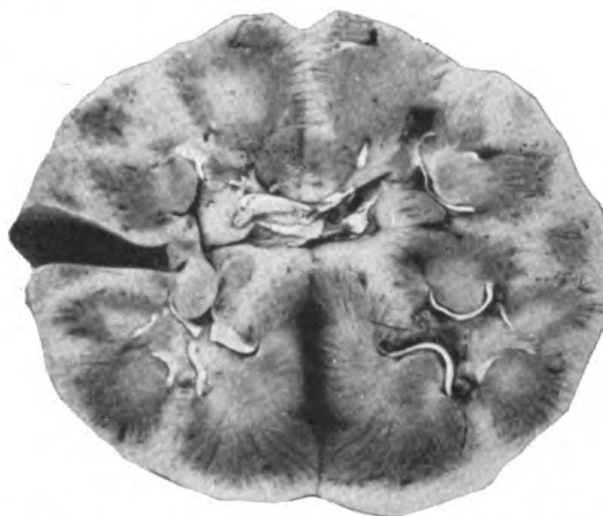


Fig. 7. Eine Niere, welche histologisch eine vielleicht pylogene, akute Nephritis mit beschränkter Cystinablagerung in der Rinde aufweist.

Insofern weicht das histologische Bild der Nieren, Milz, Bronchial- und Mesenteriallymphdrüsen, der Lunge ab, daß wir hier deutliche akute Entzündungserscheinungen nachweisen können.

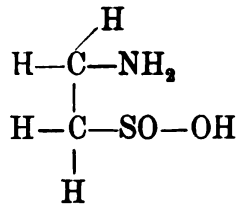
Das histologische Bild der Nieren zeigt außerdem noch eine akute nicht eitrige Pyelitis.

Wenn wir unter Berücksichtigung des Kaufmann'schen Falles das Krankheitsbild der drei Knaben zusammenfassen, so läßt sich folgendes als das Wesentliche der Krankheit herauschälen. Im Mittelpunkt steht die körperliche Untereentwicklung, in meinem zweiten Fall sogar seit der Geburt. In meinen beiden Fällen ist dagegen die psychische Entwicklung ganz normal. Der erste von mir mitgeteilte Fall zeigt anfänglich unter dem Einfluß der Insulintherapie eine bedeutende Verbesserung des Allgemeinzustandes, trotzdem bleibt das Gewicht dasselbe. Das Insulin hat anscheinend keinen Einfluß auf das Cystin ausgeübt. Die drei Kinder gehen an progressiver „Atrophie“ zugrunde, zwar in meinem ersten Fall in Verbindung mit Störungen des Zuckerhaushaltes und in meinem zweiten Fall unter Mitwirkung schwerer Infektionen (Pleuritis, Pyelitis und Mittelohrentzündung). In Zusammenhang mit dem mangelhaften, sogar ausbleibenden Wachstum kann man das Zuviel an Cystin auch vielleicht dadurch erklären, daß eine mangelhafte Bildung der Eiweiße, deren Bestandteil Cystin ist, einen Überschuß des Cystins im Organismus zur Folge hat.

Eine Stoffwechselstörung des Eiweißes liegt, wie die abnormen Cystinablagerungen in den verschiedenen Organen zeigen, zugrunde. Die Störung des Cystinstoffwechsels macht genaue Bestimmungen des Cystingehaltes des Blutes und Harnes bei ähnlichen Krankheitsbildern und bei gesunden Kindern erwünscht. Inwiefern das in den Organen abgelagerte Cystin vom „Organeiweiß“ oder (und) vom „Nahrungseiweiß“ stammt, können wir heute nicht sagen. Nur möchte ich hervorheben, daß die Eiweißzufuhr eben der Nierenerkrankungen der beiden Kinder wegen sehr eingeschränkt wurde. An dieser Stelle ist noch zu bemerken, daß dem Cystin als sog. Wachstumsstoff große Bedeutung zukommt (E. A b d e r h a l d e n (6)).

Welche Bedeutung haben die Rachitis und die Nierenerkrankung für das Krankheitsbild in meinen beiden Fällen? Darüber kann ich bis jetzt nichts aussagen, nur möchte ich bemerken, daß im Kaufmann'schen Fall über eine etwaige Rachitis und Nierenerkrankung nichts mitgeteilt wird. Ob also diese Erkrankungen

zu dem Krankheitsbild gehören, lasse ich, bis weitere Beobachtungen vorliegen, dahingestellt. Da zeitlebens nicht auf Cystin im Harn und im Blut gefahndet worden ist, wissen wir nicht inwiefern hier z. B. eine mangelhafte Ausscheidung des Cystins durch die Nieren eine Cystinretention im Körper bewerkstelligt hat. Wie bekannt, kommt das Taurin mit Cholalsäure gepaart als Taurocholsäure in der Galle vor. Nun kann das Cystin sowie auch das Cystein unter Oxydation in der S-H-Gruppe und  $\text{CO}_2$ -Abspaltung (Friedmann)



Taurin.

in das Taurin übergehen. Das Cystin könnte also die Muttersubstanz für das Taurin bilden; ein etwaiges Unvermögen der Leberzellen, aus Cystin Taurin zu bilden, ist auch im Auge zu behalten und würde eventuell die Anhäufung des Cystins im Organismus befördern.

Das Taurin kristallisiert in farblosen, oft sehr großen, glänzenden 4—6seitigen Prismen. Beim Sieden mit starker Kalilauge liefert es Essigsäure und schweflige Säure, nicht aber Schwefelalkali wie das Cystin.

Die bis jetzt in der Literatur berichteten drei Fälle gehören dem männlichen Geschlecht an; ob das männliche Geschlecht überhaupt bevorzugt ist, müssen weitere Beobachtungen lehren.

Im Kaufmann'schen Fall hat E. Abderhalden Cystinurie bei zwei Brüdern, beim Vater und Großvater der männlichen Linie feststellen können. Es handelte sich also um eine familiäre, hereditäre Erkrankung. Die hier mitgeteilten Fälle sind nicht aus Leiden gebürtig, die betreffenden Hausärzte haben ihre Mitwirkung zugesagt; ihre Untersuchungen sind aber bis jetzt noch nicht abgeschlossen, ich werde darüber später berichten. Hervorheben will ich noch, daß in meinem zweiten Fall die Mutter eine schwere Nierenerkrankung hätte, das fünfjährige Schwesterchen auch schwächlich und klein war.

**Literaturverzeichnis.**

1. E. Kaufmann, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 7. u. 8. Aufl. Bd. 2 S. 1107, 1922. — 2. E. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 38 S. 557, 1903. — 3. Charles Robin und F. Verdeil, Traité de chimie anatomique et physiologique normale et pathologique. Paris 1853. — 4. A. Niemann, Deutsches Arch. f. klin. Med. 18 H. 2 u. 3 S. 232, 1876. — 5. O. Hammarsten, Lehrbuch der physiologischen Chemie 8. Aufl. S. 139. Wiesbaden 1914. — 6. E. Abderhalden, Klin. Wochenschr. Jahrg. 3 Nr. 7 S. 268, 1924.
-

## Vergiftung mit *Amanita phalloides* Fr.

Von

Dr. Ludwig Welsmann, prakt. Arzt, Pelkum bei Hamm (Westf.).

Alljährlich erscheinen im Hochsommer in der Tagespresse Nachrichten über Todesfälle durch Pilzvergiftungen. Nach Untersuchungen des Breslauer Botanikers Dittrich (1) ist fast ausnahmslos *Amanita phalloides* Fr., der Grüne Knollenblätterschwamm, die Ursache. 80—90 Todesfälle hat Dittrich in einzelnen Jahren in Deutschland gezählt. Nach anderen ist die Zahl noch wesentlich höher. In auffallendem Gegensatz zu dem häufigen Vorkommen dieser Krankheit stehen die dürftigen kasuistischen Beiträge in der medizinischen Fachpresse (nach Harmsen (2) von 1900 bis 1921 nach Abzug meiner ersten Publikation (3) 56 Vergiftungen mit 30 Todesfällen, deren Anamnese zum Teil ganz unsicher ist). Ursache hierfür ist, daß die meisten Fälle auf dem Lande schnell tödlich enden und nur selten Kranke, und dann mit unsicherer Anamnese, in die großen Krankenhäuser und Kliniken gelangen. So erklärt es sich, daß das klinische Bild dieser wichtigen Krankheit bis heute noch nicht festgelegt ist. Seit 1916 habe ich mein Augenmerk auf diese Vergiftungen gerichtet und bis zum vergangenen Jahre 41 Erkrankungen mit 19 Todesfällen — ein einzig dastehendes großes Material — in meiner Tätigkeit in nächster Nähe von Hamm (Westf.) beobachten können. In allen Fällen habe ich durch genaue Nachforschungen am Orte der Erkrankung *Amanita phalloides* Fr. als sichere Ursache festgestellt. Von den Krankengeschichten gebe ich zwei gekürzt wieder.

1. Frau B. 21 Jahre. 13. VIII. 23. 12 Stunden nach Genuß von einigen Löffeln *A. phalloides* Erbrechen, Durchfälle. Puls 80, kräftig. Schmerzen in der Lebergegend. Leber nicht vergrößert. 14. VIII.

Herz: Töne rein, leise, Puls 128, fadenförmig. Der Leberrand überragt den Rippenbogen um 2 Fingerbreiten, der linke Leberlappen ist sehr druckempfindlich. Milz nicht palpabel.

Urin: E+; Esbach  $2\frac{0}{100}$ ; Z—; Sed.: Zahlreiche Epithelien. Urobilin—; Urobilinogen—; Indikan—. Diazo—. Blut—.

Blut: Rote Blutkörperchen 3 100 000

weiße " 8 600

Hb. nach Tallquist  $60\frac{0}{100}$

Blutbild: Polymorphkernige Leukocyten  $79\frac{0}{100}$

Lymphocyten  $16\frac{0}{100}$

Monocyten  $4\frac{0}{100}$

Eosinophile  $1\frac{0}{100}$

Nervensystem: Pupillen beiderseits gleich weit. Prompte Reaktion auf Lichteinfall und Nahsehen. Bauchdeckenreflexe auslösbar, beide Patellarreflexe und linker Achillessehnenreflex fehlen. Babinski rechts positiv. Keine Sensibilitätsstörungen.

Therapie: Magen- und Darmspülung. Wiederholte Kampfer- und Strychnininjektionen. Im Laufe des Tages drei intravenöse  $20\frac{0}{100}$  ige Traubenzuckerinfusionen zu je 250 ccm. Nach der ersten Infusion vorübergehende Besserung des Pulses; nach den folgenden keine Besserung der Herztätigkeit. Temperatur 37. Sensorium frei.

Pat. wird pulslos. Exitus 57 Stunden nach Krankheitsbeginn.

2. Frau B. 69 Jahre. 13. VIII. 23. 15 Stunden nach Genuß einiger Löffel A. phalloides Erbrechen, Durchfälle. In den ersten 24 Stunden nach Krankheitsbeginn nicht bettlägerig. 14. VIII. Puls kräftig, 76, Leber nicht vergrößert. 15. VIII. Puls beschleunigt, 110, gut gefüllt. Leber und Milz nicht vergrößert.

Urin: E+; Esbach  $1\frac{0}{100}$ ; Z—; Sed.: zahlreiche granul. Zylinder, vereinzelte rote Blutkörperchen, Epithelien. Urobilin—; Urobilinogen—; Diazo—; Indikan—.

Blutdruck: 80/50 mm Quecksilber.

Nervensystem: Pupillen eng, reagieren auf Lichteinfall und Nahsehen. Patellarreflexe und Achillessehnenreflexe beiderseits vorhanden. Babinski beiderseits positiv.

Therapie: Magen- und Darmspülung. Wiederholte Kampferinjektionen. Im Laufe des Tages zwei  $20\frac{0}{100}$  ige intravenöse Traubenzuckerinfusionen zu je 250 ccm. Tropfklistiere. Der Puls erholt sich nicht.

17. VIII. 23. Deutliche Nackensteifigkeit und leichte Starre in beiden Armen. Lumbalpunktion: Liquor klar, keine Druckerhöhung, keine Zellvermehrung, Pandy—.

Zwei intravenöse Traubenzuckerinfusionen zu je 250 ccm. Der letzten werden 5 Tropfen einer Adrenalinlösung  $1\frac{0}{100}$  zugefügt. Keine Besserung des Pulses. Im Laufe des Tages Lungenödem, Somnolenz. Exitus  $4\frac{1}{2}$  Tage nach Krankheitsbeginn. Beide Kranke wurden im Städtischen Krankenhaus Hamm (Oberarzt San.-Rat Dr. Lethaus) behandelt.

Die übrigen 17 tödlich endenden Fälle verliefen ähnlich. Der Tod trat stets infolge Kreislaufschwäche ein. In den 22 günstig

verlaufenen Fällen blieb der Puls gut. Im übrigen verhielten sich die Organe, insbesondere Leber und Niere, ebenso wie bei den Todesfällen. In 5 Fällen habe ich die Obduktion vornehmen können. Die Untersuchung der Organe im pathologischen Institut Würzburg durch Prof. Eugen Kirch, dem ich für die Überlassung des Befundes meinen Dank ausspreche, ergab folgendes:

Leber: starke bis hochgradige Verfettung der Acini.

Niere: starke bis hochgradige Verfettung aller Kanälchen. Glomeruli und Zwischengewebe unverändert. Keine Blutungen. Keine sicheren Kalkzylinder.

Milz: bisweilen Pulpahyperplasie. Kein Fett.

Herz: geringe bis ziemlich starke fleck- und bänderförmige Fettdegeneration der Muskelfasern.

Zwerchfell und M. rect. abdom.: keine bis mäßig starke Fettdegeneration einzelner Muskelfasern.

An Hand meines großen Beobachtungsmaterials glaube ich jetzt die Krankheitssymptome der Phalloidesvergiftung einigermaßen sicher angeben zu können. Nach einer Latenzzeit von 7 bis ungefähr 40 Stunden, während der vollständiges Wohlbefinden besteht, treten meist recht stürmische Durchfälle und Erbrechen auf. In schweren Fällen besteht gleich zu Anfang eine auffallende Erschöpfung. Das Sensorium ist völlig frei, nur bei länger dauernden Fällen kommt es kurz vor dem Tode zu einer Somnolenz. Die Reflexe sind meist erhalten, in einzelnen schweren Fällen kurz vor dem Tode nicht mehr auslösbar. Krämpfe, Trismus, Konvulsionen treten nie auf. Die Nackensteifigkeit im Falle 2, die bald wieder vorüber ging, möchte ich als einen zufällig aufgetretenen, durch andere Ursachen hervorgerufenen Meningismus deuten. Ikterus, den andere Autoren gesehen haben, ist von mir nicht beobachtet. Den Ikterus, der in einem günstig endenden Falle auftrat, führe ich auf eine andere Ursache zurück. Da nur hier Temperatursteigerungen gesehen sind, ist in erster Linie anzunehmen, daß der Ikterus infektiöser Natur gewesen ist. Die Urobilin- und Urobilinogenprobe ist in allen Fällen, abgesehen von demjenigen, in dem Ikterus vorhanden war, negativ gewesen. In vielen Fällen ist eine Vergrößerung der Leber bis zu 3 Querfinger unter dem Rippenbogen festzustellen. Auffallend ist dabei die in einzelnen Fällen schnell anwachsende, auf Druck äußerst empfindliche Vergrößerung des linken Leberlappens. Die Vergrößerung der Leber geht in den günstig endenden Fällen bald wieder zurück. Eine Vergrößerung der Milz ist in keinem Fall mit Sicherheit beobachtet. Bei den Durchfällen sind Schleim- und Blutbeimengungen nicht sicher festgestellt. Im Urin

wurde Eiweiß in geringen Mengen gefunden. Das Albumen verschwand in den günstig verlaufenen Fällen bald wieder. In 4 Fällen, von denen zwei tödlich endeten, tranken Säuglinge die Milch der erkrankten Mütter, ohne selbst den geringsten Schaden zu nehmen. Das Gift geht also sicher nicht in die Milch über.

Das Schicksal der Kranken hängt ab vom Verhalten des Pulses. Erbrechen und Durchfälle sind nicht so groß, daß die zunehmende Kreislaufschwäche durch die Wasserverarmung des Körpers zu erklären ist. Auch ist nicht, wie ich früher vermutete, die Verfettung des Herzmuskels als Ursache hierfür anzunehmen. Aus später noch zu besprechenden Gründen ist vielmehr eine Lähmung des Vasomotorenzentrums als Ursache der Kreislaufschwäche anzusehen. Auf Grund meiner Beobachtungen teile ich die Phalloidesvergiftung wie folgt ein:

1. Vergiftung mit Lähmung des Vasomotorenzentrums,
2. Vergiftung ohne Lähmung des Vasomotorenzentrums.

Gruppe 1: Tritt die Lähmung auf, so wird der Puls klein, frequent, fadenförmig, später nicht mehr fühlbar. In den schwersten Fällen sind die Kranken schon wenige Stunden nach Auftreten der ersten Vergiftungserscheinungen pulslos. In anderen bleibt der Puls anfänglich gut, verschlechtert sich dann plötzlich ohne erkennbare Ursache. Körperliche Anstrengungen, die mehrere Kranke trotz aller Warnung ausführten, haben eine erkennbare schädigende Wirkung nicht gehabt. Auch die Häufigkeit der Durchfälle hat hierauf keinen Einfluß. Diese Fälle enden vielleicht alle tödlich. Bei meinen Kranken ist es in keinem Falle, in dem die Pulsverschlechterung einsetzte, trotz aller, auch frühzeitiger therapeutischer Maßnahmen gelungen, das Leben zu erhalten. Die Kranken sterben in der Zeit vom zweiten bis sechsten Tage nach Pilzgenuß.

Gruppe 2: Die Erscheinungen einer Lähmung des Vasomotorenzentrums fehlen. Im übrigen sind die Krankheitserscheinungen die gleichen wie bei Gruppe 1. Die Fälle der zweiten Gruppe verlaufen alle günstig.

Die Erklärung dieses Krankheitsbildes, insbesondere der langen Latenzzeit, hat große Schwierigkeiten geboten. 1916 zeigte Fischler (4), daß man bei einem mit „Eckscher Fistel“ operierten Hunde ein Krankheitsbild hervorrufen konnte, das unter Krämpfen schnell zum Tode führte, und das Fischler, da eine Verarmung des Blutes an Zucker festgestellt werden konnte, glykoprive Intoxikation nannte. In den Leberläppchen fand Fischler Veränderungen, die er zentrale Läppchennekrose bezeichnete. Jetzt



glaubte man, des Rätsels Lösung gefunden zu haben. Treupel und Rehorn (5), denen sich die späteren Autoren anschließen, behaupten etwa folgendes: „Durch das Gift von *A. phalloides* wird das Leberparenchym geschädigt. Zunächst versucht die Leber den intermediären Stoffwechsel aufrecht zu erhalten. Gelingt das nicht mehr, dann treten plötzlich die Erscheinungen der Leberinsuffizienz auf, die sich mit den Symptomen der glykopriven Intoxikation decken. So ist auch die eigenartig lange Latenzzeit zu erklären.“

Liegen nun bei der Phalloidesvergiftung Anzeichen einer Leberschädigung vor? In meinen Fällen ist Ikterus nicht beobachtet. Urobilin und Urobilinogen waren niemals nachzuweisen. Für den Ikterus und die positive Urobilin- und Urobilinogenprobe in dem einzelnen Falle sind, wie oben ausgeführt, andere Ursachen als eine Phalloidesvergiftung anzunehmen. Durch U m b e r (6) bin ich nachträglich auf das Symptom des Foetor hepaticus aufmerksam gemacht. Soweit ich mich entsinnen kann, habe ich ihn niemals beobachtet. Krämpfe traten nie auf. Klinisch können wir deshalb bei der Phalloidesvergiftung von einer Leberschädigung nicht sprechen. Und weiter sind die Symptome der glykopriven Intoxikation grundverschieden von denen der Phalloidesvergiftung. Die Ursache für die bisherige irrtümliche Erklärung der Symptome der Phalloidesvergiftung liegt darin, daß den Autoren ein ungenügendes und unsicheres klinisches Beobachtungsmaterial zur Verfügung stand. Für die Beurteilung des Krankheitsbildes war man daher in erster Linie auf den pathologisch-anatomischen Befund angewiesen. Durch die Untersuchungen von Paul Prym (7), dann vor allem durch eingehende von M. B. Schmidt (8), denen sich die von Eugen Fraenkel (9) anschlossen, wurde festgestellt, daß bei Phalloidesvergiftung stets erhebliche Fetteinlagerungen in der Leber, der Niere, dem Herzen und der gesamten quergestreiften Muskulatur gefunden wurden, die man als Degeneration deutete. M. B. Schmidt fand in der Leberzelle teils feinkörnige Trübung vor, die er als Fettdegeneration, teils einzelne Fettröpfchen, die er als Fettinfiltration bezeichnete. Beide Vorgänge sah er als degenerative an. Dieser Leberbefund hat offenbar die klinischen Autoren veranlaßt, die Erscheinungen der Phalloidesvergiftung als Symptome einer

---

Anmerkung: Neuerdings behauptet Fischler (Münchener med. Wochenschrift 1923, Nr. 47, S. 1407), daß glykoprive Intoxikation dasselbe ist wie das Krankheitsbild, das die Entdecker des Insulins Banting und Best hypoglykämische Reaktion nennen. Danach würden die Symptome der Phalloidesvergiftung mit denen der hypoglykämischen Reaktion übereinstimmen!

Leberinsuffizienz zu erklären. Von besonderer Bedeutung für die Beurteilung ist das spätere Verhalten der Leber in den nicht tödlich endenden Fällen. Beobachtungen hierüber liegen m. W. noch nicht vor. Als praktischer Arzt auf dem Lande bin ich in der glücklichen Lage, das Schicksal der meisten meiner Kranken verfolgen zu können. Im November 1923 habe ich von 22 am Leben gebliebenen Personen 20 nachuntersuchen können. Eiweiß-, Zucker-, Urobilin-, Urobilinogenprobe waren stets negativ. Alle, darunter auch zwei Potatoren, von denen einer schon 4 Jahre beobachtet wird, waren gesund. Leberschädigungen wurden nicht nachgewiesen.

Da in keinem unserer Fälle am Krankenbette und auch später nicht im Verlaufe von Jahren eine Leberschädigung aufgetreten ist, so dürfen wir das Gift der *A. phalloides* nicht zu den hepatotropen Noxen zählen, wie es bisher geschehen ist, und es sind vom klinischen Standpunkte die Fettansammlungen in der Leber nicht als degenerative anzusehen. Es ist vielmehr anzunehmen, daß wir es bei diesen Fettanhäufungen mit einer Abwehrmaßnahme des Körpers für die bedrohte Zelle zu tun haben. Das Fett ist nicht oder wohl nur ausnahmsweise in der Zelle selbst durch Degeneration gebildet, sondern es ist an den Fettdepots des Körpers durch das Phalloidesgift mobilisiert und zur Leber zum Schutze der bedrohten Zelle gebracht. Eine Degeneration, die bis zur Insuffizienz führt, können wir nicht annehmen. Es wird vermutet, daß Pilzvergiftungen die Ursache für später auftretende Lebercirrhosen sein können. Sichere Beobachtungen liegen hierfür nicht vor. In meinen Fällen ist niemals, auch nicht bei den beiden Potatoren, eine Cirrhose festgestellt. Unsere Untersuchungen ergeben, daß das Fett aus der Leber bald wieder verschwindet und eine *Restitutio ad integrum* des Organs eintritt. Einen Ausgang der Krankheit in akute Leberatrophie, wie ihn M. B. Schmidt in einem Fall beschreibt, habe ich bei keinem Kranken gesehen.

Ähnlich wie in der Leber sind die Fetteinlagerungen in der Niere, im Herzen und in der quergestreiften Muskulatur zu bewerten. Klinisch verschwindet das geringe Albumen im Urin bald wieder, eine länger dauernde Schädigung kommt nicht vor.

Weiter habe ich niemals im Anschluß an Phalloidesvergiftung eine Schädigung des Herzens und der Körpermuskulatur nach-

weisen können. Von meinen Kranken haben sieben der bergmännischen Bevölkerung angehörende Männer auffallend schnell nach überstandener Vergiftung ihre schwere körperliche Arbeit wieder aufgenommen. Die Fetteinlagerungen im Herzen und in der quergestreiften Muskulatur verschwinden also auch schnell.

In den früh tödlich endenden Fällen ist von M. B. Schmidt und Eugen Kirch in den Kupffer'schen Sternzellen Fett gefunden, das in länger dauernden fehlte. Ähnlich scheinen sich nach den Untersuchungen von M. B. Schmidt das ganze retikuloendotheliale System (Aschoff 10) und auch die Langerhansschen Inseln zu verhalten. Ob es sich hier um eine physiologische Fettanhäufung oder ebenfalls um mobilisiertes Fett handelt, dessen Abwehr dem Organismus in den länger dauernden Fällen bereits gelungen ist, müssen spätere Untersuchungen zeigen. Jedenfalls ist die Fettanhäufung in dem Inselapparat schon deshalb nicht als Degeneration anzusehen, da in keinem Fall Glykosurie beobachtet ist.

Die Therapie der Phalloidesvergiftung galt bis vor kurzem als aussichtslos. 1920 berichtete Blank (11) von „zauberhaften“ Erfolgen, die er mit Traubenzuckerinfusion bei einer Reihe von Fällen aus der Umgegend von München gehabt haben wollte. Bei den im Städtischen Krankenhause Hamm von San.-Rat Dr. Lethaus behandelten Fällen ist neben anderen therapeutischen Maßnahmen von intravenösen Traubenzuckerinfusionen Gebrauch gemacht worden. Der tödliche Ausgang ließ sich in den schweren Fällen, auch da, wo diese Behandlung frühzeitig einsetzte, nicht abwenden. Nirgendwo haben wir die von Blank beschriebenen „zauberhaften“ Erfolge gesehen. Vor allem wurde keine oder nur eine ganz vorübergehende Besserung des Pulses beobachtet. Blank geht von der irrigen Ansicht aus, daß der Wasserverlust das Krankheitsbild beherrsche. Das ist, trotzdem die Durchfälle sehr profus sein können, durchaus nicht immer und oft gerade bei den schwersten Vergiftungen nicht der Fall. Wenn ich meine Fälle mit denen Blank's vergleiche, will es mir fast zweifelhaft erscheinen, ob es sich in diesen, deren Anamnese eine recht unsichere ist, überhaupt um Pilzvergiftungen handelt. Wenn Blank's Ansicht zutreffend wäre, so hätten doch, wie Harmsen richtig bemerkt, die früher vielfach angewandten Kochsalzinfusionen einen ähnlichen Erfolg haben müssen. Da wir nun schon früher gezeigt haben, daß die Annahme Treupel's und Rehorn's, es handle sich bei der Phalloidesvergiftung um eine schwere Funktionsstörung der Leber analog der glykopriiven Intoxikation, unzutreffend ist, so ist auch

nach dieser Seite Blank's Therapie nicht zu stützen. Aber selbst wenn Treupel's und Rehorn's Ansicht richtig wäre, so wäre doch die Traubenzuckertherapie immer nur eine symptomatische, die angeblichen Dauererfolge Blank's ließen sich nicht erklären. In Wirklichkeit aber hat sie, wie oben ausgeführt, in den schweren Fällen versagt. In leichten Fällen tritt schnell Besserung ein. Ist die Dosis toxica für das Vasomotorenzentrum beim Pilzgenuß erreicht, — wir erkennen dies am Schlechterwerden des Pulses — so sind wir mit unseren heutigen therapeutischen Hilfsmitteln nicht imstande, die Kranken zu retten. Die Prognose ist mit größter Vorsicht zu stellen, da oft in anfänglich leicht erscheinenden Fällen ohne erkennbare Ursache eine schnell zu Tode führende Kreislaufschwäche eintritt.

Kobert (12) fand bei seinen Laboratoriumsversuchen, daß der Giftgehalt von *A. phalloides* in den verschiedenen Jahren wechselt, ja, daß die Pilze in einzelnen Jahren fast giftfrei sind. An Hand meines klinischen Beobachtungsmateriales habe ich bereits in meiner früheren Arbeit diese Angaben Kobert's, die von anderer Seite bestritten sind, durchaus bestätigen können. Meine Untersuchungen der letzten Jahre ergaben, daß die große Zahl der tödlichen Vergiftungen in die ersten Wochen nach Auftreten der Pilze, d. i. gewöhnlich in den August fällt. Später werden nur noch selten Todesfälle gemeldet, obwohl die Wachstumszeit von *A. phalloides* noch lange andauert. Die größte Giftigkeit der Pilze fällt also in die ersten Wochen ihres Wachstums.

Welches Gift der *A. phalloides* hat nun die beschriebenen Krankheitserscheinungen und anatomischen Veränderungen hervorgerufen? Über die älteren Untersuchungen ist bei Zellner (13) und Abel und Ford (14) nachzulesen. 1891 fand Kobert ein hämolytisches Gift, das rote Blutkörperchen auflöst und das er Phallin nannte. Es wurde durch Erhitzen bei 65° zerstört. Später fand er noch 1 bis 2 Alkaloide. Zwei amerikanische Autoren, Abel und Ford (14), setzten 1906 Kobert's Versuche an Pilzen aus der Gegend von Baltimore fort. Sie bestätigten Kobert's Untersuchungen; denn ihr Amanitahämolysin ist wohl identisch mit Kobert's Phallin. Sie machten weiter die wichtige Beobachtung, daß das Amanitahämolysin unter Zusatz von 0,3% HCl und Pepsin bei 37,5° zerstört wird. Das von ihnen chemisch genau untersuchte Gift bezeichneten sie als ein Glykosid. Weiter wurde von ihnen ein hitzebeständiges Alkaloid gefunden, das sie Amanitaxin nannten. Kobert's Schüler Fritz Rabe (15) nahm 1911

die Untersuchungen wieder auf. Nach seinen Angaben ist das hämolytische Gift ein Toxalbumin und hat das Alkaloid muskarinartige Wirkungen. Da die Pilze meist gekocht gegessen werden, ist anzunehmen, daß das Phallin gewöhnlich vor dem Genuß zerstört wird. In einem von Meusbürger (16) veröffentlichten Fall fand ich, daß auch nach Genuß von ungekochten *A. phalloides* Krankheitsverlauf und Sektionsbefund dieselben sind wie nach Genuß von gekochten. Das Phallin wird also offenbar in vivo durch den Magensaft zerstört, eine Beobachtung, die mit den in vitro gemachten Versuchen Abel's und Ford's übereinstimmt. Da das Alkaloid muskarinartige Wirkung am Froschherz zeigt, so ist es auch nicht als Ursache der Vergiftungserscheinungen anzusehen. Das Krankheitsbild läßt sich nach unseren heutigen Erfahrungen nur erklären, wenn wir ein Gift annehmen, dessen Wirkung dem der bakteriellen Toxine gleicht. In schweren Fällen sehen wir eine auffallende Ähnlichkeit mit schwerer toxischer Diphtherie. Hier wie dort ist das Bewußtsein erhalten. Es besteht ein großes Schwächegefühl, die auftretende Kreislaufschwäche, die als Lähmung des Vasomotorenzentrums zu deuten ist, kann durch keine Excitantien beseitigt werden. Wie bei den bakteriellen Infektionen, so finden wir auch bei der Phalloides „infektion“ (so müßten wir sie eigentlich nennen) eine lange Latenzzeit. Und da die meisten tödlichen Vergiftungen nur in den ersten Wochen der Wachstumszeit vorkommen, so liegt dies, wie gesagt, daran, daß die Pilze nach dieser Zeit ihre Giftwirkung, richtiger gesagt, ihre Virulenz, verloren haben, ein Vorgang, der uns bei den niederen Pilzen wohl bekannt ist. Es sind demnach mehrere Gründe, die uns berechtigen, als wirksame Substanz ein Gift anzunehmen, das in seiner Wirkung den bakteriellen Toxinen gleichzusetzen ist, auch ohne daß es gelungen ist, dieses Gift aus den Pilzen zu gewinnen. Über die chemische Zusammensetzung dieser rätselhaften Toxine wissen wir heute noch nichts. Die einzige Erfolg versprechende Therapie kann nur in Immunisierung bestehen.

Die Nomenklatur der Phalloidesgifte ist sehr verwirrend und wenig glücklich in der Auswahl der Namen. Ich schlage folgende Bezeichnungen vor: Als erstes Wort ist „Phallin“ zu gebrauchen, nicht „Amanita“, da eine ganze Reihe Pilze, auch Speisepilze, zur Amanitagruppe gehören.

1. Phallintoxin (ein zur Gruppe der bakteriellen Toxine

gehörendes Gift, ruft wahrscheinlich allein die Vergiftungserscheinungen hervor, bisher noch nicht chemisch untersucht).

2. Phallinhämolysin (ein hämolytisches Gift, Kobert's Phallin, Abel's und Ford's Amanitahämolysin).

3. Phallinmuskarin (ein Alkaloid, das muskarinartige Wirkungen am Tier zeigt, vielleicht identisch mit dem Amanit toxin Abel's und Ford's; genaue Untersuchungen fehlen noch).

### Literatur.

- 1) G. Dittrich, Die Pilzvergiftungen der letzten Jahre. Naturwissensch. Wochenschr. 1917, Nr. 22. — 2) E. Harmsen, Über Pilzvergiftungen. Zeitschr. f. ärztl. Fortb. 1922, Nr. 10 u. 11. — 3) L. Welsmann, Über Vergiftungen mit grünem Knollenblätterschwamm (*Amanita phalloides*). Medizin. Klinik 1921, Nr. 26. — 4) F. Fischler, Physiologie u. Pathologie der Leber. Berlin 1916, Springer. — 5) G. Treupel und E. Rehorn, Über Knollenblätterschwammvergiftung. Deutsche med. Wochenschr. 1920, Nr. 19 u. 20. — 6) F. Ueber, Akute und subakute Leberatrophy. Klin. Wochenschr. 1922, 1. Jahrg., Nr. 32. — 7) Paul Prym, Zur pathologischen Anatomie der Pilzvergiftungen. Virchow's Arch. für path. Anatomie u. Physiologie u. klin. Medizin 226. Bd., 1919. — 8) M. B. Schmidt, Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen nach Pilzvergiftung. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre Bd. 3, H. 3/4 (1918). — 9) Eugen Fraenkel, Über Knollenblätterschwammvergiftung. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 42. — 10) L. Aschoff, Das retikulo-endotheliale System und seine Beziehungen zur Gallenfarbstoffbildung. Münchener med. Wochenschr. 1922, Nr. 37. — 11) G. Blank, Über Knollenblätterpilzvergiftung. Münchener med. Wochenschrift 1920, Nr. 36. — 12) R. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. — 13) J. Zellner, Chemie der höheren Pilze. Leipzig 1907 (Engelmann). — 14) John J. Abel and William W. Ford, On the poisons of *Amanita phalloides*. The Journal of Biological Chemistry. Volume II. New York City 1906—07, S. 273. — 15) Fritz Rabe, Beiträge zur Toxikologie des Knollenblätterschwammes. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 9, 1911, S. 352. — 16) Ed. Meusburger, Ein typischer Vergiftungsfall durch Knollenblätterpilz. Pilz- und Kräuterfreund 1920, H. 2, S. 47.

Aus der Städtischen Krankenanstalt in Kiel.

## Über die chemische Zusammensetzung des Pankreas bei Krankheiten und ihre Beziehung zum anatomischen und klinischen Bilde.

### I. Pankreaserkrankungen ohne Diabetes.

Von

G. Hoppe-Seyler, K. Heesch und H. Waller-Kiel.

Das Pankreas ist in den letzten Jahrzehnten in zunehmendem Maße Gegenstand wissenschaftlicher Forschung geworden, da man seine hohe Bedeutung in physiologischer und pathologischer Beziehung immer mehr kennen lernte. Außer der experimentellen Forschung, der es namentlich gelang, auch die innere Sekretion des Organs, namentlich gestützt auf die Versuche von v. Mehring und Minkowski klar zu legen, und der klinischen Beobachtung hat auch die pathologische Anatomie die krankhaften Veränderungen und den Zusammenhang mit den Störungen, wie sie das Krankheitsbild beherrschen, klar zu legen verstanden. Der eine von uns (H.-S.) hat bald nach der Entdeckung von v. Mehring und Minkowski über den Zusammenhang von Pankreasausfall und Diabetes die infolge von Störungen im Gefäßsystem besonders bei Arteriosklerose sich entwickelnden Pankreasveränderungen näher untersucht und so die besonders bei älteren Leuten sich entwickelnde Diabetesform klar zu legen versucht. Besonders sind es danach die in den Langerhans'schen Inseln sich bildenden mit Sklerosierung, hyaliner und hydropischer Degeneration einhergehenden Veränderungen, welche für das Entstehen und den Grad der diabetischen Stoffwechselanomalie maßgebend sind. Auch bei Syphilis, nach manchen Autoren auch bei Tuberkulose, was aber noch strittig ist, kommt es zu tiefgreifenden Veränderungen im

Pankreas. Geringere Veränderungen dagegen findet man vielfach bei jugendlichen Diabetikern, ja manchmal vermißt man dort überhaupt ausgesprochene Veränderungen.

Wir haben nun, um die Veränderungen des Pankreas unter solchen Verhältnissen genau kennen zu lernen, nicht bloß anatomisch das Organ genau untersucht, sondern auch die chemische Zusammensetzung des Pankreas, die bis jetzt noch kaum genau studiert ist, im normalen und krankhaft veränderten Zustand festzustellen gesucht.

Diese chemische Untersuchung geschah in der Weise, wie sie der eine von uns (H.-S.), bei Lebererkrankungen angegeben hat (1) (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 116 S. 68, 1921; Bd. 130 S. 217, 1923), und zwar hat von uns Heesch das Organ frei präpariert und die chemische Untersuchung überwacht, während Waller die anatomische Untersuchung unter Anleitung von Herrn Prosektor Dr. Emmerich, dem wir dafür sehr dankbar sind, ausgeführt. Da das Organ nach dem Tode sehr rasch der Autolyse anheimzufallen pflegt, was dann eine wesentliche Störung des chemischen und anatomischen Bildes erzeugt, so wurden die Leichen möglichst bald (gewöhnlich 1—3 Stunden) nach dem Tode seziiert, das Organ genau gewogen und rasch verarbeitet, indem gleich nach sorgfältigem Zerkleinern in einer Fleischhackmaschine die Trockengewichtsbestimmung, die Bestimmung des koagulablen Eiweiß, der löslichen N-Substanzen, der Fette und der Asche vorgenommen wurden. Zugleich wurden Teile aus Kopf, Mitte und Schwanz sorgfältig mit Formalin oder Sublimat fixiert und dann mit verschiedenen Färbemethoden (Hämatoxylin-Eosin, Eisen-Hämatoxylin-Eosin nach Weigert, Methylgrün-Pyronin, Sudan) untersucht.

Über die Resultate der Untersuchung von 20 Fällen haben wir schon früher kurz berichtet (2). Es soll jetzt eingehender die Untersuchung von 46 Fällen erörtert werden, und zwar in der Weise, daß in dieser Mitteilung die nicht mit Diabetes einhergehenden Fälle zusammengestellt und so das Bild der verschiedenen Formen der Pankreasveränderungen auf Grund dieser Untersuchungen festzustellen gesucht wird, während die diabetischen Erkrankungen des Pankreas dann eingehender in einer späteren Mitteilung zur Darstellung kommen sollen.

### 1. Das normale Pankreas.

Die Zusammensetzung des normalen Pankreas ist noch wenig bekannt. Daher haben wir auch eine Reihe von Bauchspeichel-



Tabelle I.

	Gesamtgewicht		Trockengewicht		Stickstoff				Prozentverhältnis d. löslichen Gesamt-N		Koagulables Eiweiß		Fett		Asche	
	%	g	%	g	koagulabel	löslich	gesamt	%	g	%	g	%	g	%	g	%
1. a) Fall H.	78	18,3	14,3	1,7	1,8	0,327	0,2	2,0	1,5	16,0	10,8	8,3	2,2	1,7	1,1	0,8
b) Normales Pankreas	68	19,5	13,0	1,7	1,1	0,348	0,26	2,0	1,3	16,8	10,7	7,1	3,0	2,0	1,4	0,7
2. Chronische Atrophie	49	20,9	9,6	1,9	0,8	0,415	0,18	2,3	1,0	17,4	12,0	5,5	4,3	1,9	0,9	0,4
3. Verfettung	66,4	25,2	16,6	2,0	1,3	0,354	0,22	2,3	1,5	15,3	12,7	8,5	14,0	9,4	0,9	0,6
4. Lipomatose	69,4	27,9	18,9	1,6	1,0	0,363	0,2	1,9	1,3	17,8	10,2	6,9	15,4	9,8	1,0	0,7
5. Arteriosclerotische Veränderungen	61,1	21,4	13,1	2,0	1,2	0,342	0,18	2,3	1,3	15,6	12,7	7,2	4,8	3,1	1,0	0,8
6. Subakute Pankreatitis	42,6	26,0	11,0	1,6	0,7	0,444	0,19	2,0	0,9	21,0	10,0	4,2	18,8	8,0		
7. Perisialangitis pancreatica	43,7	29,1	12,7	1,8	0,7	0,644	0,27	2,1	0,9	22,2	11,4	4,9	12,4	5,4	0,9	0,3
8. a) Pankreas-cirrhose	46,3	24,7	11,4	1,9	0,8	0,302	0,13	2,1	0,9	12,6	12,0	5,5	8,9	4,1	0,8	0,3
b) Syphilitische Pankreatitis	60,2	32,7	22,7	1,5	0,7	0,322	0,2	1,9	0,9	19,1	9,4	4,8	18,7	15,1	0,7	0,4

1-\*

drüsen untersucht, die keine oder nur geringe anatomische Veränderungen darboten, und wobei es zu keinen deutlichen Störungen der Pankreasfunktion im Leben gekommen war.

Was zunächst die Größe und das Gewicht des Pankreas betrifft, so zeigen sich da ziemlich große Unterschiede, ohne daß krankhafte Veränderungen vorhanden wären. Anscheinend variiert das Organ in dieser Beziehung sehr stark, und zwar vielleicht in der Weise, daß es bei Leuten, welche reichlich Nahrung zu sich zu nehmen pflegen, größer ist, als bei solchen, die mäßiger leben.

Die Angaben in der Literatur stimmen daher auch wenig überein, wie aus einer Zusammenstellung von Rößle (3) hervorgeht. Im ganzen liegen diese Werte höher als die von uns gefundenen. Dabei kommt in Betracht, daß wir recht sorgfältig das Pankreas aus seiner Umgebung herausschälten, was bei Sektionen gewöhnlich nicht geschieht. Es ist also anzunehmen, daß die bei nicht so sorgfältiger Präparation erhaltenen Werte zu hoch sind. Werte von 90—120 g, wie sie in Lehrbüchern sich finden, liegen wohl zu hoch. Die Angaben von Joessel (60—70 g), Poirier (60—80 g), Aßmann im Mittel 71,6 g, Wideroe (63,5—70,5 g) (nach Rößle) entsprechen wohl mehr den gewöhnlichen Verhältnissen.

Rößle's eigene Werte, z. T. auf Müller's zahlreichen Wägungen beruhend, geben wohl die besten Anhaltspunkte. Bei kräftigen Soldatenleichen fand Rößle 88—91 g, nach dem Material von Müller ergeben sich in den Lebensjahren 20—70 bei Männern Werte von 66,8—75,9 g, bei Frauen solche von 55,4—69,0 g. Nach dem 80. Jahr sinkt das Gewicht infolge Altersatrophie bis auf 42,5 g bei Männern, 38,7 g bei Frauen.

Nimmt man die Werte zwischen 20 und 70 Jahren, so erhält man als Mittelwert dieser Zahlen 71,2 g für Männer und 62 g für Frauen. Eine Anzahl von Bauchspeicheldrüsen, die wir untersuchten, zeigten nur so geringe Veränderungen, wie leichte Zellinfiltrationen um die Gänge oder geringe Verfettung, daß diese wohl nicht in Betracht zu ziehen waren. Es handelte sich besonders um Leute in jugendlichem und mittlerem Alter, die an Lungentuberkulose gelitten hatten. Gar keine abnormen Veränderungen im mikroskopischen Bilde hat das Pankreas eines 27jährigen Mannes, der an Lungentuberkulose gestorben war. Die bei diesem Fall erhaltenen Werte sind unter Nr. 1 a in der Tabelle angegeben, die Mittelwerte von 7 Fällen, die nur ganz geringe Veränderungen zeigten, unter Nr. 1 b.

Hauptsächlich in Betracht kommen für die späteren Aus-

führungen die Werte für Gesamtgewicht, 78 g bei Fall H, 68 g im Mittel, Gewichte der Trockensubstanz: 14,3 bei Fall H, 13,0 im Mittel, des koagulablen Eiweiß: 8,3 g bei Fall H, 7,1 g im Mittel, des Fettes 1,7 g bei Fall H, 2,0 g im Mittel, der Asche 0,8 g bei Fall H, 0,7 im Mittel. Es ist ferner zu bemerken, daß das Prozentverhältnis der N-haltigen Substanzen bei Fall H und dem Mittel aller Fälle gut übereinstimmt, der Fettgehalt bei Fall H aber geringer ist als bei dem Mittel der anderen Fälle. Das Verhältnis des löslichen N zum Gesamt-N ist auch das gleiche (16 ‰). Reiht man die 7 Fälle nach dem Lebensalter ein, so ergibt sich eine prozentuale Abnahme des N-Gehaltes von 2,4 auf 1,8 ‰, des koagulablen Eiweißgehaltes von 12,8 auf 9,3 ‰, während der Fettgehalt im allgemeinen aufsteigt von 1,4 auf 5,5 ‰, der Aschegehalt ungefähr gleich bleibt. Es entspricht das einem allmählichen Schwund des Protoplasmaeiweiß, Anhäufung von Fett, besonders im Bindegewebe, also einer Atrophie der Zellen mit Fettsubstitution von geschwundenen Acinis.

Es erscheint daher gerechtfertigt, diese Werte als Grundzahlen für die normalen Verhältnisse der Beurteilung von pathologischen Veränderungen, wie sie sich in der chemischen Zusammensetzung widerspiegeln, anzunehmen.

## 2. Chronische Atrophie des Pankreas.

Das Pankreas wird atrophisch bei Kachexie, mangelhafter Ernährung, erschöpfenden Erkrankungen. Marie Krieger (4) (Rößle) findet bei ihren Untersuchungen über die Atrophie der menschlichen Organe bei Inanition eine Abnahme des Pankreasgewichts um 28,6—44,8 ‰ gegenüber der Norm. Ihr niedrigster Wert ist 54 g. Bei 6 Fällen von Pankreasschwund infolge von chronischer Tuberkulose, Carcinom, Nephritis, aleukämischer Lymphadenie zeigte sich (Nr. 2 der Tabelle I) ein mittleres Gewicht von 49 g. In einem Fall von Uteruscarcinom betrug das Gewicht des Organs sogar nur 31,4 g. Die mikroskopische Untersuchung ergab in diesem Falle eine stärkere Verfettung, der auch ein höheres Prozentverhältnis von Fett (4,3 ‰) entspricht. Außer geringer Verfettung, leichten Infiltraten von Rundzellen in einzelnen Fällen, zeigte sonst die mikroskopische Untersuchung keine wesentliche Veränderung. Chemisch ist die Gesamtmenge der Trockensubstanz wesentlich verringert, deutlich ist dies auch bei koagulablem Eiweiß, dessen Gewicht auf 5,5 g im Mittel sinkt, wie auch die Gesamt-N-Menge, besonders die des koagulablen Teils, wesentlich

reduziert ist, ebenso ist dies bei der Gesamtmenge des Fettes und der Asche der Fall. Prozentual ist der Wert bei der Trockensubstanz höher, der Wassergehalt also geringer als bei den normalen Fällen. Das Organ ist trockener. Dem entspricht auch eine leichte Steigerung des prozentualen N-Gehaltes insgesamt, wie auch bei dem koagulablen und löslichen Anteil. Das Prozentverhältnis des koagulablen Eiweiß ist daher auch gegen die Norm vermehrt, ebenso der Fettgehalt, während bei der Asche eine Verminderung zu konstatieren ist. Bei dem Schwunde des Parenchyms, wie er sich in der Abnahme des Gehaltes am koagulablen Eiweiß zeigt, ist auch die Annahme einer Herabsetzung der sekretorischen Funktion gerechtfertigt.

### 3. Verfettung des Pankreas.

Wir wenden uns nun zu Zuständen des Pankreas, bei denen es zu einer Vermehrung des Fettgehaltes kommt. Man muß dabei unterscheiden zwischen stärkerem Fettgehalt (Verfettung) der Parenchymzellen, der Bindegewebszellen und der Gefäßwand einerseits und stärkerer Vermehrung des interlobulären Fettgewebes und Auftreten von Fettgewebe im Innern der Lobuli durch Substitution atrophischer Acini durch Fett, also dem Zustand der Lipomatose, andererseits. Der Fettgehalt der Pankreaszellen scheint auch unter normalen Verhältnissen etwas variabel zu sein, ist auch oft in den einzelnen Teilen des Organs verschieden stark, indem stellenweise stärker verfettete Gruppen von Acini auftreten. Die Ernährung spielt dabei wohl auch eine Rolle. Kleine Unterschiede im Fettgehalt haben also wohl keine besondere Bedeutung. Deutlich tritt im allgemeinen ein Unterschied zwischen dem Fettgehalt der Acini und der Inseln hervor, indem letztere gewöhnlich in den Sudanpräparaten stärkere Reaktion zeigen und zwar in der Weise, daß zugleich die Färbung mehr bräunlich erscheint, gegenüber dem leuchtenden Gelb des Fettes in den anderen Teilen, besonders im Fettgewebe. Ob dies auf einem stärkeren Gehalt der Inseln an freien Fettsäuren im Gegensatz zu der mehr aus Neutralfett bestehenden Verfettung der Acini und des Bindegewebes beruht, müßte noch festgestellt werden.

In zwei Fällen (Nr. 3 Tab. I) war eine deutliche Parenchymverfettung, keine wesentliche Vermehrung des Fettgewebes und keine Vermehrung des Bindegewebes, keine Atrophie des Parenchyms nachzuweisen. Im einen Fall handelte es sich um arteriosklerotische Erweichungsherde im Gehirn, eitrige Cystitis

und Pyelitis, Milzabszesse, Fettleber, bei dem anderen um chronische Lungentuberkulose mit Pyopneumothorax, Lipoidnephrose, Stauungsfettleber. Die Verfettung des Pankreasparenchyms ging wohl der Leberverfettung parallel. Die chemische Untersuchung ergab in diesen Fällen einen höheren Fettgehalt, 9,4 gegenüber 2 g in der Norm, entsprechend auch im Prozentverhältnis mehr Fett, dabei ein höheres Trockengewicht besonders prozentual. Dies erklärt sich daraus, daß die Menge des Eiweißes prozentual (12,7 %) und auch in der Gesamtmenge (8,5 g) etwas vermehrt ist und dazu noch die wesentlich größere Menge des Fettes kommt, während das Gesamtgewicht des Pankreas geringer ist als das Mittel der normalen Fälle. Es ist also der Wassergehalt des Organs bei Verfettung auch geringer. Es besteht keine Vermehrung der löslichen N-Substanzen, kein erhöhter Zerfall von Parenchymeiß.

#### 4. Lipomatose des Pankreas.

Bei den Fällen mit Lipomatose müssen wir solche unterscheiden, wo daneben nur Atrophie des Parenchyms vorhanden ist mit teilweiser Fettsubstitution, und solche, bei denen eine Schrumpfung des Pankreasgewebes unter Vermehrung des Bindegewebes in und um die Lobuli und Acini und zugleich Veränderungen in den Langerhans'schen Inseln bestehen. Letztere werden besonders besprochen werden. Es sei aber hier schon hervorgehoben, daß die Wucherung des Fettgewebes bei diesen Fällen einen besonders hohen Grad erreicht, so daß das Organ wie ein Fettklumpen aussieht, in dem man makroskopisch kaum noch Drüsengewebe erkennen kann und der Fettgehalt auf 57 %, seine Gesamtmenge auf 74 g steigen kann.

In 5 Fällen (Nr. 4 Tab. I), welche keine solchen Veränderungen interstitieller Bindegewebsvermehrung und Schrumpfung darboten, war der Höchstwert des Fettes 26,7 % oder 14,8 g, das Mittel 15,4 % oder 9,8 g. Ordnet man die Fälle nach dem Lebensalter, so hatte der älteste mit 77 Jahren diese Höchstwerte, während die anderen von 7,6 % bzw. 7,9 g bei einem 48jährigen Kranken allmählich zu diesen Höchstwerten anstiegen. Der damit verbundenen chronischen Atrophie entspricht eine Abnahme des koagulablen Eiweiß auf 10,2 % oder 6,9 g. Die Trockensubstanz ist relativ und absolut vermehrt auf 27 % oder 18,9 im Mittel, der Wassergehalt geringer als normal. Die Menge der löslichen N-haltigen Substanzen und der Aschengehalt zeigen ziemlich normale Werte.

### 5. Arteriosklerotische Veränderungen im Pankreas.

Wir kommen dann zu den Veränderungen des Pankreas, wo es zu Bindegewebsneubildungen und -schrumpfung und zugleich zu Schwund der Parenchymzellen kommt, wie das mit Veränderungen an den Arterien und Arteriolen, wohl auch an den Kapillaren verbunden ist, während zugleich vielfach das Fettgewebe wuchert. Man kann da unterscheiden zwischen solchen Vorgängen einerseits, bei denen es sich um Arterio- und Arteriosklerose handelt und es nun zu Vermehrung des Bindegewebes um die feineren Arterien kommt, welche sich zwischen die Acini und ihre Zellen und in und um die Inseln hinein erstreckt, und andererseits solchen deutlicher entzündlichen Vorgängen, bei denen stärkere Bindegewebszüge sowohl interlobulär als auch interacinös auftreten, ja in die Acini eindringend deren Zellen isolieren und erdrücken, so daß die Acini vollständig zersplittert werden. Diese werden in Gruppe 7 besprochen werden.

Es sind da zu erwähnen 2 Fälle (Nr. 5 Tab. I), bei denen nur geringe Bindegewebsveränderungen und Schwund des Parenchyms vorliegen, hauptsächlich im Anschluß an Arteriosklerose, worauf die Verdickung und Verfettung der Gefäße hinweist. Die Inseln zeigen teilweise deutliche Degeneration, andererseits auch Regeneration und Hypertrophie. Die Atrophie des Parenchyms ist nicht stark (61 g).

Das Gesamtgewicht ist etwas herabgesetzt, das Gewicht der Trockensubstanz entspricht der Norm, ebenfalls die Gesamtmenge des N (1,3 g), das des koagulablen Eiweiß (7,2 g), der Fettgehalt (3,1 g) ist vermehrt, die Aschemenge (0,8 g) normal. Daraus ist ersichtlich, daß diese leichten Veränderungen im Bindegewebe keine wesentliche Abnahme des Parenchyms hervorbringen, indem wohl auch regenerative Prozesse dabei tätig sind. Daneben sieht man an den Inseln deutliche degenerative Veränderungen, die aber auch durch kompensatorische Vorgänge ausgeglichen werden. Diese Form führt leicht zu Diabetes, da es zu stärkeren Veränderungen an den Inseln kommt. Unter den mit Diabetes einhergehenden Fällen, die später besprochen werden, gehören mehrere zu dieser Kategorie. Sie zeigen die Veränderungen viel stärker, besonders an den Inseln. Auch tritt der Schwund des Parenchyms an ihnen deutlicher hervor.

### 6. Subakute Pankreatitis.

Einen besonders starken Schwund des Pankreas, besonders seines Parenchyms, zeigt ein Fall von subakuter Pankreatitis (Nr. 6 Tab. I).

Schm. Anna, 69 J., kam am 22. VI. 23 in schwer krankem, ziemlich benommenem Zustande zur Aufnahme mit Erbrechen, Ikterus, den Zeichen einer Mitralinsufficienz und Bronchopneumonie. Die Leber war vergrößert, erschien grobhöckerig, bzw. von verschiedener Konsistenz, und pulsierte. Im Urin war Bilirubin neben viel Urobilin enthalten, im Sediment Eiterkörperchen, granuliert und hyaline Zylinder, wenig Eiweiß, kein Zucker, im Blutserum reichlich Bilirubin (20,8 nach Hymans v. d. Bergh). Am 23. VI. trat der Exitus ein. Die 2 Stunden nach dem Tode vorgenommene Sektion (Dr. Emmerich) ergab: starke diffuse Pankreatitis mit Absceßbildung, embolische Abscesse in der Leber, chronische Cholecystitis mit Gallensteinen und Erweiterung des Choledochus, Stauungscirrhose der Leber, alte retrahierende und frischere verruköse Endokarditis der Mitralis, multiple Ulcera ventriculi, eitrige Tonsillitis, Bronchopneumonie im linken Unterlappen.

Die mikroskopische Untersuchung des Pankreas zeigte das Parenchym mit nur leichter Verfettung, in starkem Umbau mit hochgradig vermehrtem Bindegewebe, das stark lymphocytär infiltriert ist, sowie reichliche Fettsubstitution um die Acinil.

Teile des Parenchyms sind völlig zugrunde gegangen. Hier findet sich im nekrotischen Gewebe starke leukocytäre Infiltration, die auch in das angrenzende Gewebe eindringt, sowie auch reichlich Fetttropfen. Inseln spärlich aber gut erhalten, in einzelnen Gruppen innerhalb des Bindegewebes und Fettgewebes liegend. Gefäße zeigen verdickte und verfettete Wandung.

Aus den Leberabscessen und Magengeschwüren konnten nicht hämolytische Streptokokken gezüchtet werden.

Es handelt sich hier also um eine Streptokokkensepsis, die zu Endokarditis und zu embolischen Abscessen in der Leber und im Pankreas geführt hatte. Es besteht ein älterer Entzündungsprozeß im Pankreas, der zu teilweiser Zerstörung des Parenchyms, Umbau desselben, Wucherung des Bindegewebes mit lymphocytärer Infiltration und Verfettung geführt hat. Wahrscheinlich geht dieser Zustand z. T. von den Pankreasgängen aus, indem eine chronische Entzündung der Gallenblase und des Choledochus sich auf diese weiter verbreitet hatte. Der Ikterus ist nicht als Stauungsikterus anzusehen, da der Darminhalt nicht entfärbt war, der Urin sehr reichlich Urobilin enthielt, auch trat die Sulfanilreaktion auf Bilirubin nur langsam im Blutserum ein. Es hat sich so ein Bild analog der Lebercirrhose entwickelt mit Umbau des Parenchyms und Bindegewebswucherung und Schrumpfung, dazu ein frischerer Schub der Entzündung durch die Streptokokkensepsis mit Nekrose und Absceßbildung.

Das Gesamtgewicht des Pankreas, der Trockensubstanz, des N-Gehaltes ist stark herabgesetzt gegen die Norm. Besonders fällt die stärkere Reduktion des koagulablen Eiweiß auf 4,2 g

gegen 7—8 g in der Norm auf. Die prozentualen Zahlen sind weniger herabgesetzt, der Gehalt an Trockensubstanz ist sogar erhöht, was durch den starken Fettgehalt des Bindegewebes (18,8 % gegen 2—3 % in der Norm), dessen Gesamtmenge auch höher als normal ist, sich erklärt. Der abnorme Zerfall des Zelleiweißes infolge schwerer Schädigung durch die bakteriellen Toxine und die autolytischen Zellfermente zeigt sich in der Zunahme des Prozentverhältnisses des löslichen Anteils (Rest-N) an der N-Menge (21 % gegenüber 16 % in der Norm). Da das Organ 2 Stunden nach dem Tode schon herausgenommen wurde, handelt es sich nicht um postmortale, sondern um eine vitale Autolyse in den Zellen infolge ihrer akuten Schädigung durch den septischen Prozeß.

#### 7. Von den Pankreasgängen ausgehende chronische Pankreatitis (Perisialangitis pankreatica).

Ziemlich häufig findet man um die Pankreasgänge herum eine Vermehrung von Bindegewebe, das sich zwischen die angrenzenden Acini oft in Zügen hinein erstreckt, das Parenchym z. T. zum Schwunde bringt, während die Inseln erhalten bleiben, ja in der Umgebung der Gänge, die vielfach von akzessorischen Gängen in ihrer verdickten Wandung umgeben sind und adenomatöse Wucherungen bilden können, sehr zahlreich und z. T. vergrößert sind. Dieser Zustand der Perisialangitis pankreatica geht mit Schrumpfungsprozessen einher, die besonders hochgradig bei cystischer und kalkulöser Sialangitis zu sein pflegen, so daß dann nur geringe Reste von Pankreasgewebe, daneben aber sehr zahlreiche Langerhans'sche Inseln darin übrig bleiben.

In 2 Fällen (Nr. 7 Tab. I), bei denen wie so häufig, im Anschluß an chronische Cholangitis mit Gallensteinen der Katarrh und die Entzündung sich auf die Pankreasgänge fort erstreckt hat, ist dieser Schrumpfungsprozeß noch nicht so weit gediehen. Es ist nur zu einem geringen Grade von Atrophie des Parenchyms mit Bindegewebsvermehrung und Zunahme des Fettgewebes gekommen, wobei zu berücksichtigen ist, daß es sich um kachektische Kranke mit atrophischen Organen handelte, so daß also auch eine chronische Atrophie des Parenchyms vorlag. Das Gesamtgewicht und die Trockensubstanz sind wesentlich verringert (43,7 bzw. 12,7 g), ebenso die Werte für N insgesamt und für das koagulable Eiweiß. Dieses ist dementsprechend wesentlich herabgesetzt gegen die Norm (4,9 gegen 7,1 bis 8,3 g), während das Fett vermehrt ist auf 5,1 g, die Asche vermindert ist. Prozentual ist die Trockensubstanz und



das Fett wesentlich höher als in der Norm, wie dies bei Fettbildung und damit verbundenem, geringerem Wassergehalt zu sein pflegt.

In oft sehr ausgesprochener Weise gesellt sich dieser von den Pankreasgängen ausgehende chronische Entzündungsprozeß auch zu anderen chronischen Veränderungen des Organs, wie wir dies besonders auch bei Diabetes finden. Es ist dabei immer daran zu denken, daß hierdurch die Sekretion des Pankreassekrets vermindert sein kann.

#### 8. Von den Gefäßen ausgehende chronische Pankreatitis (Insulo-Pankreatitis chronica).

Eine weitere Gruppe von interstitiellen Veränderungen am Pankreas trägt deutlich den Charakter chronisch-entzündlicher Prozesse an sich, indem auch zellige lymphocytäre Infiltration im Bindegewebe, oft deutlich um die Gefäße herum und in der Gefäßwand dabei vorhanden zu sein pflegt. Sie tritt bei Potatorium auf, beruht aber vielfach auf Syphilis und tritt in solchen Fällen meist herdförmig auf, wohl im Zusammenhang mit syphilitischen Gefäßveränderungen vom Charakter der Endarteritis obliterans. Diese Veränderung ist daher als eine chronische Pankreatitis aufzufassen, die, wenn sie auch, wie meist der Fall, die Inseln mehr oder weniger ergreift, ein ähnliches Bild darbietet, wie eine Glomerulonephritis, die zu sekundärer Schrumpfniere geführt hat, so daß man diesen Zustand wohl als Insulo-Pankreatitis bezeichnen kann.

Auch in Verbindung mit Lebercirrhose und ihren Vorstadien von akuter oder subakuter Leberatrophie sieht man solche Veränderungen im Pankreas auftreten, welche ebenfalls einen chronisch-entzündlichen Charakter besitzen, die Inseln gewöhnlich nicht ergreifen (vgl. Höfling (5)), aber zu starker Induration des Pankreas mit diffuser Bindegewebsvermehrung und teilweisem Schwund des Parenchyms führen. Bei allen diesen Zuständen der Schrumpfung des Pankreasgewebes kommt es sehr häufig zu mehr oder minder starker Lipomatose.

Bei 4 Fällen stärkerer nicht syphilitischer Pankreas-cirrhose (8a der Tab. I) mit Wucherung des Bindegewebes, die hauptsächlich von den Gefäßen, z. T. auch von den Pankreasgängen ausgeht und neben Arteriosklerose auch durch entzündliche Prozesse hervorgerufen wird, finden sich viel erheblichere Schädigungen des Parenchyms, wie sie sich in Herabsetzung der Eiweißmenge

ausdrückt. In 2 Fällen scheinen maligne Tumoren an Magen und Leber im 3. eine atrophische Lebercirrhose damit zusammenzuhängen. Dagegen fehlen syphilitische Veränderungen. Die Inseln sind teilweise auch sklerosiert, im letzten Fall kommen auch Blutungen in sie vor. Bei diesen Fällen handelt es sich also um eine chronische Pankreatitis mit ihren Folgezuständen. Der ganze Prozeß ist mehr diffus über das Organ ausgebreitet, so daß es schon makroskopisch den Eindruck der Cirrhose macht, derb sich anfühlt und deutlich geschrumpft erscheint.

Die Werte für Gesamtgewicht (46,2 g), Trockensubstanz (11,4 g) sind wesentlich gegen die Norm herabgesetzt, ebenso die Werte des N, sowohl insgesamt wie für den koagulablen Eiweißanteil. Deutlich ist die Abnahme des koagulablen Eiweiß (5,5 g gegen 7,1 g in der Norm), während das Fett etwas vermehrt ist (4,1 g). Auch die Aschenmenge ist verringert. Das prozentuale Verhältnis ist dagegen bei Trockensubstanz, N-haltigen Substanzen, besonders auch beim koagulablen Eiweiß deutlich erhöht, ebenso das Fett, entsprechend einer z. T. etwas stärkeren Verfettung des Parenchyms, besonders in den Inseln.

In erheblichem Maße treten solche cirrhotischen Veränderungen im Pankreas auf bei Syphilis. Wir konnten 8 einschlägige Fälle (8b der Tab. I) untersuchen. Meist handelte es sich um ältere Leute, der jüngste war 43, der älteste 78 Jahre alt. Es handelt sich um chronische postsyphilitische Veränderungen, wie sie in diesen Fällen daneben namentlich als Aortitis syphilitica, z. T. auch in der Form der Tabes dorsalis vorhanden waren. In den meisten Fällen ist deutliche lymphocytäre Infiltration des Bindegewebes vorhanden, also ein deutlich entzündlicher Zustand, ein Pankreatitis, welche auch die Inseln in Mitleidenschaft zieht und zu Sklerose und hyaliner Degeneration vielfach führt, während daneben Vermehrung und Hypertrophie deutlich nachweisbar sind. In 2 Fällen sind auch Herde von Nekrose, in Form der Fettgewebse Nekrose vorhanden. Meist ist das Fettgewebe gewuchert, in einem Falle in besonders hohem Maße, so daß an vielen Stellen kaum noch Pankreasgewebe sich findet, dabei aber einzelne oder gruppenförmig angeordnete, gut entwickelte Langerhans'sche Inseln sich zeigen.

Die chemische Untersuchung ergibt eine z. T. erhebliche Reduktion des Gesamtgewichts auf im Mittel 60,2 g, in einem Falle bis auf 27,9 g. Daneben auch Steigerung des Gewichtes auf 130 g in einem Fall mit sehr starker Lipomatose. Die Trockensubstanz

Tabelle II.

Name	Gesamtgewicht		Trockengewicht		Stickstoff				Prozentverhältnis d. löslichen z. Gesam-N		Koagulables Eiweiß		Fett		Asche	
	%	g	%	g	koagulabel	löslich	gesamt	%	g	%	g	%	g	%	g	
1. Fall St. 43 J.	29,1	8,1	1,6	0,4	0,367	0,1	2,0	0,5	18,0	10,4	2,9	16,8	4,7	0,8	0,2	
2. Fall B. 57 J.	63,4	82,4	0,5	0,7	0,208	0,26	0,7	0,9	28,3	3,4	4,4	57,4	74,6	0,3	0,4	
3. Fall R. 61 J.	25,5	10,2	1,9	0,7	0,251	0,1	2,2	0,8	11,0	11,8	4,7	10,8	4,3	1,0	0,4	
4. Fall W. 63 J.	27,2	13,6	1,6	0,8	0,298	0,1	1,9	0,9	15,7	10,0	5,0	13,7	6,8	0,9	0,4	
5. Fall G. 66 J.	25,4	13,4					2,4	1,2				7,6	4,0	0,1	0,05	
6. Fall H. 66 J.	29,9	25,7	1,0	0,8	0,491	0,4	1,5	1,3	32,8	6,3	5,4	16,8	14,5	0,7	0,6	
7. Fall M. 77 J.	36,3	15,2	2,0	0,8	0,273	0,1	2,2	0,9	12,0	12,5	5,2	20,0	8,4	0,7	0,4	
9. Fall P. 78 J.	25,2	13,2	1,9	1,0	0,373	0,2	2,3	1,2	16,2	11,8	6,2	6,8	3,6	1,0	0,5	
Mittel	32,7	22,7	1,5	0,7	0,322	0,2	1,9	0,9	19,1	9,4	4,8	18,7	15,1	0,7	0,4	

ist prozentual und absolut erhöht auf im Mittel 32,7% oder 22,7 g. Diese Werte werden sehr stark durch die Lipomatose beeinflusst, denn in dem einen Fall betragen sie infolgedessen 63,4% oder 82,4 g, während sie in anderen weniger lipomatosen Fällen mit starker Atrophie bis auf 25,2% und 8,1 g als Gesamtgewicht im Minimum absinken. Was die N-Werte anbelangt, so sind die Gesamtwerte deutlich vermindert (0,9 g), weniger das Prozentverhältnis (1,9%). Besonders deutlich tritt die Abnahme bei dem koagulablen Anteil hervor. Dementsprechend findet sich als Mittel auch für das koagulable Eiweiß 9,4% und 4,8 g gegenüber 10,7% und 7,1 g in der Norm. In einem Fall sinkt die Menge desselben aber sogar auf 2,9 g. Der Fettgehalt ist der Lipomatose entsprechend in allen Fällen wesentlich erhöht auf 18,7% oder 15,1 g. Er steigert sich in einem Fall auf 57,4% oder 74,6 g. Der Aschegehalt ist verringert in allen Fällen, im Mittel auf 0,7% oder 0,4 g.

Da diese Fälle ein besonderes Interesse in verschiedener Beziehung haben, so sind sie in einer besonderen Tabelle (Tab. II) zusammengestellt. Es sind verschiedene Stadien und Entwicklungsformen darunter vorhanden. Bei den jüngeren Fällen pflegen die Veränderungen an den Gefäßen (Verdickung der Intima bis zur Obliteration und Verfettung der Gefäßwand) nicht so ausgesprochen zu sein, doch ist der Parenchymschwund bei ihnen infolge starker Durchwachsung der Lobuli bis in die Acini hinein mit schrumpfendem Bindegewebe besonders stark. So haben wir bei Fall 1 und 2 nur 2,9 und 4,4 g koagulables Eiweiß, während der älteste Fall, bei dem diese Veränderungen weniger ausgesprochen sind und nicht mehr so deutlich entzündlichen Charakter mit zelliger Infiltration darbieten, die geringste Verminderung auf 6,2 g zeigt. In den jüngeren Fällen sieht man mikroskopisch deutlich starken Umbau des Parenchyms, daher ist stellenweise der acinöse Aufbau vollkommen verwischt, die Inseln geschrumpft und daneben zahlreiche davon vergrößert, so daß ihre Zahl im ganzen vermehrt erscheint. Auch bei den älteren Fällen sind solche regenerativen Vorgänge, die zur Ergänzung des anscheinend früher geschwundenen Parenchyms geführt haben, zu sehen. Diese ganzen Vorgänge tragen deutlich entzündlichen Charakter, besonders in den jüngeren Fällen, sie zeichnen sich aus durch ihre herdförmige Verteilung durch das Organ, so daß man neben weniger veränderten Teilen auf Stellen trifft, wo das Gewebe stark durchsetzt ist von Bindegewebszügen, das Parenchym z. T. vernichtet, die Acini umschlossen von Bindegewebe, auch im Innern oft zersplittert sind durch das Eindringen

desselben zwischen die einzelnen Zellen. Dabei findet man Rundzellularinfiltration meist lymphocytären Charakters in diesen Bindegewebsmassen. Die Inseln sind an diesen Stellen oft vermehrt, z. T. vergrößert, die Pankreasgänge zeigen deutliche Vermehrung, so daß stellenweise adenomatöse Bildungen auftreten. Es handelt sich also um eine chronische Insulo-Pankreatitis. Wie schon gesagt unterscheidet sich die syphilitische Form durch ihr herdförmiges Auftreten deutlich von den auf Arterio- und Arteriolo-sklerose beruhenden Fällen von interstitiellen Pankreasveränderungen. Deutliche gummöse Herde ließen sich freilich nicht nachweisen, manchmal ist eine Infiltration in der Gefäßwandung und um sie herum wahrzunehmen. Und auch die Wucherung der Intima, die bis zur Obliteration der kleinen Gefäße führen kann, erscheint charakteristisch für das Bild der Insulo-Pankreatitis syphilitica.

In 2 Fällen (2 und 6 Tab. II) sind auch herdförmige Nekrosen des Pankreasgewebes mit Fettgewebsnekrosen vorhanden. Die dabei im Leben schon vorhandene Autolyse des Parenchyms mit stärkerer Bildung von Eiweißabbauprodukten ergibt sich auch deutlich aus der Zunahme der Menge der löslichen N-Substanzen auf 0,26 g bzw. 0,4 g N gegen 0,2 in der Norm und besonders starke Vermehrung des Prozentverhältnisses des löslichen N (Rest-N) zur Gesamtmenge (28,3 bzw. 32,8 %), während die anderen Fälle nur 16—18 %, die normalen im Mittel 16 % zeigen. Solche Schübe vom Zerfall des Gewebes sind es wohl, die ähnlich wie bei der Lebercirrhose, die übrigens in Fall 2 auch in starkem Maße vorhanden ist, die herdförmige Schrumpfung des Parenchyms erzeugen und den Umbau herbeiführen.

Wie gesagt ist die Wucherung des Fettgewebes zwischen den Lobulis und besonders in ihrem Innern unter Substitution zugrunde gegangener Acini mehr oder weniger stark vorhanden und erreicht in Fall 2 besonders hohe Grade. Es handelte sich dabei nicht um allgemeinere Fettsucht, wenigstens war der Kranke zuletzt, als der an den Folgen der atrophischen Lebercirrhose litt, abgemagert. Es fand sich dabei eine ausgesprochene Aortensyphilis. In allen Fällen bestand kein Diabetes, wohl infolge des guten Ersatzes der etwa geschwundenen Inseln durch die Vermehrung und Hypertrophie der übrigen.

Eine Gruppe dieser Fälle bietet noch insofern ein besonderes Interesse dar, als dabei das Bild der perniziösen Anämie bestand. Diese Fälle sind von Hoff (6) (Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 114 S. 297 1924) näher geschildert und so verweise ich im

übrigen auf diese Arbeit. Es ist darin auf die Pankreasveränderungen nicht näher eingegangen, da die Untersuchung damals noch nicht abgeschlossen war.

Jedenfalls ist es auffallend, daß in allen 3 Fällen von perniziöser Anämie (5, 6 und 7 Tab. II), bei denen das Pankreas näher untersucht wurde, so starke Veränderungen vorhanden sind. Sie zeigen alle starke Verdickung und Verfettung der Gefäßwandung, Fall 5 und 6 mehr jüngere entzündliche Vorgänge mit lymphocytärer Infiltration des vermehrten Bindegewebes, Fall 6 auch, wie schon gesagt, herdförmige Nekrose, Fall 7 mehr älteres, z. T. hyalin entartetes narbiges Bindegewebe. Auch die Inseln sind alteriert, in Fall 5 ebenfalls infiltriert, in allen Fällen zahlreich und z. T. hypertrophisch.

Es drängt sich die Frage auf, ob diese Pankreasschädigung, die sehr wohl Anlaß zur Funktionsstörung wie Herabsetzung der Sekretion gegeben haben kann, eine pathogenetische Bedeutung für die perniziöse Anämie hat. In Fall 7 wurde der durch Sondierung gewonnene Duodenalsaft einmal untersucht. Er war leicht gelblich, alkalisch, gab gute Diastasewirkung, aber herabgesetzte Trypsinverdauung, so daß eine Schädigung der Pankreassekretion wohl anzunehmen ist. Chvostek (Wiener klin. Wochenschr. 1918 Nr. 5) hat nach Nägeli einen solchen Zusammenhang angenommen. Die Originalarbeit war mir aber nicht zugänglich.

#### Zusammenfassung.

1. Das normale Pankreas besitzt im Mittel bei Erwachsenen ein Gewicht von 68—78 g, davon Trockensubstanz 13 bis 14 g, koagulables Eiweiß als Ausdruck der Menge des funktionsfähigen Parenchyms 7—8 g, Fettgehalt 2 g, Asche 0,7—0,8 g. Mit zunehmendem Lebensalter verringert sich der N-, bzw. Eiweißgehalt im allemeinen, während der Fettgehalt ansteigt. Es entspricht das einem Schwund des Protoplasmaeiweiß und seiner Ersetzung durch Fett.

2. Bei erschöpfenden Erkrankungen, Kachexie und Unterernährung nimmt infolge von chronischer Atrophie das Gewicht im Mittel auf 49 g ab, ja bis auf 31 g in extremen Fällen, das Trockengewicht auf 9,6 g, der Aschegehalt auf 0,4 g, während die Fettmenge mit 1,9 g ungefähr gleich bleibt. Prozentual ist der Wassergehalt geringer, daher auch der Eiweißgehalt höher und besonders der Fettgehalt, so daß mikroskopisch vielfach das Bild der Verfettung auftritt.

3. Bei ausgesprochener Verfettung des Parenchyms ist die Menge der Trockensubstanz höher als normal, der Eiweißgehalt leicht, der Fettgehalt stark vermehrt.

4. Bei stärkerer Lipomatose, d. h. Wucherung des Fettgewebes zwischen den Lobulis und stärkerem Ersatz von Acinis durch Fett, daher auch Wucherung des Fettgewebes innerhalb der Lobuli ist ebenfalls das Trockengewicht vermehrt, der Eiweißgehalt etwas verringert auf 6,9 g, der Fettgehalt vermehrt. Besonders starke Fälle von Lipomatose, wo es zu Umwandlung des Organs in einen größeren Fettklumpen kommt, finden sich bei Bindegewebswucherung und Schrumpfung, besonders bei syphilitischen Prozessen, so daß der Fettgehalt auf 74,6 g steigen kann, während der Eiweißgehalt auf 4,4 g sinkt. Stärkere Lipomatose des Pankreas scheint danach nur einzutreten bei chronisch entzündlichen Veränderungen, die zu starker Schrumpfung des Parenchyms führen.

5. Bei mäßiger von den Gefäßen ausgehender Bindegewebswucherung und -schrumpfung im Anschluß an Arteriosklerose und Arteriolosklerose ohne Diabetes kommt es je nach der Stärke der Veränderungen zu mehr oder weniger starker Reduktion des Parenchyms. In den untersuchten Fällen zeigte eine deutliche Verminderung des Eiweißgehaltes neben Vermehrung des Fettgehaltes, der andere, der nur geringe Bindegewebsvermehrung und -schrumpfung aufwies, keine Reduktion der Eiweißmenge, aber stärkere Zunahme des Fettes. Die meisten Fälle dieser Art, die untersucht wurden, gingen mit Diabetes einher, sie zeigten viel stärkere Verminderung des Protoplasmaeiweißes. Sie werden später erörtert werden.

6. Von entzündlichen Pankreaserkrankungen ergab ein Fall von subakuter Pankreatitis sehr starke Reduktion des Gesamtgewichts und des Protoplasmaeiweiß bei Vermehrung des Fettgehalts und eine starke Steigerung der löslichen N-Substanzen (Rest-N) infolge des starken autolytischen Zerfalls des Parenchyms.

7. Fälle von chronisch-entzündlicher Wucherung des Bindegewebes, die ausgehend von den Pankreasgängen in das Parenchym eindringt und es zum Schwunde bringt, (Perisialangitis pancreatica) ergaben Abnahme des Gesamtgewichts und Protoplasmaeiweiß bei Steigung des Fettgehalts, hauptsächlich infolge von Lipombildung.

8. Stärkere chronische Entzündung des Bindegewebes mit Wucherung und Schrumpfung im Zusammenhang mit Lebercirrhose oder malignen Tumoren (Pankreaszirrhose) ergeben Reduktion

des Gesamtgewichts und der Trockensubstanz bei prozentualer Abnahme des Wassergehalts, also eine deutliche Verminderung des sezernierenden Parenchyms.

9. Syphilitische Veränderungen am Pankreas, die zu einer chronischen interstitiellen Entzündung des Organs mit mehr oder weniger starken entzündlichen Veränderungen auch an den Inseln mit Zugrundegehen derselben und andererseits mehr oder weniger starkem Umbau durch Hypertrophie und Regeneration von Parenchym und Inseln führen (Insulopankreatitis syphilitica), ergeben z. T. starke Verminderung des Gesamtgewichts der Trockensubstanz, des Protoplasmaeiweiß, dagegen Wucherung des Fettgewebes oft in sehr hohem Maße. In 3 Fällen, wo perniziöse Anämie vorhanden war, sind diese Schrumpfungsprozesse besonders ausgesprochen. In frischeren Fällen finden sich Nekroseherde mit autolytischem Zerfall, was sich in Zunahme des löslichen N-Anteils (Rest-N) deutlich ausdrückt.

Viel stärkere Veränderungen am Pankreas zeigen die meisten Fälle von Diabetes mellitus. Sie sollen in einer zweiten Mitteilung näher geschildert werden.

---

#### Literatur.

1. Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 116, S. 68, 1921; Bd. 130, S. 217, 1923. — 2. Hoppe-Seyler, Heesch u. Waller, Münchener med. Wochenschr. 1924, S. 260, daselbst auch sonstige Literatur. — 3. Rössle, Ziegler's Beitr. Bd. 69, S. 163. — 4. Krieger, Zeitschr. f. angew. Anat. und Konstitutionslehre Bd. 7, S. 87, 1920. — 5. Höfling, Über Pankreas-Erkrankungen bei Lebercirrhose, Diss. Kiel 1909. — 6. Hoff, Über Syphilis u. schwere Anämien, dieses Arch. Bd. 114, S. 217.
-



Aus dem Physiologischen Institut: Prof. Kestner  
und der Medizinischen Klinik (Direktorial-Abteilung des Krankenhauses Eppendorf): Prof. Brauer der Universität Hamburg.

## Beitrag zur Technik der Gasstoffwechseluntersuchung in der Klinik.

Von

Dr. H. W. Knipping.

Mit 2 Abbildungen.

Die gasanalytische Stoffwechseluntersuchung hat in den letzten Jahrzehnten einen hohen Grad von Genauigkeit erreicht. Die Verfeinerung der Methode geschah auf Kosten der Einfachheit und Übersichtlichkeit der Apparate. Wenn man heute beginnt, die durch gasanalytische Stoffwechseluntersuchungen gewonnene Kenntnis der Physiologie und der Pathologie innersekretorischer Organe für die praktische Medizin zu verwerten, so erscheint zunächst eine für diesen Zweck geeignete Untersuchungstechnik erforderlich. Diese technische Frage ist Gegenstand nachfolgender Ausführungen. Auf der einen Seite wird Einfachheit und Übersichtlichkeit verlangt. Die Methoden von Pettenkofer, Hoppe-Seyler, Rubner, Grafe, Rolly u. a. (1), haben die genannten Fortschritte erst möglich gemacht; sie sind jedoch für eine allgemeine Verwendung in der medizinischen bzw. klinischen Praxis wenig geeignet. Ich kann von der Besprechung dieser komplizierten, kostspieligen und sehr zeitraubenden Methoden absehen und beschränke mich auf die Methoden, die teils schon in den Kliniken Eingang gefunden haben, oder für dieselben geeignet erscheinen. Auf der anderen Seite ist auch für die klinische Gasstoffwechseluntersuchung eine maximale Genauigkeit notwendig. Es knüpfen sich sehr wichtige Entscheidungen an das Ergebnis der Gasstoffwechseluntersuchung. In vielen Kliniken wird die Operationsindi-

kation bei Schilddrüsenüberfunktion nur auf Grund des Ergebnisses mehrerer Gasstoffwechseluntersuchungen gestellt. Fehler bei der Untersuchung bedingen eine bedenkliche Schädigung des Patienten. (Über die klinischen Anwendungsgebiete der Gasstoffwechseluntersuchung s. 1—18.)

Die Gasstoffwechseluntersuchung ist in einigen Ländern Allgemeingut der Kliniker und Spezialärzte geworden. Es ist eine scharfe Umgrenzung ihrer Indikation durchgeführt, und die Gasstoffwechseluntersuchung im Rahmen dieser Indikation wird in der Klinik für notwendig erachtet. Am meisten verbreitet sind verschiedene vereinfachte Modelle des Benediktapparates und der Kroghapparat. Alle diese Apparate gestatten nur die Bestimmung des Sauerstoffs. Es wird aus verschiedenen Gründen gegen die Verwendung dieser Apparate Einspruch erhoben. Die Errechnung des Grundumsatzes, auf den es in erster Linie ankommt, aus dem Sauerstoffwert ist nur exakt unter Zugrundelegung des respiratorischen Quotienten (R. Q.), also ohne die Kohlensäurebestimmung unmöglich, wenn man nicht die Patienten lange bei einer genau bekannten Ernährung halten will. Bei vielen Fragestellungen ist auch die Kenntnis des respiratorischen Quotienten an sich erwünscht. Die Vereinfachung der Apparatur ist gewonnen durch Einschränkungen des Anwendungsgebietes und eine erhebliche Konzession an die Genauigkeit. Dieselbe fällt um so mehr ins Gewicht, als der Einwand gegen die klinischen Respirationsversuche gemacht wurde, daß die Fehlerquellen zuweilen größer sind als z. B. eine Einschränkung des Grundumsatzes, die schon zur Entstehung von Fettleibigkeit hinreichend ist. Ferner sind geringe Undichtigkeiten bei diesen Apparaten nicht immer zu erkennen. Undichtigkeiten sind gerade bei der Anwendung in der medizinischen Praxis nicht selten. Liegt die Undichtigkeit beim Anschluß des Patienten und ist sie grob, so merkt man sie schon beim ersten Atemzuge. Bedenklicher sind kleine Undichtigkeiten, die sich nur darin zeigen, daß die Sauerstoffwerte zu hoch ausfallen. 2 Versuche können dann genau sich decken mit ihren Sauerstoffwerten, so daß man ohne die Kohlensäurebestimmung die Werte verwenden würde. In einem solchen Falle sind jedoch die Kohlensäurewerte ganz ungewöhnlich und decken sich auch nicht. Auch aus diesem Grunde ist die Kohlensäurebestimmung notwendig. Für die Kliniken kommen nur kurz dauernde Versuche in Betracht. Es werden am besten mehrere, 10 bzw. 15 minutliche Versuche gemacht. Es gibt Patienten, die sich auch nach 3—4 Unter-

suchungen nicht an den Apparat gewöhnt haben. Wenn man Sauerstoff und Kohlensäure bestimmt, so ist dann der respiratorische Quotient auch bei der dritten und vierten Untersuchung noch ungewöhnlich hoch und bei aufeinanderfolgenden Untersuchungen nicht übereinstimmend, während die Sauerstoffwerte nur wenig voneinander abweichen. Ohne die Kohlensäurebestimmung würde man auch diese falschen Sauerstoffwerte verwenden. Man kommt aber bei jedem Pat. dahin, daß zwei aufeinanderfolgende Untersuchungen vollständig übereinstimmen. Die so gewonnenen letzten Werte sind immer zuverlässig, wie sich uns durch Kontrolle mit anderen langdauernden Untersuchungen gezeigt hat. Bei den meisten Patienten ist schon der zweite und dritte Versuch übereinstimmend. Wir können uns deshalb mit kurz dauernden Versuchen in der Klinik nur dann zufrieden geben, wenn sie so lange wiederholt werden, bis Sauerstoff, Kohlensäure und R. Q.-Werte zweier aufeinanderfolgender Versuche übereinstimmen. Wir legen auf den R. Q. so großen Wert wegen dieser unbedingt notwendigen Kontrolle. An sich kommt es auf die Kenntnis des R. Q. bei den Fragestellungen der klinischen Praxis weniger an. Der R. Q. kann in wissenschaftlichen Fragen nur verwertet werden, wenn er von sehr geübten Untersuchern gewonnen ist. In physiologischen Instituten, wo man es lediglich mit eingeübten Versuchspersonen zu tun hat, und auch die Diät lange Zeit konstant halten kann, mag für einige Fragestellungen die Sauerstoffbestimmung genügen. Die klinische Gasstoffwechseluntersuchung muß mit allen erdenklichen, in der Klinik durchführbaren Vorsichtsmaßregeln umgeben werden aus den schon genannten Gründen, und da sie oft von nicht sehr geübten Untersuchern durchgeführt wird. Ich möchte daher vor einem Verzicht auf die Kohlensäurebestimmung warnen.

Abgesehen von den genannten Apparaten, die nur die Sauerstoffbestimmung gestatten, hat eine Reihe von Systemen zur Sauerstoff- und Kohlensäurebestimmung vereinzelt in den Kliniken Eingang gefunden, die alle bei genügender Sorgfalt einwandfreie Resultate geben und gegen deren Verwendung in der Klinik nichts einzuwenden ist. Ich nenne hier die Apparate von Zuntz-Geppert, Tissot, Benedict, Grafe, Rolly und Jaquet (1). Von diesen Apparaten erwies sich uns der von Benedict durch Einfachheit und Zeitersparnis den anderen überlegen. Der Benedict-Apparat hat von dem Reignault-Reiset-System das Prinzip der kreisenden Luft übernommen. Die Atmung des Pat. am Apparat

ist deshalb freier als beim Zuntz-Geppert z. B. und eher der normalen Atmung entsprechend. Während der Zuntz-Geppert- und der Tissot-Apparat eine zuverlässige Gasanalyse und dadurch viel Zeit erfordern, geschieht bei dem Apparat von Benedict die Bestimmung des Sauerstoffs während des Versuches selbst und die der Kohlensäure durch zwei Wägungen eines mit Natronkalk gefüllten Turmes, welcher die Kohlensäure der Ausatemluft zurückhält. Leider ist die Technik der sehr interessanten Zuntz-Geppert-Methode auch abgesehen von der genannten Gasanalyse sehr kompliziert, so daß nur wenige sie sich außerhalb des Zuntz'schen Laboratoriums aneignen konnten. Die anderweitig erworbene Technik hat oft zu unbefriedigenden Resultaten geführt. Ähnlich ist es mit vielen der oben genannten Systeme. Die Systeme, bei denen der Pat. in einen Kasten oder großen Raum eingeschlossen wird, sind kostspielig und zeitraubend durch die erforderliche zuverlässige Dichtung des Untersuchungsraumes und die großen Dimensionen der Kohlensäureabsorptionsvorrichtung und Gasmesser. Bei allen diesen Systemen ist eine mindestens einstündige Versuchsdauer erforderlich. Da jedem Versuch ein Gewöhnungsversuch vorangeht, immer eine Kontrolluntersuchung angeschlossen werden muß, und die Bestimmung der spezifisch-dynamischen Wirkung die gleiche Zeit erfordert, so ist der Gesamtaufwand an Zeit einschl. der Dichtungsarbeit, Berechnungen usw. für jeden Pat. viele Stunden. Es ist sehr wahrscheinlich, daß sich diese Systeme wegen des großen Zeitaufwandes für jeden Patienten nicht in den Kliniken einbürgern werden. Der Umstand, daß die Ermittlung von Sauerstoff und Kohlensäure nach Benedict in relativ kurzer Zeit möglich und leicht erlernbar ist, hat erst eine systematische Anwendung der exakten Gasstoffwechseluntersuchungen in der Klinik möglich gemacht (in einzelnen Kliniken, z. B. Mayo-Klinik, werden täglich über 20 Untersuchungen ausgeführt). Man hat gegen den Benedict-Apparat zur Sauerstoff- und Kohlensäurebestimmung und gegen das von mir beschriebene System (18) nur einwenden können, daß die Versuchszeit zu kurz ist. Man kann aber mit dem Benedict- und mit meinem Apparat auch ebensolange Untersuchungen, wie mit dem Zuntz-Geppert-Apparat machen. Wir können auf Grund einer mehrjährigen Erfahrung (wir verfügen über mehr als 1000 klinische Gasstoffwechseluntersuchungen) sagen, daß die Genauigkeit bei kurzdauernden Untersuchungen, wenn sie unter den unten genannten Kautelen ausgeführt werden, so groß ist, wie mir sie nur wünschen können.

Einige jüngst mitgeteilte Methoden müssen an dieser Stelle

noch besprochen werden (Barenne, Burger (20), Helmreich und Wagner (19)). Sie stellen den Versuch dar, das Krogh-System zur Ermittlung der Kohlensäure nutzbar zu machen. Dieser Versuch zeigt, daß auch in den Kliniken, die bisher mit dem Krogh-Apparat zur Sauerstoffbestimmung gearbeitet haben, die gleichzeitige Kohlensäurebestimmung für notwendig erachtet wird. Mit diesem Apparat wird in einer ersten Untersuchung nur der Sauerstoff bestimmt. Bei einem 2. Versuch atmet der Pat. aus in einen Gummisack, der sich in einem mit Sauerstoff gefüllten Kasten befindet. In dem Maße, wie sich der Sack mit Ausatemungs-luft füllt, muß Sauerstoff aus dem Kasten entweichen und gelangt ins Spirometer, dem der Pat. seine Einatemungs-luft entnimmt. Zwei Ventile bewirken die richtige Führung der Aus- und Einatemungs-luft. Die Differenz des Spirometerstandes vor und nach dem Versuch ergibt die Differenz zwischen dem Sauerstoffverbrauch und der Kohlensäureausscheidung, so daß durch Rechnung auch die Kohlensäure ermittelt werden kann. Um zehninntliche Untersuchungen ausführen zu können, müssen Sack und Kasten ca. 100 l fassen. Bei diesen Ausmaßen machen sich die Kohlensäurediffusion durch Gummi, Undichtigkeiten und die Schwierigkeit einer korrekten Reduktion der verschiedenen, sehr großen Gasräume, welche verschiedene Temperaturen haben, störend bemerkbar. Außerdem erfordert die Ermittlung von Sauerstoff und Kohlensäure die doppelte Zeit wie z. B. beim Benedict-Apparat, so daß die genannten neuen Systeme dem Benedict-System an Brauchbarkeit sicher unterlegen sein dürften.

Wir haben im Krankenhaus Eppendorf zwei für den klinischen Gebrauch etwas vereinfachte Benedict-Apparate zur gleichzeitigen Bestimmung von Sauerstoff und Kohlensäure seit mehreren Jahren im Gebrauch. Das Wesen des Apparates besteht darin, daß eine geschlossene Luftmenge durch eine Pumpe in schnell kreisende Bewegung gesetzt wird. Die Versuchsperson atmet durch Mundstück und Dreiwegehahn diese Luft ein und gibt die Ausatemungs-luft wieder in den Apparat. Bei ihrem Kreislauf geht die Luft durch Natronkalk und gibt dabei die Kohlensäure ab. Die absorbierte Kohlensäure wird durch Wägung des Natronkalkes bestimmt. Die Verminderung der Systemluft während der Untersuchungszeit ist gleich dem verbrauchten Sauerstoff. Die Teile des Apparates sind: 1. eine Zahnradpumpe, die durch einen Elektromotor getrieben wird, 2. ein System von Waschflaschen mit Schwefelsäure zum Trocknen der Luft, 3. ein

Turm mit Natronkalk, 4. zwei weitere Waschflaschen mit Schwefelsäure, welche hinter den Natronkalkturm geschaltet werden, 5. eine Vorrichtung zum Anfeuchten der Luft, 6. das Mundstück und seine Verbindung mit dem Apparat (Dreiwegehahn), 7. das Spirometer, das zugleich als Manometer dient, 8. bei langdauernden Versuchen noch eine Gasuhr, durch welche während der Untersuchung Sauerstoff in das System gelassen und gemessen wird, 9. eine Sauerstoffbombe mit Reduktionsventil, 10. eine Wage. Die Teile 1 bis 7 sind durch Rohrleitungen verbunden und in einem kreisförmigen System in dieser Reihenfolge hintereinandergeschaltet. Die Pumpe fördert 30 bis 40 l in der Minute. Das Modell von Benedict stand ganz unter Öl, was sich als überflüssig erwiesen hat. Als Ölfang empfiehlt sich die Einschaltung eines U-förmig gebogenen Rohres. Soll die Kohlensäure durch Wägung vor und nach dem Versuch bestimmt werden, so steht bisher nur der Weg zur Verfügung, die Luft erst vollständig zu trocknen, dann durch Natronkalk gehen zu lassen — bei der Kohlensäurebindung in Natronkalk entsteht Wasser — und sie zum zweitenmal zu trocknen. Der Natronkalk und die dahinter geschalteten Waschflaschen werden gemeinsam gewogen. Ihre Zunahme ergibt die Kohlensäureausscheidung während der Versuchszeit. Zur vollständigen Trocknung ist Chlorcalcium — Chlorcalcium trocknet nur zu einer relativ hohen Wasserdampfspannung herunter — nicht brauchbar und ebenso wenig haben sich uns Bimsteinstücke bewährt, die mit Schwefelsäure getränkt wurden. Vielmehr muß der Luftstrom durch Schwefelsäure getrieben werden. Die Anordnung ist so getroffen, daß der von der Pumpe kommende Luftstrom zunächst durch die Schwefelsäure geht. Dann gabelt er sich, indem der Natronkalkturm und die dahinter geschalteten Schwefelsäureflaschen doppelt sind. Hinter diesen vereinigen sich die beiden Wege wieder. Auf diese Weise kann man während eines Versuches die Gefäße des vorangegangenen Versuches wiegen und den Natronturm neu füllen lassen. Jeder der zwei Wege muß natürlich abgeschlossen werden können, was durch Glashähne geschieht. Man kann die Hähne unmittelbar an die Gabelrohre anbringen lassen, was aber die Bruchkonstante des Apparates erhöht. Als Schwefelsäuregefäße zum Trocknen der vom Spirometer kommenden Luft benutzen wir nach Benedict's Vorgang William'sche Flaschen von 18 cm Höhe und 28 cm Umfang. Der Natronkalkturm und die dahinter geschalteten Schwefelsäurewaschflaschen werden durch einen Eisenhalter vereinigt, in dem sie zusammen während des Versuches und beim

Wiegen hängen. Die Wage muß entsprechend der Belastung durch Türme und Waschflaschen eine Tragfähigkeit von 3 kg haben. Bei der zu wiegenden großen Masse kann man nur auf 0,02 g genau wiegen. Nach dem Durchgang durch die Schwefelsäure muß die Luft angefeuchtet werden, da das Atmen der trocknen Luft unangenehm ist. Außerdem muß der Geruch der Schwefelsäure beseitigt werden. Daher ist ein Schiffchen von 40 cm Länge eingeschaltet, daß zur Hälfte mit 5% iger Natriumbikarbonatlösung gefüllt ist. Die Lösung muß öfter erneuert und nachgefüllt werden. Bedenken wegen der Kohlensäurebestimmung bestehen nicht. Statt des Schiffchens kann man auch Gaswaschflaschen nehmen. Indessen ist alles, was den Rauminhalt des Apparates und die Höhe der Flüssigkeitssäulen vermehrt, zu vermeiden. Die Gasuhr kann auch entbehrt werden, worauf schon Benedict hingewiesen hat, indem man ein so großes Spirometer nimmt, daß während einer Versuchszeit genügend Sauerstoff im System ist. Ventile sind im Gegensatz zu dem Apparat von Krogh und dem von Zuntz-Geppert nicht vorhanden, was ein sehr großer Vorteil des Systems ist.

Die mit diesem System zu erreichende Genauigkeit ist wie bei allen ähnlichen Methoden nur bei Beachtung einer Reihe von Vorsichtsmaßregeln eine ausreichende — der Fehler bei der Sauerstoffbestimmung ist unter dieser Voraussetzung unter 1% —. In den Veröffentlichungen der Mayo'schen Klinik wird angegeben, daß Abweichungen nach oben und unten von den Benedict-Zahlen von 10% erlaubt seien. Bei unserem mit dem Benedict-Apparat gewonnenen Material sind die Schwankungen sehr viel kleiner. Das gemessene Sauerstoffvolumen muß auf 0 Grad und 760 mm Quecksilberdruck reduziert werden. Für den Teil der Systemluft, welcher mit dem Spirometer in direkter Verbindung ist und sich mit dem jeweils herrschenden Atmosphärendruck durch das Spirometer ins Gleichgewicht setzen kann, können wir dabei von diesem ausgehen. Die durch die Gaswaschflaschen abgeschlossenen Räume stehen unter anderem und vor allen Dingen wechselndem Druck (abhängig von der Pumpenleistung und der Höhe der zu überwindenden Flüssigkeitssäulen), der für sich gemessen wird und Ausgangspunkt der Reduktion dieser Gasräume ist. Es handelt sich vorzüglich um die Lufträume im Natronkalkturm und in den vier Schwefelsäurewaschflaschen. (Die Schwefelsäurewaschflaschen müssen reichlich freien Raum haben, um ein Überspritzen der Schwefelsäure zu vermeiden.) Eine weitere

Schwierigkeit machen die verschiedenen Temperaturen der genannten Gasräume (über dem Wasserspiegel der Gasuhr, im Spirometer und zwischen den Waschflaschen). Wenn man mehrere Minuten wartet, so haben alle diese Gasräume Zimmertemperatur angenommen, von der auf 0 Grad reduziert werden kann. Es ist notwendig, das Sperrwasser der Gasuhr auf Zimmertemperatur zu halten und den Wasserstand der Gasuhr häufig zu kontrollieren, um wegen des großen Gasraums über dem Spiegel erhebliche Fehler der Sauerstoffbestimmung zu vermeiden. Die Trocknung der Systemluft vor der Kohlensäurebindung geschieht durch konzentrierte Schwefelsäure. Die Wasservermehrung der Schwefelsäure während eines Versuches bedingt eine geringe Wasserdampfspannung dieser Schwefelsäure, die bei den großen, in 15 Minuten die Schwefelsäure passierenden Luftmengen ( $15 \times 35$  l) einen merklichen Fehler für die Kohlensäurewägung im Natronkalkturm bewirken kann — nach 8 Versuchen wurden 100 ccm konzentrierter Schwefelsäure in einer Waschflasche hinter dem Spirometer auf 82 % verdünnt. Bei 82 % iger Schwefelsäure war die Dampfspannung 0,8 mm Quecksilber, und die Pumpe führte bei der genannten Leistung in 15 Minuten 0,42 g Wasser aus der Schwefelsäure in den Natronkalkturm. Der Kohlensäurewert wäre dann um 0,42 g zu hoch ausgefallen — Es ist deshalb notwendig, 2 William'sche Flaschen mit Schwefelsäure hintereinander zu schalten und dieselben häufig zu wechseln, sonst fallen die Kohlensäurewerte zu hoch aus. Das gilt auch für die Schwefelsäureflaschen hinter dem Natronkalkturm. Hier sind 2 Flaschen und eine häufige Erneuerung notwendig. Die Erneuerung der konzentrierten Schwefelsäure in den beiden mit dem Natronkalkturm zusammengeschalteten und miteinander für die Wägung befestigten Waschflaschen und auch in den beiden William'schen Flaschen ist lästig. Nimmt man große Modelle, so ist die Erneuerung so häufig nicht notwendig, man vermehrt aber die obengenannten Fehler bei der Sauerstoffbestimmung und vermehrt die zu wiegenden Massen, vermindert also die Empfindlichkeit der Wägung.

Bei kurz dauernden klinischen Untersuchungen — in der klinischen Praxis ist es unmöglich, für jeden Patienten eine Serie von einstündigen Versuchen zu machen — spielen alle diese Momente eine große Rolle und die genannten Vorsichtsmaßregeln sind zeitraubend. Trotzdem scheint uns der Benedict-Apparat für die kli-



nische Praxis zuverlässiger und weniger zeitraubend und daher geeigneter als alle obengenannten Systeme zur genauen Sauerstoff- und Kohlensäurebestimmung.

Ich habe ein System (18) (19) mitgeteilt, welches vom Regnault-Reiset- und vom Benedict-Apparat das wertvolle und bewährte Prinzip des kreisenden Luftstroms übernimmt, Sauerstoff- und Kohlensäure gleichzeitig bestimmt und doch wesentlich einfacher und übersichtlicher ist als der Benedict- und die anderen Apparate, welche für die Klinik geeignet erscheinen. Bei genügender Sorgfalt kann man eine sehr große Genauigkeit erreichen. Das System hat indessen in vielen Kliniken Eingang gefunden und sich bewährt.

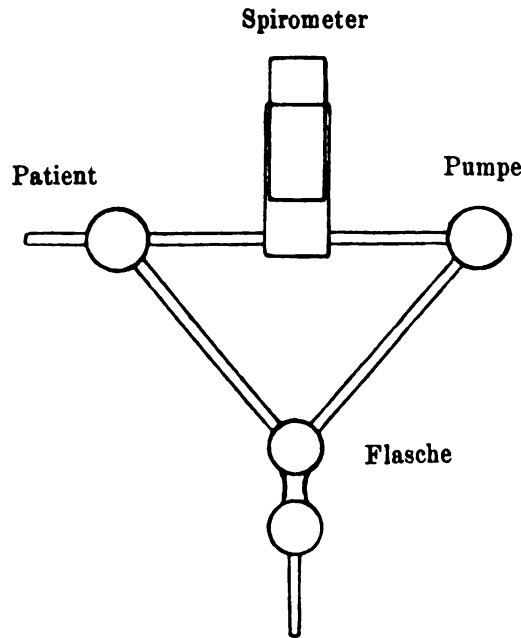


Fig. 1.

Der Apparat besteht aus einem Spirometer von 8 l Inhalt, einer Waschflasche, einer sehr kleinen Motorpumpe und einem Dreiwegehahn zum Anschluß des Patienten. Diese 4 Teile sind durch Schlauchleitungen zu einem kreisförmigen System zusammengeschlossen, in welchem eine bestimmte Menge Sauerstoff kreist (siehe Abb. 1). Der Patient holt durch den Dreiwegehahn aus dem System seine Atmungsluft und atmet sie wieder hinein. Der Patient wird durch ein Zuntz'sches Mundstück mit dem Dreiwegehahn verbunden. Während der Versuchsperiode wird die Nase wie bei den anderen Methoden mit einer Klammer zugesperrt. Bei ihrem Kreislauf geht die Luft durch 100 ccm 50%ige Kalilauge in der Waschflasche und verliert ihre Kohlensäure. Die Verminderung der Luftmenge des Systems während der Untersuchung, gemessen am Stand der Glocke des Spirometers, ist der Sauerstoffverbrauch des Patienten. Nach der Untersuchung wird die Kohlensäure durch 15%ige Schwefelsäure aus der Lauge wieder ausgetrieben und hebt die Glocke des Spirometers um den Betrag, der gleich der gesamten Kohlensäure ist, welche der Patient in

der Versuchszeit ausgeatmet hat. Das Spirometer ist also gleichzeitig Druckausgleicher und Gasometer für den Sauerstoff und die Kohlensäure.

Im Prinzip ist diese Bestimmung von Sauerstoff und Kohlensäure denkbar einfach und genau, jedoch machte die Durchführung dieses gasanalytischen Prinzipes anfangs große Schwierigkeiten. Beim Vermischen der Säure und der Natronlauge werden große Wärmemengen frei. Die Ausdehnung der erwärmten Gase erforderte genaue Temperaturmessungen im System und Reduktion. Die vollständige Austreibung der Kohlensäure nahm viel Zeit in Anspruch und war ohne sorgfältige Durchmischung zu stürmisch.

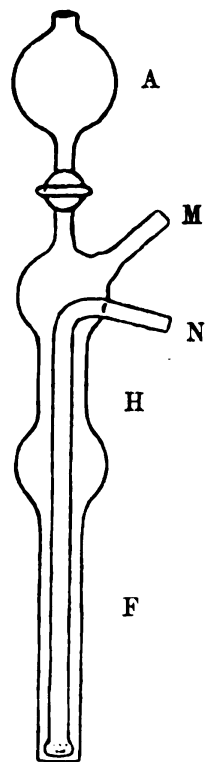


Abb. 2.

Schwierigkeiten machte auch die zuverlässige Bindung der Kohlensäure. Doch gelang es, diese Schwierigkeiten durch eine entsprechende Konstruktion der oben genannten Waschflasche und des Spirometers zu überwinden. Durch Einschalten mehrerer Hähne war es möglich, Fehler durch unterschiedliche Erwärmung der Gase in den verschiedenen Räumen des Systems auszuschalten und die Drucke in den verschiedenen Gasräumen untereinander und mit dem jeweils herrschenden Atmosphärendruck auszugleichen (18) (19).

Es gelang indessen durch eine viel einfachere Konstruktion dieser Flasche die genannten Fehlermöglichkeiten zu beseitigen und die Kohlensäurebestimmung in sehr kurzer Zeit zu machen. In den Tubus F der Flasche (s. Abb. 2) wird 100 ccm 50%ige Kalilauge eingefüllt, welche während des Versuches die ausgeatmete Kohlensäure bindet. Die in dem oben genannten System kreisende Luft tritt bei N ein und bei M aus. Nach dem Versuch und Ausschaltung des Patienten fließt durch Umstellung des Hahnes 15%ige Schwefelsäure aus dem Reservoir A langsam in den Tubus zur Lauge und treibt die Kohlensäure aus, welche die Glocke des Spirometers hebt und so ohne weiteres meßbar ist. Das Reservoir ist nach oben durch einen Gummistopfen abgeschlossen. Die Bohrung des Hahnes ist so groß, daß nach Öffnen desselben die Säure herunterfließt und gleichzeitig Systemluft aufsteigt. Eine Veränderung des Systemvolumen ist dadurch vermieden. Man läßt den Motor nach Aus-

schaltung des Patienten langsam weiterlaufen, wenn man die verdünnte Schwefelsäure aus dem Reservoir in den Tubus fließen läßt. Durch den Pumpengang erfolgt eine gleichmäßige und schnelle Vermischung und eine vor allem ruhige Kohlensäureentwicklung. Bei der Entwicklung der dreifachen der in diesem Versuch in Frage kommenden Kohlensäuremenge unter denselben Bedingungen erwies sich die Flasche noch als ausreichend, und die Flüssigkeit schäumte nicht weiter als bis in das Gewölbe. Ohne die ständige, gleichmäßige Vermischung beim Vereinigen der Schwefelsäure und der Lauge durch das Durchströmenlassen der Systemluft dauert die Kohlensäureaustreibung zu lange und ist auch stellenweise zu stürmisch. Während des Versuches passiert die Systemluft eine hohe Flüssigkeitssäule von Kalilauge. Bei einer mittleren Pumpenleistung von ca. 30 l in der Minute und einem minutlichen Gesamtausatemungsvolumen von ca. 10 l ist Kohlensäure in der Systemluft nach passieren der Waschflasche nicht nachweisbar. Da zur Austreibung der Kohlensäure nach dem Versuch eine relativ große Menge verdünnter Schwefelsäure notwendig ist und eine zu hohe Flüssigkeitssäule im System nach Vermischen von Säure und Lauge vermieden werden muß, ist die Flasche oberhalb des Tubus zur Kugel erweitert. Das darüber gelegene große kugelförmige Gewölbe und die kugelförmige Erweiterung des Auslasses M verhindern ein Überspritzen der Lauge. Bei der Austreibung der Kohlensäure steigt die Temperatur im Tubus auf ca. 50 Grad. Die freigewordene Kohlensäure kühlt sich an den Glaswänden der Waschflasche und den Leitungen so schnell ab, daß im Reservoir z. B. bei offenem Hahn während der Gasentwicklung die Temperatur nur 2 Grad über Zimmertemperatur (21 Grad) war. In der Entwicklungsflasche steht die warme Flüssigkeit nach der Kohlensäureaustreibung bis zur Taille T. Dieser kleine Spiegel tritt als erwärmendes Moment den viel größeren freien Wänden der Flasche als abkühlenden Faktoren gegenüber. Nach kurzer Zeit ist das Gleichgewicht erreicht. Eine Über-temperatur der kleinen Gasmenge über dem Flüssigkeitsspiegel in dem kleinen freien Raum der Flasche von 2 Grad, im Spirometer Zimmertemperatur. Der freie Raum der Flasche ist 400 ccm groß; also ergibt sich die Möglichkeit einer exakten und immer gleichbleibenden sehr kleinen Korrektur für jeden Apparat, wenn mit den gleichen Mengen Kalilauge und verdünnter Schwefelsäure gearbeitet wird. Auf diese Weise sind, exakte (parallaktische)

Ablesung und gute Führung der Spirometerglocke vorausgesetzt, Fehler nicht möglich. Eine weitere kleine Korrektur ergibt sich noch aus der Absorption von Kohlensäure in der Flüssigkeit des Tubus nach Vereinigung von Lauge und Säure. Ist der Absorptionskoeffizient dieser Flüssigkeit bei 50 Grad =  $k$ , die gesamte Systemluft vor der Austreibung =  $A$ , die ausgetriebene Kohlensäure =  $B$  und die Flüssigkeitsmenge im Tubus =  $D$ , so ist die physikalisch gebundene Kohlensäure (das Spannungsgleichgewicht ist wegen des schnellen Pumpenlaufs während der Kohlensäureentwicklung immer vollkommen)

$$x = \frac{B \cdot K \cdot D}{A + B}$$

Wenn man immer mit denselben Lauge- und Säuremengen, denselben Sauerstoffausgangsvolumen und denselben Apparatdimensionen arbeitet, kann man sich für alle Versuche die Korrektur festlegen. Die Kohlensäureabsorption in der Sperrflüssigkeit des Spirometers spielt bei diesen kurzdauernden Versuchen, wie ich feststellen konnte, durchaus keine Rolle und kann vernachlässigt werden. Beim Gebrauch des Apparates in der ärztlichen und klinischen Praxis werden alle diese Korrekturen in einer einzigen, ein für allemal festgelegten Korrektur zusammengefaßt, welche am besten empirisch durch einen Leerversuch festgestellt wird. Die Genauigkeit der Untersuchung ist damit für alle klinischen Zwecke ausreichend. Für wissenschaftliche Untersuchungen ist es besser, die Korrekturen einzeln auszurechnen. Alle Fehlerquellen sind durch diese Korrekturen exakt auszuschalten. Die Genauigkeit der Sauerstoff- und Kohlensäurebestimmung ist dadurch sehr groß und das System trotzdem an Einfachheit und bezüglich des Aufwandes an Zeit für die Untersuchung allen anderen überlegen. Die Berücksichtigung dieser und anderer Korrekturen unter noch viel komplizierteren Voraussetzungen ist auch beim Benedict-Apparat notwendig.

Temperaturmessungen im Spirometer sind nicht notwendig. Die Volumenänderung im System, ablesbar am Stand der Spirometerglocke, ist ein genauer Anzeiger der Abkühlung der Systemluft auf Zimmertemperatur nach der Kohlensäureaustreibung. Unmittelbar nach der Kohlensäureaustreibung steht das Spirometer wegen der geringen Erwärmung etwas höher als der gleichen Kohlensäuremenge bei Zimmertemperatur entspricht. Das Spirometer sinkt dann etwas und bleibt nach kurzer Zeit stehen

Die Zimmertemperatur ist erreicht und eine weitere Abkühlung und Volumverminderung ist nicht mehr möglich. Sobald der Spirometerstand konstant bleibt, hat die Temperatur der Gase im Spirometer daher auch mit Sicherheit Zimmertemperatur erreicht. Von Zimmertemperatur wird reduziert. Diese Kontrolle der Temperatur der Gase im Spirometer durch den Stand der Spirometerglocke ist ebenso zuverlässig und zweckmäßiger als durch ein Thermometer (weil die Temperatur nicht in allen Teilen des Spirometers die gleiche ist). Das Abwarten der Spirometerkonstanz bedingt einen, wenn auch geringen Zeitaufwand, den man abkürzen kann, indem man entweder die Flasche in einen Wassereinsatz stellt oder zwischen Flasche und Spirometer eine Glas- oder Metallspirale einfügt. Wegen der Kohlensäureentwicklung und Ablesung nach jedem Versuch ist der nachfolgende immer erst nach einigen Minuten zu beginnen. Diese Pause von einigen Minuten hat sich jedoch auch für den Patienten als wünschenswert erwiesen. Es ist notwendig, wie bei allen gasanalytischen Untersuchungen, die Zimmertemperatur konstant zu halten, was in diesen kurzen Zeiträumen nicht schwierig ist. Sehr wesentlich ist ein leichter Gang des Spirometers und eine ausreichende Ausbalancierung. Man sieht viele Spirometer im Gebrauch in den Kliniken, die nur für eine bestimmte Mittellage ausbalanciert sind. Bei hohem Stand der Spirometerglocke verliert diese an Auftrieb und ist schwerer als das Gegengewicht. Die Systemluft steht dann unter mehr als Atmosphärendruck. Das Gegenteil tritt ein bei Tiefstand der Glocke. Es sind verschiedene Systeme angegeben worden, um die Spirometerglocke für alle Lagen auszubalancieren. Folgendes System erwies sich uns als sehr vorteilhaft und einfach. Die Glocke des Spirometers ist durch ein Gegengewicht wie üblich ausbalanciert, derart, daß Gleichgewicht vorhanden ist, wenn die Glocke halb im Sperrwasser eintaucht. Gegengewicht und Glocke werden durch eine Schnur gehalten, welche über ein gutgelagertes Rad geht. Auf der Achse dieses Rades ist eine Scheibe angebracht, auf deren Peripherie eine Kette spiralisch aufgewickelt ist und sich in dem Maße auf der Seite des Gegengewichtes abwickelt, wie die Glocke beim Aufsteigen aus der Sperrflüssigkeit an Auftrieb verliert und dadurch schwerer als das Gegengewicht wird. Das Spirometer faßt 8 l. Ein an der Glocke befestigter Zeiger bewegt sich auf einer Skala, die auf 10 ccm unterteilt ist. Das Spirometer wird vor dem Versuch mit Sauerstoff gefüllt. Der hohe Sauerstoffpartiendruck beeinflusst nicht den Grundumsatz. Ver-

schiedene Untersucher, die mit meinem Gasstoffwechselsystem arbeiteten, sahen verschiedentlich am Ende einer Untersuchung Erschwerung der Atmung. Es stellte sich heraus, daß im Spirometer der Sauerstoffpartiardruck sehr gering war. Zu Beginn des Versuches hatte das Spirometer auf halber Höhe gestanden und zwar von einem vorangegangenen Probeversuch gefüllt mit Luft statt mit Sauerstoff. Es war dann Sauerstoff hinzugegeben worden bis zur vollständigen Füllung des Spirometers. Während des Versuches war der Sauerstoff schließlich so weit verbraucht, daß fast nur der Stickstoff der ursprünglichen Luftfüllung übrig blieb und Sauerstoffhunger eintrat. Es empfiehlt sich daher, wenn der Apparat länger nicht in Betrieb gewesen ist, darauf zu achten, daß das Spirometer zu Beginn des Versuches durch Herabdrücken der Glocke geleert und dann erst mit Sauerstoff gefüllt wird.

Alle Leitungen und auch die Bohrungen haben eine lichte Weite von mindestens 11 mm. Die Atmung ist dadurch, wenn der Motorgang nicht zu schnell ist, frei und leicht. Gerade dieses Moment und das Fehlen jeglicher Ventile ist für die klinische Stoffwechseluntersuchung so außerordentlich wichtig, weil jede Erschwerung der Atmung die Kohlensäurewerte erhöht. Beim Zuntz-Geppert-Apparat z. B., bei welchem die Luft im System (Gasuhr, Ventile usw.) durch die Lunge des Patienten bewegt wird, sind die Kohlensäurewerte bei ungeübten Versuchspersonen erhöht. Beim Benedict- und meinem Apparat wie bei allen anderen Systemen haben wir bei der Voruntersuchung immer zu hohe Kohlensäurewerte. Diese sinken in dem Augenblick ab, wo sich der Patient an die Apparatur gewöhnt hat und sicher ist, daß er frei und so tief atmen kann, wie es ihm beliebt, und daß die Untersuchung ungefährlich und ohne Beschwerden ist — psychische Alteration ändern die Erregbarkeit des Atmenzentrums und ändern so den normalen Verlauf der Kohlensäureausscheidung. Wir machen deshalb immer einen blinden Vorversuch und fanden, daß dann bei den meisten Patienten die Werte des ersten und zweiten Versuches sich in ihren Sauerstoff- und Kohlensäurewerten decken und genau gleich denen sind, die wir in langdauernden Versuchen erhielten.

Wir untersuchen die Patienten nüchtern und lassen sie 12 Stunden vor der Untersuchung größere Anstrengungen vermeiden und unmittelbar vor dem Versuch eine Stunde liegen. Ich fand auch bei fieberfreien Patienten, vor allem, wenn ein Infekt vorausgegangen war, und bei Patienten, die lange gelegen hatten, daß kleine Anstrengungen Steigerungen des Stoffwechsels machten,

die erst nach einer Stunde ganz ausklangen. Während der Untersuchung wird mit 2 Minuten Abstand eine Pulszählung vorgenommen. Durch die Beobachtung des Pulses hat man eine gute Kontrolle der Muskelruhe.

Der Sauerstoffwert kann ohne weiteres am Spirometer abgelesen werden. Empfindliche Reduzierventile, wie sie bei der Sauerstoffmessung durch Gasuhren (Benedict) erforderlich sind, können bei meinem System entbehrt werden. Die Ein- und Ausschaltung des Patienten erfolgt wie beim Benedict-System immer auf der Höhe eines Expiriums und ist bei einiger Übung des Untersuchers immer genau. Bei einem leichten Gang des Spirometers und richtig eingestellter Geschwindigkeit der Motorpumpe merkt der Patient kaum die Einschaltung in das System. Nach Beendigung eines jeden Versuches wird die Flasche herausgenommen und der Motor angestellt. Die Flasche ist in einer halben Minute zu leeren und neu zu füllen. In dieser Zeit reinigt sich das System durch den Pumpenlauf selbsttätig von der Kohlensäure des vorangegangenen Versuches und das Spirometer sinkt auf seinen tiefsten Stand. Man schaltet die neugefüllte Flasche wieder ein, füllt neuen Sauerstoff ein und der nächste Versuch kann beginnen. Jeder Versuch dauert 10 bzw. 15 Minuten, die Kohlensäurebestimmung und die Vorbereitung des nächsten Versuches dauert 3 bis 4 Minuten.

In den üblichen Sauerstoffbomben sind immer Spuren von Kohlensäure nachweisbar. Jedoch ist der Kohlensäuregehalt bei den von mir untersuchten Bomben zu gering, um berücksichtigt werden zu müssen. Wenn für die Kohlensäurebindung und Bestimmung keine kohlenstofffreie Kalilauge (elektrolytisch gewonnene) aus pekuniären Gründen zur Verfügung steht, so läßt man sich einen großen Vorrat der 50%igen Kalilauge zubereiten und bestimmt in 100 ccm ein für allemal die darin enthaltene Kohlensäure. Die Kalilauge und die verdünnte Schwefelsäure wird am besten in sog. Abklärflaschen (am Boden derselben befindet sich ein Auslaß mit Hahn) mit Natronkalkaufsatz aufbewahrt, aus denen die Füllung der Flasche außerordentlich bequem und schnell ist.<sup>1)</sup>

---

1) Die chemische Fabrik Ernst Merk, Darmstadt, stellt für meine Gasstoffwechseluntersuchungsmethode eine 47%ige Kalilauge mit angegebenen Kohlensäuretiter her und liefert dieselbe in sog. Abklärflaschen. Es hat sich jedoch als notwendig erwiesen, den Kohlensäuregehalt dieser Lauge gelegentlich durch einen Leerversuch zu kontrollieren. Der Apparat wird hergestellt durch Albert Dargatz, Hamburg 1, Pferdemarkt.

Als Pumpe verwende ich eine kleine Zahnradschlepppumpe, die durch einen  $\frac{1}{8}$  PS Elektromotor betrieben wird. Die Pumpenleistung steigt nicht parallel der Tourenzahl. Diese Pumpe erschüttert die Systemluft sehr wenig, während die Luftstöße fast aller anderen Systeme, vor allem der langsam rotierenden, lästig waren.

Über die Vermeidung von Fehlern durch die Wasserdampfspannung der nach dem Versuch ausgetriebenen Kohlensäure (siehe frühere Mitteilung 18).

Diese Fehler sind, wie auch bei allen anderen Gaswechselsystemen, sehr gering. Ihre Ausschaltung ist einfach. Geplant ist die Einrechnung der Korrektur für den Wasserdampf, die mit der Temperatur sich ändert, in den Temperaturreduktionskoeffizienten.

An dieser Stelle möchte ich noch ein anderes, auch zur genauen Kohlensäure- und Sauerstoffbestimmung von mir konstruiertes System erwähnen, welches noch einfacher als das oben beschriebene ist. Ich ließ den Patienten aus einem Spirometer wie oben beschrieben atmen. In die kurze Schlauchleitung zwischen Patient und Spirometer war eine Kammer eingeschaltet, in welcher 50%ige Kalilauge, durch mehrere Düsen gespritzt, die passierende Luft von der Kohlensäure reinigte. Die Differenz des Spirometerstandes vor und nach dem Versuch unter den genannten Bedingungen ist der Sauerstoffverbrauch des Patienten. Die Kalilauge wird durch eine kleine Pumpe aus geeigneten Metallen in die Düsen gepreßt und gelangt aus der Kammer wieder in die Pumpe zurück. Nach dem Versuch trat verdünnte Schwefelsäure zur Lauge bei gleichzeitiger dauernder Durchmischung mit Hilfe der Pumpe, ohne die eine glatte Vermischung von Lauge und Säure in kurzer Zeit nicht möglich ist. Die ausgetriebene Kohlensäure war wieder am Spirometer ablesbar. Der Apparat war sehr kompakt, einfach im Betrieb und gab Werte von der gleichen Genauigkeit. Das Prinzip kommt jedoch wegen der Empfindlichkeit der Metallteile der Pumpe für die Praxis nicht in Frage. Auch Phosphorbronze erwies sich als nicht genügend lange widerstandsfähig.



### Literatur.

- 1) Literatur zu den erwähnten Systemen siehe Grafe, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden Abt. IV, Fol. 10, H. 2. — 2) Sandiford, *Endocrinology* 1920, 4, 71. — 3) Sudeck, *Klin. Wochenschr.* 1923, 2. Jg., Nr. 24. — 4) Kowitz, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* 1923, 34, 3/6. — 5) Jaquet und Svenson, *Zeitschr. f. klin. Med.* 1900, 41, 375. — 6) Rolly, *Deutsche med. Wochenschr.* 1921, Nr. 31. — 7) Kestner, *Deutsche Ges. f. inn. Med.* S. 338, *Verh. Wiesbaden 1922.* — 8) Plaut, *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 1922, 139, 285. — 9) Knipping, *Deutsche med. Wochenschr.* 1923, 49, 12. — 10) O. Kestner, *Klin. Wochenschr.* 1923, 2. Jg., Nr. 18, S. 855. — 11) Knipping, *Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.* 1923, 27, S. 169. — 12) Ebenda 1923, S. 404. — 13) Harries und Benedict, *A Biometric Study of basal metabolism in man.* Washington 1919. — 14) Kestner u. Knipping (in Gemeinschaft mit dem Reichsgesundheitsamt), *Die Ernährung.* Berlin 1924. — 15) Grafe, *Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen.* München 1923. — 16) Grafe u. v. Redwitz, *Zeitschr. f. phys. Chemie* 1922, 119, 125. — 17) Knipping, *Münchener med. Wochenschr.* 1924, Nr. 17, S. 553. — 18) Knipping, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. XVI, H. 1/3, 1924. — 19) Helmreich u. Wagner, *Klin. Wochenschr.* 3. Jg., Nr. 10, S. 406. — 20) Barenne u. Burger, *Klin. Wochenschr.* 3. Jg., Nr. 10, S. 395.

(Aus dem Röntgenlaboratorium der Charité-Poliklinik  
und der Magen-Darm-Abteilung der Arbeiter-Bezirkskrankenkasse  
in Budapest.)

## Pharmacodynamische Untersuchungen am Magen.

### I. Mitteilung:

#### Die Atropinwirkung auf den menschlichen Magen.

Von

Primar-Dr. Theodor Barsony und Primar-Dr. Ladislaus v. Friedrich.

Mit 4 Kurven.

Die menschliche Pathologie lehrt, daß das Atropin spasmuslösend am Magen wirkt. — Schwarz (1) war der erste, der behauptete, daß er spasmuslösende Eigenschaften vom Atropin nicht gesehen hat. — Ötvös (2) fand, daß in einem Teil der Fälle das Atropin den Spasmus am Pylorus sogar steigert oder einen Spasmus am Pylorus hervorruft. Die Angaben betreffs der Magenperistaltik und des Tonus sind auch widerspruchsvoll. Ötvös fand dieselbe nach Atropin meistens unverändert, dagegen sah Lasch (3) in den hyperperistaltischen Fällen eine starke Abnahme. — Nur betreffs der Magenentleerung sind die meisten Autoren einig: findet man eine Veränderung nach Atropin, so besteht sie in der Verlangsamung der Magenentleerung.

Ein Teil der Tierexperimente bezieht sich auf den überlebenden Magen und Darm. — Wir finden hier auch die widerspruchsvollsten Angaben in der Literatur. — Atropin hemmt den überlebenden Darm, fanden einige, Atropin — reizt den Darm, sagten andere. — In neuester Zeit glaubten die Forscher den Grund der Widersprüche gefunden zu haben. — Le Heux (4) an Darm, und Hecht (5) am Magen zeigten nämlich, daß Atropin oft eine Lähmung am Magen-Darm hervorruft, wird aber das Präparat öfters ausgewaschen, so erfolgt nach Atropin immer eine ausgesprochene Reizerscheinung. — Sie glauben, daß dieser Unterschied einem chemischen Körper, dem Cholin, zu verdanken sei. — Nur

bei Anwesenheit von Cholin kommt Lähmung am überlebenden Magen zustande. — Entfernt man das Cholin durch Auswaschung, so bekommt man nicht Lähmung, sondern Reizung nach Atropin. — Lähmung und Erregung kommen durch Vermittlung des Auerbach'schen Plexus zustande — unabhängig von Vagus und Splanchnicus, da es sich um überlebenden Magen handelt. Die Atropinwirkung kommt auch bei den Versuchen von Klee (6) und Borchers (7) unabhängig vom Vagus-Sympathicus zustande. — Klee fand bei decerebrierten Katzen nach Ausschaltung des Vagus-Sympathicus, daß Tonus und Peristaltik des Magens nach Atropinwirkung abnimmt. — Bei den Katzen, die Borchers mittels „Magenfenster“ untersucht hat, ist durch Atropin, nach Durchschneidung von Vagus und Splanchnicus, — auch eine Lähmung am Magen zustande gekommen.

Nach den Tierexperimenten scheint es also, daß große Atropindosen am Magen eine Lähmung hervorrufen, kleine Dosen vom Cholingehalt abhängig, entweder eine Reizung, oder Lähmung. — Nachdem die obenerwähnten Untersuchungen teils am überlebenden Magen ausgeführt worden sind, teils an solchen Tieren, bei welchen der Vagus-Splanchnicus durchgeschnitten war, ist es anzunehmen, daß das Atropin sowohl die Lähmung, wie die Reizung durch Vermittlung des Auerbach-Plexus ausübt, ganz unabhängig vom Vagus. — Die bisherige Lehre der Pathologie, nach welcher Atropin den Vagus lähmt und den Auerbach'schen Plexus reizt, ist in der Weise nicht mehr haltbar; das Atropin übt seine lähmende Eigenschaften auch durch Vermittlung des Auerbach'schen Plexus aus.

Wenn wir die Größe der Dosis und den Cholingehalt in Betracht ziehen, so finden wir Einheitlichkeit in den Tierexperimenten. — Dagegen finden wir in den bisherigen Angaben der menschlichen Pathologie sehr viel Widersprüche. Zur Klärung der Widersprüche haben wir unsere Untersuchungen vorgenommen. — Wir erwählten dazu teils Patienten, die ein Ulcus duodeni oder ventriculi hatten, teils solche, bei welchen ein Ulcus auszuschließen war (Magenneurosen, Cholecystitiden usw.).

Unsere Untersuchungen kann man in drei Gruppen teilen. — In die erste Gruppe gehören die Fälle, denen wir 1 mg Atropin intravenös, in die zweite denen wir  $\frac{1}{4}$  mg intravenös und in die dritte Gruppe, denen wir 1 mg subkutan injiziert haben. — In den ersten 2 Gruppen unserer Untersuchungen (Atropin intravenös) war die Versuchstechnik folgende: an einem Tag wurde eine komplette Röntgendurchleuchtung vorgenommen. — Nach einigen Tagen bekam derselbe Patient wieder Bariumbrei, und nach 10–20 Min. Beobachtungsdauer wurde Atropin injiziert. — Der Kranke wurde

dann anfangs  $\frac{1}{4}$  stündlich beobachtet, später nach 1—2 Stunden. — Bei den subkutanen Fällen gingen wir so vor, daß wir bei der zweiten, mit Atropin durchgeführten Untersuchung  $\frac{1}{2}$  Stunde vor dem Verzehren des Bariumbreies 1 mg Atropin subkutan injizierten. — Bei allen 3 Gruppen untersuchten wir auch die Magensekretion.

In der ersten Gruppe (1 mg Atropin intravenös) untersuchten wir 35 Fälle. — In 4 Fällen (davon drei mit Ulcus duodeni) sahen wir, eine bis 4 Min. dauernde Exzitation am Magen, danach tritt Tonus- und Peristaltiknachlaß auf. — In 25 Fällen (18 Ulcusfälle und 7 ohne Ulcera) hat der Tonus erheblich nachgelassen, und die Peristaltik stand still. — Dies tritt manchmal sofort nach der Injektion auf, manchmal nur nach 2—3 Minuten. Der Tonusnachlaß und das Aufhören der Peristaltik (Muskeldepression) dauerte in einigen Fällen 5—10 Min., im anderen wieder  $\frac{1}{2}$ —2 Stunden. — Danach hörte allmählich die Muskeldepression auf. — Die Magenentleerung war in einer Anzahl der Fälle stark retardiert, gerade dann, wenn das Atropin eine Muskeldepression hervorgerufen hat. — Von 12 nicht Ulcuskranken blieb die Entleerung bei 6 gleich. — Von 23 Ulcuskranken war nur in 4 Fällen die Magenentleerung gleich wie ohne Atropin, bei den anderen konnten wir einen beträchtlichen Rückstand beobachten. — Bei den nicht Ulcuskranken dauerte der Tonus- und Peristaltiknachlaß nur kurze Zeit, 1—2 Stunden lang, dauernde Muskeldepression konnte nur bei den Ulcuskranken beobachtet werden. — Es ist daher sicher, daß Ulcusranke auf Atropin in Form einer Muskeldepression stärker reagieren als nicht Ulcusranke.

Unsere Versuche stimmen in diesen Punkten mit den Versuchen, die Klee an decerebrierten Katzen und Borchers an Katzen mit Magenfenster angestellt hatten, überein. — Atropin ruft in großen Dosen Muskeldepression am Magen hervor, diese Muskeldepression besteht im Nachlaß der Peristaltik und Tonus und in der Verlangsamung der Magenentleerung. Die Widersprüche in unseren und den genannten Versuchen bestehen darin, daß die oben genannten Autoren mit der Magendepression gleichzeitig einen Verschuß des Pylorus beobachtet haben. — In unseren Versuchen blieb der offene Pylorus nach Atropin entweder unverändert oder es trat ein Tonusnachlaß auch am Pylorus auf, in Form einer Pylorusinsuffizienz. — (Drückt man den Kontrast-Brei manuell in den Bulbus, so fällt derselbe nach Aufhören des Druckes durch den breiten Pyloruskanal zurück in den Magen.) — In den Fällen, wo wegen regionärer Ursachen (Ulcusparapyloricum) der Pylorus

fester geschlossen war (in 2 Fällen), wurde der Pyloruskanal besser durchgängig und breiter nach Atropingabe.

In der zweiten Gruppe unserer Untersuchungen injizierten wir bei 21 Fällen  $\frac{1}{4}$  mg intravenös. — 10 davon hatten Ulcus, und in 11 Fällen war kein Ulcus nachweisbar. Von den Ulcuskranken bekamen wir in 3, von den nicht Ulcuskranken in 2 Fällen eine kurzdauernde Muskeldepression, bei den übrigen Fällen fanden wir keine Veränderung.

Die dritte Gruppe unserer Versuche betrifft 13 Fälle, wo wir subkutan 1 mg Atropin injizierten, davon 9 mit Ulcus. Bei diesen 9 Fällen war die Entleerung in 6 Fällen erheblich verlangsamt. — Von den 6 Fällen war nur in 2 Fällen ein Tonus- und Peristaltiknachlaß aber auch nur mäßigen Grades zu sehen, in den anderen Fällen war eine Muskeldepression mit dem Röntgenverfahren nicht wahrnehmbar. — In 2 Fällen von den 6 (bei einem Fall mit erhaltener Magenperistaltik) wurde der Pylorus bedeutend durchgängiger als bei der vorherigen Kontrolluntersuchung. — Bei den 4 Fällen, die kein Ulcus hatten, sahen wir in 2 Fällen eine retardierte Magenentleerung, ohne daß im Tonus oder in der Peristaltik eine wesentliche Veränderung nachweisbar gewesen wäre. — In einem Fall war keine Veränderung zu sehen, in einem anderen waren Tonus und Peristaltik gesteigert, ohne daß in der Magenentleerung eine Änderung zu konstatieren gewesen wäre. — In dieser Gruppe konnten wir auch in 2 Fällen einwandfreier die bessere Durchgängigkeit des Pyloruskanals sehen auch dann, wenn die Magenentleerung sich verschlechtert hat. — In diesen Fällen ist es ganz sicher, daß nicht ein Pylorusspasmus die schlechtere Entleerung hervorgerufen hat. — Nachdem wir mit dem Röntgenverfahren, in den Fällen, bei welchen die Entleerung schlechter geworden ist, einen Tonus-Peristaltiknachlaß nicht nachweisen konnten, so müssen wir gestehen, daß wir den Grund der schlechteren Entleerung, welche auch nach der subkutanen Atropininjektion auftritt, nicht erklären können.

Überblicken wir das Ergebnis dieser Untersuchungen, so sehen wir, daß große Atropindosen zur Depression der Magenmuskulatur führen, bei kleinen Dosen ist diese Depression nicht ausgesprochen. — Nach intravenöser Injektion — besonders bezieht sich das auf die kleinen Dosen — erhalten wir eine wenige Minuten dauernde Muskelexzitation, auch in denjenigen Fällen, bei welchen später das Gegenteil, eine Muskeldepression, auftritt. — Bei den großen intravenösen Atropindosen ist sicher der Tonus- und Peristaltik-

nachlaß der Grund der verlangsamten Magenentleerung, mit anderen Worten: der Magenmotor, welcher den Mageninhalt in den Pylorus hineinpreßt, wird gelähmt. Besonders überzeugend wird das bewiesen in den Fällen, wo bei gleichzeitiger Muskeldepression der Tonus des Pylorus auch nachläßt, wo also eine Pylorusinsuffizienz auftritt. Bei den subkutanen kleineren Atropindosen besteht wahrscheinlich ein ähnlicher Grund. — Der Grund der schlechteren Magenentleerung ist also nicht, daß Atropin den Pylorus spastisch verschließt.

In der Literatur der letzten Jahre finden wir zwei größere Arbeiten, die sich mit der Atropinwirkung auf die Magenmuskulatur beschäftigen. Ötvös gab 1 mg Atropin subkutan bei seinen Versuchen. Er fand, daß bei Ulcuskranken die Magenentleerung wesentlich retardiert war, ohne daß im Tonus oder in der Peristaltik wesentliche Veränderungen zu sehen gewesen wären. — Wir können die Befunde von Ötvös insofern bestätigen, daß in der Gruppe, wo wir 1 mg Atropin subkutan injizierten, wir zu ähnlichen Ergebnissen gekommen sind. — Ötvös erklärt die retardierte Magenentleerung durch einen Pylorusspasmus infolge der Atropinwirkung. — Wir können diese Hypothese nicht annehmen, wenigstens nicht in den Fällen, bei welchen wir einwandfrei den Pyloruskanal viel breiter und durchgängiger nach als vor Atropin gefunden haben.

Die zweite Versuchsreihe hat Lasch angestellt. Er gab 1 mg Atropin intravenös. Er fand, daß in den hypertonischen und hyperperistaltischen Fällen der Tonus und Peristaltik nach der Atropininjektion wesentlich nachgelassen haben, gleichzeitig wurde die Entleerung verlangsamt. — Unsere Versuche mit 1 mg Atropin intravenös stimmen ganz mit den Befunden von Lasch überein. — Die von Lasch zuerst beobachtete Muskelexzitation konnten wir auch bestätigen.

Die Widersprüche zwischen den Versuchen von Ötvös und Lasch bestehen nur in der verschiedenen Versuchstechnik, besser gesagt, Dosierung. — Injizieren wir Atropin (1 mg) subkutan, so bekommen wir ähnliche Befunde wie Ötvös, injizieren wir Atropin (1 mg) intravenös, so erhalten wir die Befunde von Lasch. — Beide haben daher recht.

Fassen wir die Wirkung des Atropins auf die Magenmuskulatur zusammen, so können wir folgendes sagen: Atropin übt seine Wirkung auf die Magenmuskulatur — nach den tierexperimentellen Untersuchungen — nicht durch den Vagus aus, sondern durch den Auerbach-Plexus. — Große Dosen lähmen die Magenmuskulatur durch Vermittlung des Auerbach-Plexus, kleine Dosen entfalten ihre Wirkung auch durch den Plexus. Bei Anwesenheit von Cholin lähmen sie die Muskulatur, ohne Cho-

lin reizen sie dieselbe. Die Resultate unserer Versuche am Menschen sind mit den Resultaten der tierexperimentellen Untersuchungen in Einklang zu bringen: Große Dosen lähmen meist den Magen, kleine Dosen rufen manchmal keine Veränderung, ein anderes Mal eine kurz andauernde Exzitation und oft wenig ausgesprochene Lähmung hervor. (Vielleicht hängt das auch vom Cholingehalt ab.) Der offene Pylorus wird durch Atropin nicht geschlossen, der geschlossene Pylorus wird durch Atropin nur selten geöffnet.

Außer der Wirkung des Atropins auf die Magenmuskulatur haben wir es auch nötig gefunden, die Wirkung auf die Sekretion zu studieren. — Bei Menschen fanden Riegel (8) und später Áldor (9) mit dem Probefrühstück, daß nach 1 mg subkutaner Injektion von Atropin die Salzsäurewerte und die Gesamtacidität sinken, der Mageninhalt größer wird und Pepsin fast unverändert bleibt. — Kleinere Dosen geben nicht so deutliche Resultate. — Mit Sekretionskurven mittels der Dauersonde (diverse Sekretionsreize) untersuchten die Frage Skaller, Hamann, Pongs (10) u. a., die entweder eine Hemmung der Sekretion oder eine unveränderte Sekretion gefunden haben. — In neuester Zeit beschäftigte sich mit der Frage Hermando (11), der mittels Alkoholreiz Dauersondierung machte; er fand, daß, wenn er Atropin vor dem Sekretionsreiz gab, die Sekretion geringer wird. — Gab er gleichzeitig mit dem Atropin Alkohol, so bekommt er vorübergehend ein Exzitationsstadium. — Wir sehen aus dieser kurzen Literatur, daß bei den menschlichen Versuchen auch Widersprüche zu finden sind.

Wir selbst haben die Frage mit verschiedenen Methoden zu lösen versucht. — In einer Gruppe wandten wir das Boas-Ewaldsche Probefrühstück an.<sup>1)</sup> (Die zweite Untersuchung mit dem Atropin geschah auf die Weise, daß Atropin entweder gleichzeitig mit dem Trinken des Tees gegeben wurde, oder  $\frac{1}{2}$  Stunde vorher.) — Bei einem anderen Teil unserer Patienten wandten wir das Dauersondenverfahren entweder bei nüchternem Magen<sup>2)</sup> oder mit einem Sekretionsreiz an (den v. Friedrich (12) zum erstenmal zu diesem Zweck verwandten Alkohol, 300 ccm einer 5<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-Lösung).<sup>3)</sup> Um auf die Motilität, besser gesagt auf die Entleerung der ein-

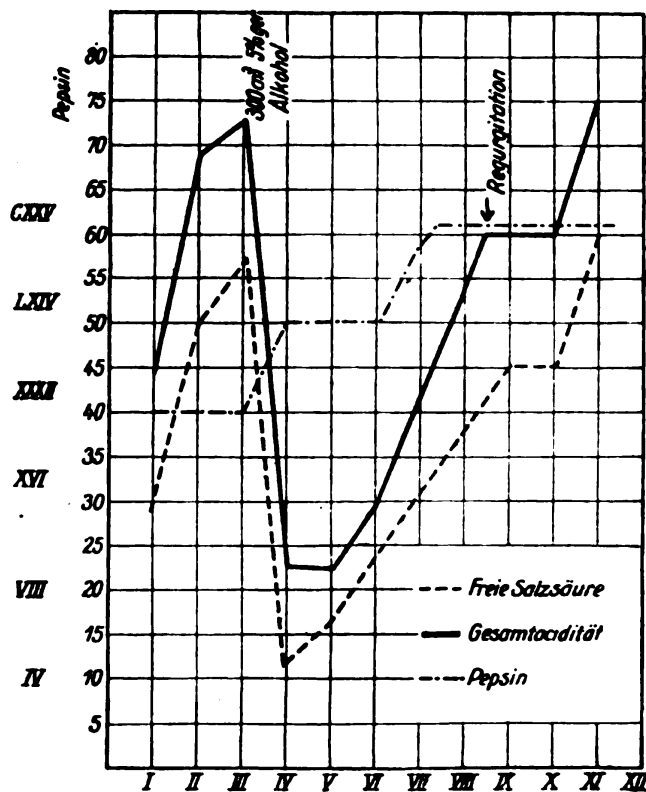
1) Ausheberung nach 1 Stunde.

2) Jede  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Stunde saugten wir eine Portion heraus 3 Stunden lang.

3) Nach der zweiten nüchternen Portion wurde erst Alkohol eingespritzt.

gespritzten Flüssigkeit schließen zu können, gaben wir gleichzeitig mit dem Alkohol 2 ccm Phenolphthalein (Näheres über die Technik siehe bei Friedrich). Atropin, bei der zweiten Untersuchung, gaben wir entweder  $\frac{1}{2}$  Stunde vor dem Alkoholreiz oder mit ihm gleichzeitig.

Betreffs der Sekretion können wir auch 3 große Gruppen bei unseren Untersuchungen unterscheiden. — In der ersten Gruppe



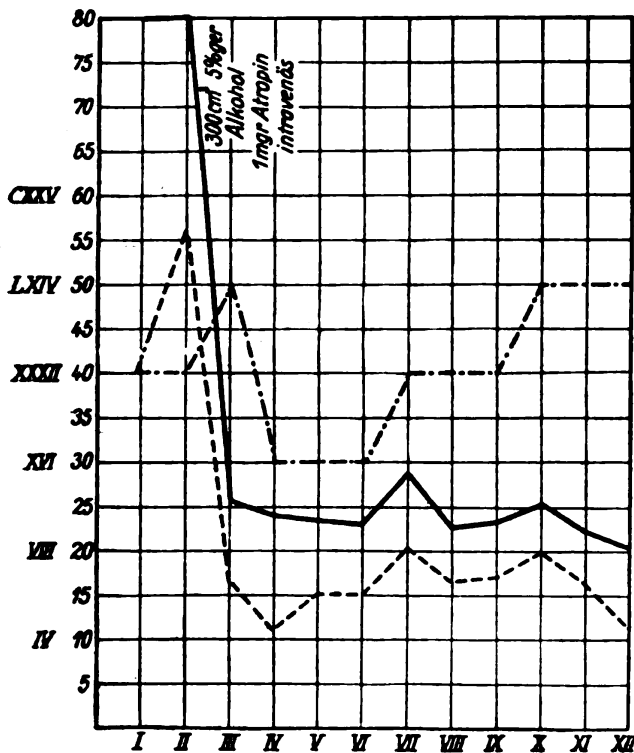
Kurve 1.

gaben wir 1 mg Atropin intravenös in 34 Fällen. — Davon wurden mit dem Probe-frühstück 8 untersucht. Bei diesen bekamen wir in 2 Fällen keine Differenz, in 5 Fällen war die Sekretion niedriger, in einem Fall höher nach Atropin. — Die Erniedrigung der Sekretion war in vielen Fällen ausgesprochen. — In 12 Fällen untersuchten wir in dieser Gruppe die nüchterne Sekretion mittels der Dauersonde. — In zwei Fällen war die Sekretion gleich, in 10 Fällen fiel die Kurve niedriger aus. — In 5 Fällen ging die freie Salzsäure auf 0 herunter. Die Gesamtacidität bleibt auf 20—24. Als Beispiel diene der Fall auf Kurve 3 u. 4. — Nach Alkoholreiz untersuchten wir 15 Fälle. Von diesen blieb die Sekretion unverändert in 7 Fällen, in 7 Fällen verlief sie niedriger und in einem Fall höher nach Atropin. — In 3 Fällen gingen die Salzsäurewerte auf 0 herunter und in den anderen Fällen war die Erniedrigung auch beträchtlich. — Die Gesamtacidität bleibt oft 20—25 und die Konsistenz sehr schleimig. — Als Beispiel diene der Fall in Kurve 1 u. 2. — Geben wir Atropin vor dem Sekretionsreiz (Alkohol), dann beginnt die Sekretion erst später und bleibt niedriger.

gaben wir 1 mg Atropin intravenös in 34 Fällen. — Davon wurden mit dem Probe-frühstück 8 untersucht. Bei diesen bekamen wir in 2 Fällen keine Differenz, in 5 Fällen war die Sekretion niedriger, in einem Fall höher nach Atropin. — Die Erniedrigung der Sekretion war in vielen Fällen ausgesprochen. — In 12 Fällen untersuchten wir in dieser Gruppe die nüchterne Sekretion mittels der Dauersonde. — In zwei Fällen war die Sekretion gleich, in 10 Fällen fiel die Kurve niedriger aus. — In 5



In der zweiten Gruppe unserer Versuche gaben wir  $\frac{1}{4}$  mg Atropin intravenös in 14 Fällen. — Von diesen untersuchten wir 7 mit der nüchternen Kurve und 7 — mit Alkoholreiz. — Bei den ersten 7 trat in 3 Fällen keine Änderung auf, bei 3 war die Sekretion niedriger, in einem Fall höher nach dem Atropin. — Die Sekretion der Salzsäure geht nie auf 0 herunter. — Von den 7 mit Alkohol untersuchten Fällen blieb die Sekretion unverändert in 6 Fällen, in einem Fall war sie niedriger geworden. Die Resultate waren unabhängig davon, wann wir das Atropin injizierten.

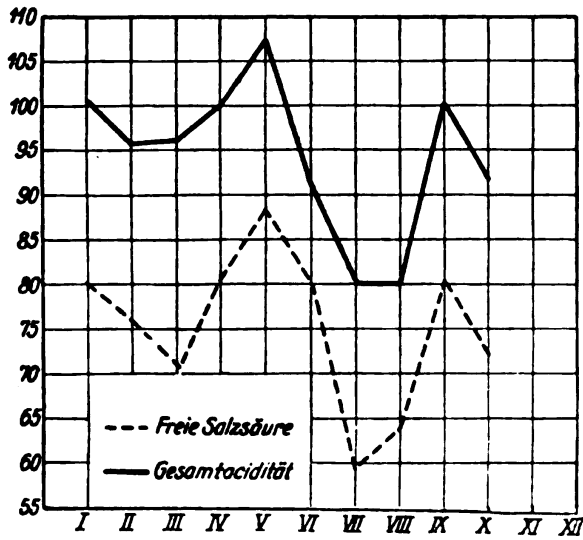


Kurve 2.

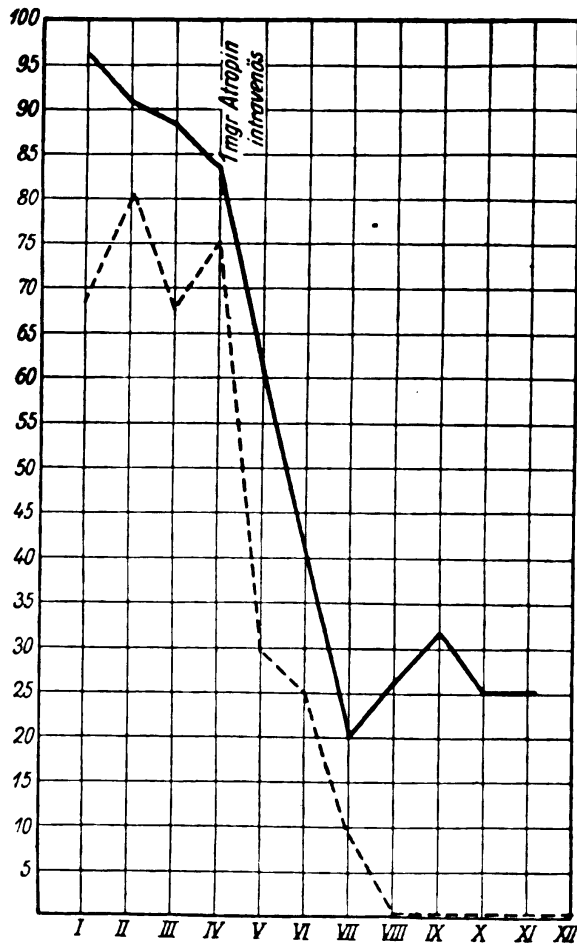
In der dritten Gruppe gaben wir 1 mg Atropin subkutan in 26 Fällen. — In 6 Fällen gaben wir Probefrühstück und in 20 Fällen wandten wir die Dauersonde an, ohne Alkohol. Mit Probefrühstück war in 2 Fällen das Resultat gleich, in 4 Fällen waren die Werte nach Atropin niedriger. — Auf 0 gingen die Werte nie herunter. Von den 20 Fällen (nüchterne Kurve) war die Sekretionskurve unverändert in 15 Fällen und niedriger in 5 Fällen. — Die Veränderungen sind sehr

gering. — Zum besseren Überblick haben wir unsere Befunde in der Tabelle I zusammengestellt.

Die H-Ionen-Konzentration verläuft meist parallel den titrierten Werten. Die Pepsinwerte gehen auch ohne Atropin nicht mit den Säurewerten immer parallel, wie das schon Schiff (13) und Áldor gefunden haben. — Wie Rossi (14), so sahen wir auch nur einen mäßigen Rückgang der Pepsinwerte nach Atropin; in keinem Fall gingen die Pepsinwerte auf 0 herunter wie die Säurewerte. — Die Regurgitation spielt in den meisten Fällen beim Rückgang der



Kurve 3.



Kurve 4.

Säurewerte keine Rolle. — Das sehen wir aus der Farbe und den Ph.-Werten. — Die allgemeine Reaktion des Atropins, wie Puls, Trockenheit des Mundes, Pupillen usw. gehen nicht mit den Wirkungen, die das Atropin am Magen hervorruft, parallel.

Wir fanden in unseren Fällen, was die Sekretion betrifft, keinen gesetzmäßigen Zusammenhang in der Richtung hin, ob Patient ein Ulcus hat oder nicht. — Eine initiale Exzitation bei der Magensekretion, wie Hernando es gefunden hat, fanden wir sowohl bei den kleinen wie bei den großen Dosen nicht.

Überblicken wir unsere Befunde betreffs der Sekretion, so können wir folgendes sagen:

Geben wir  $\frac{1}{4}$  mg Atropin intravenös, so sehen wir in der Sekretion keine wesentlichen Unterschiede. — Bei subkutaner In-

Tabelle I.

	$\frac{1}{4}$ mg intravenös		1 mg subkutan		1 mg intravenös	
	Zahl	Zusammen	Zahl	Zusammen	Zahl	Zusammen
Nüchtern	Unverändert	3	15 <sup>2)</sup>	20	2	12
	Niedriger	4	5 <sup>3)</sup>		10 <sup>4)</sup>	
	Höher	1	—		—	
Alkohol	Unverändert	6 <sup>1)</sup>	—	—	7 <sup>5)</sup>	15
	Niedriger	—	—		7	
	Höher	1	—		1	
Probefrühstück	Unverändert	—	2	6	2	8
	Niedriger	—	4		5	
	Höher	—	—		1	
		15		26		35

1) Davon 1 Fall ohne Atropin schon anacid.

2) Davon 3 anacide.

3) In 2 Fällen Beimengung von Blut.

4) In einem Fall Blutbeimengung; in einem Fall starke Regurgitation.

5) Davon 2 anacide.

jektion von 1 mg Atropin sehen wir in einem großen Teil der Fälle keine Änderung in der Sekretion, manchmal sinken die Säurewerte. Vielausgesprochener sind schon die Unterschiede, wenn wir 1 mg Atropin intravenös geben. — In einer Hälfte der Fälle sinken die Säurewerte beträchtlich, sehr oft bis 0. Ausgesprochen ist das in denjenigen Fällen zu sehen, wo wir ohne Sekretionsreiz nur den nüchternen Magensaft fraktioniert untersucht haben.

Der Unterschied, welcher zwischen den intravenösen und subkutanen gleich große Dosen (1 mg) besteht, ist bedingt durch die Verschiedenheit der Resorptionsverhältnisse, worauf schon Platz (15) hingewiesen hat. — Wenn wir uns über den Grund der Aciditätserniedrigung nach Atropin fragen, so müssen wir zunächst die Motilitätsverhältnisse berücksichtigen. — Es ist bekannt, daß bei gleichbleibender Sekretion aber veränderter Motilität ganz andere Aciditätswerte resultieren. — Zur gleichzeitigen Prüfung der Motilität gaben wir, wie erwähnt, in den Fällen, wo wir den Sekretionsablauf mittels der alkoholischen fraktionierten Methode untersucht hatten, gleichzeitig Phenolphthalein zur Lösung. Wir sahen, daß bei den großen Atropindosen die Entleerung der eingebrachten Flüssigkeit erheblich retardiert war. — Als Beispiel diene der Fall in Tabelle II. — Schon Riegel und Áldor haben bei Menschen gefunden, daß der Gesamtmageninhalt nach Atropingaben bedeutend größer war. — Wir haben zur Prüfung dieser Frage außer der erwähnten Methode zur Bestimmung des Gesamtmageninhaltes noch das Mathieu-Rémond'sche Verfahren angewandt. — Wir fanden hier, daß bei Gaben von  $\frac{1}{4}$  mg keine Veränderung der gesamten Magensaftmenge zu sehen war, nach 1 mg intravenöser Injektion sahen wir in der größten Zahl der Fälle die Mageninhaltsmenge nach Atropin beträchtlich vermehrt. — Zu selbem Ergebnis, daß die Entleerung verlangsamt wird, kamen wir auch bei unseren Röntgenversuchen. — Wenn wir die Fälle vergleichen, bei welchen der Aciditätsgrad stark gesunken ist, mit unseren Röntgenuntersuchungen und mit den Ergebnissen des Mathieu-Rémond'schen Verfahren, so fanden wir in den Fällen, wo der Aciditätsgrad stark abgenommen hat, auch eine erhebliche Verlangsamung der Motilität und als Ausdruck hierfür die Zunahme der Mageninhaltsmenge. — Wir haben aber auch Fälle, wo mit dem Röntgenverfahren eine Muskeldepression zu sehen war und die Säurewerte nicht gesunken sind.

Tabelle II.

P. T. 35-jähriger Mann; klinische Diagnose: Bleikolik. Röntgenologisch: Magen normal, nach 2 1/2 Stunden leer; nach 1 mg intravenösem Atropin 6 Stunden Rest.

Portion	Ohne Atropin					1/4 Stunde vorher 1 mg Atropin intravenös				
	Zeit	Aciditätszahlen	Farbe	Phenolphthalein	Pepsin	Aciditätszahlen	Farbe	Phenolphthalein	Pepsin	
I	1/4 Stunde	48:68	grünlich	—	32	24:40	weiß	—	32	
II	1/2 "	76:88	weiß	—	64	20:36	"	—	32	
III	3/4 "	80:100	weiß	—	64	20:40	"	—	32	
IV	1 "	16:20	blau	++++	8	0:4	hellblau	++++	—	
V	1 1/4 "	36:44	blau	++++	32	0:8	"	++++	4	
VI	1 1/2 "	48:56	blau	++++	64	4:12	"	++++	4	
VII	1 3/4 "	60:68	blau	++++	125	8:16	"	++++	8	
VIII	2 "	64:84	blau	++++	64	4:16	"	++	4	
IX	2 1/4 "	64:84	grünlich-blau	++	64	12:20	"	++	8	
X	2 1/2 "	60:76	"	+	32	8:12	"	++	4	
XI	2 3/4 "	40:64	"	—	16	12:20	"	+	8	
XII	3 "	44:64	"	—	16	12:28	"	+	8	

Nach der III. Portion (Nüchternsaft) wird 300 ccm 5% iger Alkohol mit Zusatz von 3 Tropfen konz. Methylenblau und 2 ccm Phenolphthalein durch die Sonde gespritzt.

Unsere Versuche mit den großen intravenösen Atropindosen speziell bei der Gruppe, wo nüchtern fraktioniert untersucht wurde, zeigen einwandfrei, daß Atropin auch die Sekretion selbst verringert. In denjenigen Fällen, wo nur der mechanische Reiz der Sonde die Sekretion hervorgerufen hat, wo also keine von außen eingeführte Flüssigkeit sich im Magen befand, spielen natürlich die Motilitätsveränderungen weniger in diese Frage hinein. Von 12 derart untersuchten Fällen hörte die Salzsäureausscheidung in 10 Fällen vollkommen auf. — Betreffs der Regurgitation fanden wir, daß sie keine wesentliche Rolle bei dieser Frage spielt.

---

### Literatur.

- 1) Schwarz, Deutsche med. Wochenschr. 1918, 12. — 2) Ötvös, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1921, Klin. Wochenschr. 1922. — 3) Lasch, Klin. Wochenschr. 1922. — 4) Le Heux, Pflüger's Arch. 1918. — 5) Hecht, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1921, 131. — 6) Klee, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 129, 130. — 7) Borchers, Zentralbl. f. Chir. 1920, S. 1535. — 8) Riegel, Zeitschr. f. klin. Med. 37. — 9) Aldor, Zeitschr. f. klin. Med. 40. — 10) Pongs, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1922. — 11) Hernando, Press. Medic. 31, 1923. — 12) v. Friedrich, Arch. f. Verdauungskrankh. 1921 u. Med. Klin. 1921. — 13) Schiff, Arch. f. Verdauungskrankheiten. — 14) Rossi, Ref. Kongr. Zentralblatt 14. — 15) Platz, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1921.

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

## Kalkstudien am Menschen.

### IV. Mitteilung.

#### Das Verhalten des Blutkalks nach peroralen, subkutanen und intravenösen Kalkextragaben.

Von

W. H. Jansen.

#### I.

Zweck und Ziel der heute weitverbreiteten Kalktherapie ist eine Anreicherung des Organismus an Kalksalzen. Die Differenz zwischen Aufnahme und Ausscheidung bestimmt den Grad der Retention des zugeführten Salzes. Wir erkennen die Retention am sichersten aus der positiven Kalkbilanz eines *lege artis* ausgeführten Stoffwechselfersuchs. Ein Körpersubstrat, an dem wir die Calciumkonzentration durch Analyse erkennen können, ist das Blut. Seitdem wir seinerzeit den Kalkspiegel im Blut durch unsere Untersuchungen als eine konstante Größe festlegen konnten, und dieser Befund im Gegensatz zu früheren Feststellungen von sämtlichen Nachuntersuchern bestätigt wurde, hat man versucht, aus der Größe der Zunahme des Blutkalks Rückschlüsse auf die Größe der Kalkretention bei kalkreicher Ernährung oder bei Kalkextragaben zu machen. Wir haben seinerzeit aber schon darauf hingewiesen, daß die Ernährung keinen Einfluß auf die Höhe des Kalkspiegels im Blut ausüben kann, was neuerdings von R. Meyer<sup>1)</sup> sowie von Clark<sup>2)</sup> bestätigt wird.

Wir hatten seinerzeit uns die Frage vorgelegt, wie sich der

1) R. Meyer, Arch. f. Kinderhik. 70, 170, 1922.

2) Clark, Journ. of Biol. Chem. 43, 89, 1920.

Kalkspiegel im Blut gegenüber Kalkextragaben verhält. Von 10 damaligen Versuchen an Erwachsenen, denen täglich außer ihrer üblichen Nahrung mit ungefähr gleichbleibendem Kalkgehalt dreimal 1 g  $\text{CaCl}_2 + 6\text{H}_2\text{O}$ , bzw. dreimal 2 g Calciumlaktat verabreicht wurde, sei hier nur ein typisches Beispiel mitgeteilt, mit welchem alle übrigen Ergebnisse übereinstimmen.

#### Versuch.

Vor der Kalkextragabe: Ca im Gesamtblut = 8,19 mg %  
 nach 3 Tg. ( $3 \times$  tgl. 1 g  $\text{CaCl}_2$ ): Ca im Gesamtblut = 8,33 mg %  
 nach weit. 3 Tg. ( $3 \times$  tgl. 2 g Calact.): Ca i. Ges.-Bl. = 7,98 mg %

Der Kalkspiegel des Blutes wird also scheinbar von der peroralen Verabreichung von Kalkextragaben nicht beeinflusst.

Zu denselben Ergebnissen kamen Jakobowitz,<sup>1)</sup> sowie Denis und Minot.<sup>2)</sup>

Die Konstanz des Blutkalkspiegels bei kalkreicher Ernährung oder bei peroralen Kalkextragaben läßt folgende Erklärungen zu:

1. Es wird ein zu geringer Anteil des eingeführten Kalksalzes resorbiert, als daß er eine merkliche Steigerung des Blutkalks bewirken könnte. Dagegen spricht die aus Stoffwechselbilanzversuchen bekannte Anreicherung des Organismus an Kalk bei Extragaben von Kalksalzen.

2. Es erfolgt die Abwanderung des bereits resorbierten Kalks aus der Blutbahn ebenso schnell, wie die Resorption von der Darmschleimhaut aus.

Wenn diese Auffassung richtig ist, könnte unter Umständen ein plötzliches Angebot größerer Kalkgaben und eine maximal gesteigerte Resorption vom Darm aus den Blutkalkspiegel erhöhen.

Zur Entscheidung dieser Möglichkeit mögen unsere früheren Versuche einen Beitrag geben. Unser damaliger Aufgabenkreis enthielt u. a. auch die Frage nach dem quantitativen Verhalten des Blutkalkspiegels beim Menschen nach peroralen, subkutanen und intravenösen Gaben größerer Kalkdosen.

Das Verhalten des Kalkspiegels im Blut nach größeren Kalkextragaben wurde bei Herrn Dr. R. in einem längeren Versuch, dessen Dauer sich über die Zeit vom 4. I. bis 30. III. 1916 erstreckte, studiert. Die tägliche Nahrung war immer dieselbe. Wir hatten seinerzeit Gründe, die bei anderer Gelegenheit erörtert werden sollen, die Nahrung so zu wählen, daß ihr Basengehalt den

1) Jakobowitz, *Jahrb. f. Kinderhik.* 92, 256, 1920.

2) Denis u. Minot, *Journ. of Biol. Chem.* 41, 357, 1920.



Säuregehalt um ein wenig überstieg, und daß sie nur so viel Kalk enthielt, daß das Kalkbedürfnis des Organismus gerade gedeckt war, d. h. mit anderen Worten, daß der Organismus sich in einem minimalen Kalkgleichgewicht hielt. Nach einer 31-tägigen Vorperiode (4. I. bis 4. II. 1916) mit täglicher Standardkost wurden ab 5. II. jedesmal für die Dauer von 5 Tagen die einzelnen Kalksalze und kalkreichen Getränke täglich auf nüchternen Magen gegeben. Die Menge der Kalksalze entsprach meist dem Äquivalentenverhältnis von 1,2 g Ca. Die Blutkalkbestimmungen erfolgten in verschiedenen Zeitabständen nach den Salzextragaben, und zwar am zweiten und dritten Tage jeder Periode innerhalb 2—3 Stunden, am vierten und fünften Tage innerhalb 6—12 Stunden nach der Kalkextragabe.

Die Ergebnisse sind kurz folgende: In der 31-tägigen Vorperiode bei täglicher Standardkost mit einem Calciumgehalt von 0,35 g Ca oder 0,5 g CaO pro Tag betrug der Calciumgehalt des Gesamtbluts bei 15-maliger Untersuchung an verschiedenen Tagen und zu verschiedenen Tageszeiten zwischen 7,0 und 7,84 mg-% Ca, — im Mittel 7,42 mg-% Ca. Die Versuchsperson befand sich dabei im Kalkgleichgewicht.

Dieser Versuch lehrt besonders eindrucksvoll die schon betonte Konstanz des Blutkalkspiegels.

Des weiteren wurde ab 5. II. 1916 alle fünf Tage ein anderes Calciumsalz zur Standardkost gegeben und zwar in folgender Reihenfolge: Calciumbiphosphat ( $\text{CaH}(\text{PO}_4) + 2 \text{ aq.}$ ), — Chlorcalcium ( $\text{CaCl}_2 + 6 \text{ aq.}$ ), — Calciumlactat ( $\text{Ca}(\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3)_2 + 5 \text{ aq.}$ ), — Calciumbicarbonat ( $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$ ), — durch Herstellung aus frisch gefälltem Calciumcarbonat mit Kohlensäure gesättigt und als Lösung in gut verschlossenen Flaschen aufgehoben, — Calciumsulfat ( $\text{CaSO}_4 + 2 \text{ aq.}$ ), — Calciumacetat ( $\text{Ca}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2 + 4 \text{ aq.}$ ), — Calciumbromid ( $\text{CaBr}_2$ ), — Wildunger Helenenquelle (Ca = 0,0412 %), — Herster Quelle (Ca = 0,0471 %) und Milch (Ca = 0,123 %).

Aus der Tabelle I ist das Verhalten des Blutkalkspiegels bei Verabreichung ungefähr äquivalenter Mengen der verschiedenen Kalksalze ersichtlich.

Bei Verabreichung von sekundärem Calciumphosphat, das in Substanz genommen wurde, erfolgte ein geringer Anstieg des Kalkgehalts im Blut um ca. 8,1 %. Berücksichtigt man, daß der Bestimmungsmethode unvermeidbare Fehler anhaften, und daß auch normalerweise geringe Schwankungen im Blutkalkspiegel vorkommen, so darf man den kleinen Anstieg der Blutkalkkonzentration

Tabelle I.

Calciumsalz	Ca-Extra- gaben pro Tag	Ca mg-% im Gesamtblut			Bemerkungen über die Einnahme
		am 1. Tag vor der Einnahme	am 2.-3. Tag 2-3 Stunden nach der Einnahme	am 4.-5. Tag 6-12 Stunden nach der Einnahme	
Ca-biphosphat	1,2 g	7,25	7,84	—	3,44 g Ca-biphosphat a. Mittag } als 1,72 g Ca-biphosphat a. Abend } Substanz
Ca-chlorid	1,2 g	7,45	8,75—7,84	6,56—6,38—7,4	6,57 g Ca-chlorid gelöst 7 <sup>a</sup> a. m.
Ca-lactat	1,2 g	7,45	6,86	6,56—6,86	9,24 g Ca-lactat gelöst 7 <sup>a</sup> a. m.
Ca-bicarbonat	0,572 g	6,86	9,21	9,41—10,78	in 2 l Wasser gelöst. 3/4 l 7 <sup>a</sup> a. m., 1/4 l 3 <sup>a</sup> p. m.
Ca-sulfat	1,2 g	7,84	8,82	8,61	3,96 g Ca-sulfat 7 <sup>a</sup> a. m. gelöst 1,2 g Ca-sulfat 3 <sup>a</sup> p. m. in Substanz
Ca-acetat	1,2 g	8,61	9,02	10,34—8,62	4,74 g Ca-acetat gelöst 7 <sup>a</sup> p. m.
Ca-bromid	1,2 g	7,64	8,23	7,84	6,0 g Ca-bromid gelöst 7 <sup>a</sup> a. m.
Wildunger Helenenquelle	0,824 g	7,49	8,23	—	{ 3/4 l 7 <sup>a</sup> a. m. } 1/4 l 3 <sup>a</sup> p. m.
Herster Quelle	0,943 g	7,06	7,64	—	{ 3/4 l 7 <sup>a</sup> a. m. } 1/4 l 3 <sup>a</sup> p. m.
Milch	1,2 g	7,45	—	8,23	{ 3/4 l 7 <sup>a</sup> a. m. } 1/4 l 3 <sup>a</sup> p. m.
Calciumfreie Nachperiode von 5 Tagen	—	7,25—7,45 mg-% Ca im Gesamtblut			

bei Gaben von Calciumphosphat keine besondere Bedeutung beimessen.

Der Anstieg des Blutkalks bei Gaben von Calciumsulfat, das teils gelöst, teils in Substanz genommen wurde, ist etwas größer und beträgt ca. 11,3 %.

Man erhält jedoch nach Gaben von Chlorcalcium schon eine deutlichere Vermehrung des Blutkalks um ca. 17,4 %.

Ein bedentsamer Anstieg bis zu 57,2 % tritt auf nach Darreichung von doppelkohlensaurem Calcium in Lösung. In diesem Versuch betrug aber die äquivalente Ca-Menge des Calciumbicarbonats etwa nur die Hälfte gegenüber den verabfolgten Ca-Äquivalenten der anderen Kalksalze (0,572 g Ca gegen 1,2 g Ca), da wir die Calciumbicarbonatkonzentration der künstlichen Lösung ungefähr so stark machten, daß sie derjenigen in den natürlichen Lösungen der zum Versuch verwandten Mineralwässer (Wildunger und Herster) entsprach, um Einblick in die Resorptionsgröße des Calciumbicarbonats unter verschiedenen Bedingungen zu erhalten.

Das Calciumlactat erwies sich nicht als fördernd für den Blutkalkgehalt, während dieser nach Einnahme von Calciumacetat um ca. 20,9 % anstieg.

Die kalkreichen Mineralwässer, deren Calciumbicarbonatgehalt ungefähr demjenigen unserer künstlichen Lösung entsprach, die aber außerdem auch noch andere Salze enthalten, vermochten nur eine geringfügige Steigerung der Calciumkonzentration im Blut zu bewirken. So stieg z. B. der Blutkalk nach Trinken von Wildunger Helenenquelle (2 Liter) um ca. 10,1 % an, nach Herster Quelle (2 Liter) um ca. 7,6 %. Die Milch als kalkreiches Nahrungsmittel verursachte eine Steigerung des Blutkalks um ca. 10,4 %.

Den mitgeteilten absoluten und prozentualen Werten für die Steigerung des Blutkalks kommt nicht die Bedeutung feststehender Standardzahlen zu, da sie nach unseren Erfahrungen individuell schwanken und je nach der genossenen Standardkost verschieden hoch ausfallen. Die zahlenmäßig mitgeteilten Erhöhungen des Blutkalks nach peroralen Kalkextragaben in vorliegendem Versuch erlauben uns aber eine eindeutige Antwort auf die heute umstrittene Frage, ob die Art und Zusammensetzung der Calciumsalze sowie ihre Löslichkeits- und Dissoziationsfähigkeit einen maßgebenden Einfluß auf die Kalkretention und -wirkung, gemessen an der Höhe des Blutkalks, ausüben (György,<sup>1)</sup> Lorenz,<sup>2)</sup> Blühdorn<sup>3)</sup>).

1) György, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1399.

2) Lorenz, Klin. Wochenschr. 1922, S. 2043.

3) Blühdorn, Klin. Wochenschr. 1922, S. 2525.

Aus unserem Versuch geht zunächst folgendes hervor:

Größere Gaben löslicher Calciumsalze entsprechend dem Äquivalentgewicht von 1,0–1,5 g Ca vermögen im Gegensatz zu den kleineren Dosen den Blutkalkgehalt bei erwachsenen Individuen zu steigern (Blühdorn und Thyssen,<sup>1)</sup> Mason,<sup>2)</sup> Denis und Talbot<sup>3)</sup>). Das Maximum der Steigerung tritt auf der Höhe der Resorption innerhalb der ersten 2–3 Stunden nach der Einnahme auf. Die Steigerung ist vorübergehender Natur und wird von einer Senkung gefolgt, die entweder die vorher bestandene Höhe des Blutkalkspiegels erreicht oder dieselbe deutlich unterschreitet, wohl als Ausdruck einer Überkompensation des veränderten Calciumgleichgewichts zwischen Blut und Geweben.

Die Art der verabreichten Calciumsalze ist bei Erwachsenen von Einfluß auf die Größe der Steigerung des Blutkalkgehalts. Der Anstieg des Blutkalks verläuft proportional folgender anorganischer Salzreihe:

Ca-Biphosphat < Ca-sulfat < Ca-chlorid < Ca-bicarbonat.

Es erscheint die vorübergehende Vermehrung des Blutkalks um so größer zu sein, je löslicher das verabfolgte Calciumsalz war. Aus dem Verhalten des Blutkalks läßt sich nicht ermitteln, ob die Reaktion des gegebenen Salzes auch eine Rolle spielt. Dagegen ist das Anion des Salzes ein mitbestimmender Faktor für das Ausmaß der Steigerung des Blutkalks. So zeigt sich in vorliegendem Versuch, daß das milchsaure Calcium trotz einer gewissen Löslichkeit und Dissoziation doch keine Steigerung des Blutkalkspiegels bewirkt hat, wogegen nach Gaben von Calciumchlorid, dessen Löslichkeits- und Dissoziationsgrad größer ist als der des Calciumlactats, ein deutlicher Anstieg des Blutkalks erfolgte. Dieses experimentelle Ergebnis deckt sich mit der therapeutischen Erfahrungstatsache, nach welcher die therapeutische Wirkung des Calciumchlorids derjenigen des Calciumlactats überlegen ist.

Schließlich ist die Anwesenheit anderer Kationen und die Art ihrer Bindung bei Kalkextragaben in Form kalkreicher Getränke scheinbar von Einfluß auf die Größe der Steigerung des Blutkalkspiegels. Obwohl der Gehalt der Wildunger Helenenquelle und des Herster Wassers an Calciumbicarbonat ungefähr derselbe war wie bei der künstlichen Calciumbicarbonatlösung, fiel der Anstieg des Blutkalks nach Einnahme dieser Mineralwässer wesentlich ge-

1) Blühdorn u. Thyssen, Klin. Wochenschr. 1923, S. 78.

2) Mason, Journ. of Biol. Chem. 47, 3, 1921.

3) Denis u. Talbot, Amer. Jour. of dis. of children 21, 29, 1921.

ringer aus, als nach Einnahme der künstlichen Lösung (10,1 %—7,6 % gegen 57,2 %). Hier spielen Verdrängungserscheinungen der Ionen untereinander vielleicht die ursächliche Rolle (Luithlen<sup>1)</sup>), er welche erst die weitere Forschung Aufschluß geben kann.

Die Versuche lehren weiter auf Grund ihrer langen Dauer von 87 Tagen und des strikten Einhaltens derselben Versuchsbedingungen, daß reichliche Kalkextragaben für die Zeit ihrer Verabreichung zwar den Kalkspiegel bei Erwachsenen steigern, aber die Steigerung über diesen Zeitpunkt hinaus nicht aufrecht erhalten können. Denn mit Aussetzen der Kalkextragaben zeigt der Kalkspiegel im Blut in der Nachperiode sofort wieder dieselbe Höhe (7,25—7,45 mg-% Ca) wie in der Vorperiode. Somit bietet diese experimentelle Studie des Blutkalkspiegels bei Kalkextragaben eine Stütze für die therapeutisch häufig vertretene Anschauung, daß man Kalk in großen Dosen und stets für lange Zeit geben soll.

## II.

Wir wählten zur Klärung der Frage der Abhängigkeit therapeutischer und pharmakologischer Kalkwirkungen beim Menschen von der jeweiligen Blutkalkkonzentration die Verabreichung der Calciumsalze per injectionem, sowohl subkutaner als intravenöser Art, und beobachteten das Verhalten des Blutkalkspiegels nach solchen Injektionen. Zunächst seien kurz die Ergebnisse dieser Untersuchungen mitgeteilt.

Für die subkutanen Injektionen wurde das Calciumchlorid in 1 %iger Lösung verwandt. Diese Konzentration des Calciumsalzes wurde bei subkutaner Anwendung nicht immer reaktionslos vertragen, vor allem traten meist Schmerzen an der Injektionsstelle auf. Die verabfolgte Dosis wurde pro Körperkilogramm bestimmt, und zwar steigerten wir die Dosis, in  $\text{CaCl}_2 + 6 \text{ aq.}$  ausgedrückt, von 0,021 g auf 0,054, 0,07 bis auf 0,1 g pro Körperkilogramm. Da wir bei Anwendung der steigenden Dosen pro Körperkilogramm keine Vergiftungserscheinungen wahrgenommen haben, befanden wir uns mit unseren Gaben unterhalb der Giftwirkung. Die Ergebnisse dieser Kalkinfusionsversuche, gemessen am Blutkalkspiegel, sind in Tabelle II zusammengestellt.

Aus der tabellarischen Zusammenstellung geht hervor, daß bei

---

1) Luithlen, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 68, 209, 1912.

Tabelle II.

Name	Körpergewicht in kg	Dos. CaCl <sub>2</sub> + 6 aq. in g		Ca mg-% im Gesamt- blut vor und nach der subkut. Injekt.			Differenz in ± mg
		pro kg	Gesamt	vorher	2 <sup>b</sup> p	24 <sup>a</sup> p	
Rös.	48	0,021	1,0	6,55	6,72	6,25	+0,17 —0,3
Ba.	46	0,054	2,5	7,64	9,52	7,84	+1,88 +0,2
Mag.	57	0,070	4,0	5,88	7,06	—	+1,18 —
Mo.	60	0,10	6,0	6,55	9,26	6,55	+2,71 —0
Hös.	64	0,11	7,0	8,23	12,33	6,08	+4,10 —2,15

subkutanen Kalkinjektionen beim Menschen ein Anstieg des Blutkalkspiegels erzielt werden kann, der um so höher ausfällt, je größer die verabfolgte Kalkdosis war. Bei Injektion von 1 g CaCl<sub>2</sub> in 1%iger Lösung ist die Vermehrung des Blutkalks nicht überzeugend, bei Injektion von 2,5, 4,0, 6,0 und 7,0 g CaCl<sub>2</sub> in 1%iger Lösung steigt die prozentuale Erhöhung des Blutkalk entsprechend um ca. 20%, 25%, 40% und 50% des vorherigen Kalkwerts. Das Maximum der Erhöhung wurde zwischen der ersten und zweiten Stunde nach erfolgter Injektion gefunden. Dieser künstlich erhöhte Kalkspiegel war aber nicht von Dauer, da 24 Stunden nach der Injektion der Blutkalkwert entweder der vorherigen Norm entsprach oder diese auch unterschritt, wohl wie oben als Ausdruck einer Überkompensation.

Wir befinden uns mit diesen Befunden in Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen bei Tieren (Heubner und Rona,<sup>1)</sup> Neurath,<sup>2)</sup> Rey<sup>3)</sup>).

Bei der Ausführung unserer intravenösen Kalkinjektionsversuche im Jahre 1919 war über die Verweildauer des injizierten Kalks im Blut noch wenig bekannt. Soweit wir die Literatur übersehen, bestanden seinerzeit sich widersprechende Angaben von Rey<sup>3)</sup> und von Fennyvessy u. Freund.<sup>4)</sup> In zahlreichen Kalkinjektionsversuchen an erwachsenen Menschen, zu denen wir als Calciumsalz das Lactat, das Saccharat und das Chlorid in Dosen

1) Heubner u. Rona, Bioch. Zeitschr. **93**, 187, 1919.

2) Neurath, Zeitschr. f. Kinderhkl. **1**, 1, 1911.

3) Rey, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. **35**, 295, 1895.

4) Fennyvessy u. Freund, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Ther. **18**, 666, 1913.

ohne Giftwirkung verwandten, konnten wir uns niemals von einer bedeutsamen, nachhaltigen Steigerung des Blutkalks nach intravenösen Gaben überzeugen.

Diese Versuche brachten uns auch auf den Gedanken, daß nur mit höheren Calciumdosen eine Erhöhung des Blutkalks erzielt werden kann, wie es ungefähr zu gleicher Zeit von Heubner und Rona<sup>1)</sup> an Katzen experimentell nachgewiesen wurde, wobei diese Forscher subletale Calciumchloriddosen anwandten. Da solche Dosen in der Therapie und auch im Experiment beim Menschen wegen ihrer Giftwirkung (Hämaturie u. a.) nicht in Frage kommen konnten, so wählten wir aus verschiedenen, bei anderer Gelegenheit zu erörternden Gründen ein organisches Salz, nämlich das  $\alpha$ -isobuttersaure Calcium =  $\text{Ca}(\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2)_2$ .<sup>2)</sup> Dieses Salz ist leicht löslich, die Lösung reagiert neutral, das Salz wird auch in großen Dosen vom Magen ohne Beschwerden vertragen, und bei großen peroralen Gaben wurden niemals Vergiftungserscheinungen beobachtet. Der Ca-Ionengehalt, auf die Gewichtseinheit berechnet, ist ungefähr derselbe wie beim  $\text{CaCl}_2 + 6 \text{ aq.}$

Das Salz wurde beim Menschen entweder in isotonischer (= 3,78 %) oder in 10 %iger Lösung in eine Cubitalvene eingespritzt. Die verabfolgte Menge betrug in Substanz = 0,08 bis 0,17 g Calciumbutyrat (= 0,013 bis 0,028 g Ca) pro Körperkilogramm. Diese Salzmenge entspricht der Hälfte jener subletalen Dosis von Calciumchlorid pro Körperkilogramm, die bei Katzen angewandt wurde. Aus den Beobachtungsbefunden nach intravenösen Kalkgaben beim Menschen sei entsprechend dem Thema dieser Arbeit nur das quantitative Verhalten des Blutkalkspiegels kurz erwähnt, wie es aus folgender Tabelle III ersichtlich ist.

Die tabellarische Zusammenstellung der Blutkalkwerte nach intravenösen Kalkgaben beim Menschen besagen, daß der Kalkspiegel innerhalb der ersten 10 Minuten nach erfolgter Injektion das Maximum seines Anstiegs erfährt. Dieser Anstieg erreicht aber in keinem untersuchten Falle das Doppelte des vorherigen Wertes. Die Größe und die Dauer der Blutkalkerrhöhung gehen parallel mit der Größe der verabfolgten Dosis, was besonders klar aus den Fällen Nutz. und Kron. der Tabelle III hervorgeht. Nach Ablauf von 10 Minuten fällt der Kalkspiegel im Gegensatz zu

1) Heubner u. Rona, Bioch. Zeitschr. 93, 187, 1919.

2) Dieses Salz wurde uns von den Farbenfabriken Bayer in Leverkusen lebenswürdigerweise für unsere Versuchszwecke hergestellt, wofür wir auch an dieser Stelle bestens danken. — Dieses Salz trägt heute den Namen „Optochal“.

Tabelle III.

Name	Körper- gew. in kg	Dosis Calcium- butyrat in g		Calcium mg-% im Gesamtblut vor und nach der Injektion							
		pro kg	Ge- samt	vorher	nach beend. Injekt.	10Min. p.	15Min. p.	30Min. p.	1Std. p.	2Std. p.	12 Std. p.
Nutz.	58	0,08 (= 0,013 Ca)	4,6	8,4—8,4	11,2	9,4	—	9,2	9,0	8,4	8,2
Zimh.	46	0,13 (= 0,023 Ca)	6,0	6,7	10,4	11,2	8,6	8,2	—	—	8,2
Kron.	57	0,14 (= 0,023 Ca)	8,0	8,6—8,3	13,2	13,7	13,7	12,3	9,4	8,3	8,4
Jall.	46	0,17 (= 0,028 Ca)	7,8	8,0—8,2	11,3	13,7	12,2	11,9	10,7	8,2	—

seinem plötzlichen Anstieg erst allmählich wieder ab, um etwa zwischen der 1. und 2. Stunde nach erfolgter Injektion das vorherige Ausgangsniveau wieder zu erreichen. Untersuchungen des Kalkspiegels nach 12 und 24 Stunden ergaben keine nachträgliche Erhöhung mehr, mit Ausnahme des Falles Zimh., der vorher einen subnormalen Blutkalkgehalt aufwies.

Unsere Befunde sind ähnlich jenen von Heubner und Rona und von Clark, sowie denen von Billigheimer<sup>1)</sup> und von Sieburg und Keßler,<sup>2)</sup> die teils bei Tieren, teils bei Menschen auf intravenöse Calciumsalzgaben eine vorübergehende Erhöhung des Serumkalks beobachteten. Die Erhöhung des Kalks im Blutserum nach intravenösen Kalkgaben dauert länger als diejenige im Gesamtblut (30 Min. gegen 10 Min.), worauf schon Heubner und Rona bei ihren Katzenversuchen aufmerksam machten.

Unsere Versuche lehren, daß es bei erwachsenen Menschen mit normalem Blutkalkgehalt weder durch subkutane, noch intravenöse Calciuminjektionen auch in großen Dosen nicht gelingt, den Kalkgehalt des Blutes für längere Zeit zu steigern. Wir haben jedoch wiederholt beobachtet, daß dies bei subnormalem Blutkalkgehalt wohl möglich ist, indem er auf die Norm gehoben und auf dieser für längere Zeit gehalten werden kann (vgl. Fall Mag. Tab. II und Fall Zimh. Tab. III).

Mit Einbringen des Kalks in die Blutbahn verläßt er diese

1) Billigheimer, Klin. Wochenschr. 1922, S. 256.

2) Sieburg u. Keßler, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 96, 180, 1923.



sofort wieder. Wie Frey<sup>1)</sup> neuerdings nachgewiesen hat, erfolgt die Abwanderung eines intravenös injizierten Stoffes in das Gewebe mit einer Geschwindigkeit, die dem jeweiligen Konzentrationsunterschied des betreffenden Stoffes im Blut und im Gewebssaft proportional ist. Die in wenigen Minuten in die Blutbahn eingebrachte Kalkdosis betrug bei unseren Versuchspersonen das Zweibis Vierfache der gesamten Blutkalkmenge. Dagegen findet man nach beendeter Injektion noch nicht das Zweifache des vorherigen Blutkalkgehalts wieder, ein Zeichen dafür, daß der größere Teil des eingebrachten Kalks entsprechend dem plötzlich emporgeschwellten Konzentrationsunterschied innerhalb und außerhalb der Blutbahn diese wieder schnellstens verlassen hat. Mit Sinken der künstlich gesetzten Kalkkonzentrationssteigerung erfolgt das Ausströmen des überschüssigen Kalks aus der Blutbahn immer langsamer und erreicht nach ca. 2 Stunden sein Ende in jenem Moment, in dem die Kalkkonzentration im Blut und im Gewebe ausgeglichen ist. Aus unseren Versuchen geht nicht hervor, ob der eingeführte Kalk zunächst gleichmäßig im Gewebssaft verteilt oder in einzelnen Organen, wie z. B. den Knochen, deponiert wird. Dagegen konnten wir uns aus der positiven Kalkbilanz im Stoffwechselversuch überzeugen, daß der per Injektionem verabreichte Kalk nur zu einem kleinen Teil den Körper durch die Nieren bzw. den Dickdarm wieder verläßt und zum großen Teil retiniert wird, daß somit das schnelle Absinken des gesteigerten Blutkalkspiegels nicht durch eine Abwanderung des Kalks aus dem Organismus bedingt wird.

Welche Bedeutung das quantitative Verhalten des Blutkalks für physiologische und pharmakologische Wirkung hat, ist heute eine umstrittene Frage, deren Lösung zurzeit meines Erachtens noch nicht möglich ist.

#### Zusammenfassung.

1. Perorale Kalkextragaben in kleinen Dosen bewirken keine Erhöhung des Blutkalkgehalts.

2. Größere perorale Gaben löslicher Kalksalze (entsprechend dem Äquivalentgewicht von 1,0—1,5 g Ca) steigern bei erwachsenen Individuen den Blutkalkgehalt. Das Maximum der Steigerung tritt innerhalb 2—3 Stunden nach erfolgter Aufnahme auf. Die Steigerung selbst ist vorübergehender Natur und wird von einer Senkung

---

1) Frey, Pflüger's Archiv 177, 110, 1919.

gefolgt, die das vorherige Blutkalkniveau wieder erreicht oder dieses auch vorübergehend unterschreitet.

3. Die Art der verabreichten Kalksalze ist von Einfluß auf den Grad der Steigerung des Blutkalks. Diese Steigerung verläuft proportional folgender anorganischer Salzreihe:

Ca-biphosphat < Ca-sulfat < Ca-chlorid < Ca-bicarbonat.

Das organische Calciumlactat bewirkt gegenüber den anorganischen Calciumsalzen keine oder eine nur unerhebliche Steigerung des Blutkalks.

Innerhalb der organischen Salzreihe übertrifft das Calciumacetat das Calciumlactat in seiner den Blutkalk steigernden Wirkung.

Bei Kalkextragaben in Form kalkreicher Getränke ist die Anwesenheit anderer Ionen und die Art ihrer Bindung von Einfluß auf die Größe der Steigerung des Blutkalks. So steigert z. B. die Einnahme einer reinen Calciumbicarbonatlösung den Blutkalk beträchtlich mehr (um ca. 50 %), als wenn dieselbe Calciumbicarbonatmenge in einem Mineralwasser, wie z. B. Wildunger Helenenquelle, aufgenommen wurde (nur um etwa 10 %). Hier dürften Verdrängungserscheinungen der Ionen untereinander die Ursache sein.

4. Die großen Kalkextragaben bewirkten während einer 87-tägigen Versuchsdauer nur für diese Zeit eine ungleichmäßige Erhöhung des Blutkalks, während diese Erhöhung für die Zeit nach der kalkreichen Fütterungsperiode trotz ihrer langen Dauer nicht vorhielt.

5. Nach subkutanen Kalkinjektionen beim Menschen tritt innerhalb der ersten 2 Stunden ein Anstieg der Blutkalkkonzentration auf. Diese Steigerung ist um so größer, je höher die angewandte Kalkdosis war, und kann bis zu 50 % des vorherigen Normalwertes erreichen. Diese Erhöhung des Blutkalks ist vorübergehender Art, da nach 24 Stunden der Blutkalkwert entweder der Norm wieder entspricht oder diese auch unterschreitet.

6. Nach intravenösen Kalkinjektionen beim Menschen erfolgt innerhalb der ersten 10 Minuten ein schneller, maximaler Anstieg des Blutkalkgehalts, der dann allmählich wieder abfällt, so daß zwischen der ersten und zweiten Stunde nach erfolgter Injektion das vorherige Ausgangsniveau wieder erreicht ist. Die Größe der Blutkalkerhöhung und die Verweildauer des zugeführten Kalks verläuft parallel der Größe der verabfolgten Dosis. Untersuchungen nach 12 und 24 Stunden ergaben in Fällen mit normalem

**Blutkalkgehalt keine Erhöhung des Kalkspiegels über die Norm hinaus.**

Es gelingt also bei erwachsenen Menschen mit normalem Blutkalkgehalt weder durch subkutane noch durch intravenöse Kalkinjektionen auch in großen Dosen, den Kalkgehalt des Blutes für längere Zeit zu steigern. Dagegen gelingt es, subnormale Werte des Blutkalks durch subkutane oder intravenöse Kalkgaben zu erhöhen und auf der Norm für längere Zeit zu erhalten.

Als bestes Kalkmittel für Injektionszwecke hat sich uns das  $\alpha$ -isobuttersaure Calcium (= Optochal) erwiesen, das leicht löslich ist, neutrale Reaktion hat und auch in großen Dosen keine Nebenwirkungen verursacht.

---

Aus der II. medizinischen Klinik in München.  
(Geh.-Rat Dr. Fr. v. Müller.)

## Die renalen Wirkungen des Harnstoffs.

Von

Dr. med. et phil. Erwin Becher.

In früheren Arbeiten wurde gezeigt, daß die physikalisch-chemischen Wirkungen des Harnstoffes, Wasseranziehung durch Osmose, Filtration, Besserung der Ultrafiltrierbarkeit des Serums und Erhöhung der Durchlässigkeit des Nierenfilters zur Erklärung der Harnstoffdiurese nicht ausreichen und nur als unterstützende Faktoren mit in Frage kommen. Ferner wurde darauf hingewiesen, daß Änderungen der Blutzirkulation keine notwendige Vorbedingung für das Zustandekommen der Diurese sind.

Aus Untersuchungen über die extrarenalen Harnstoffwirkungen ging hervor, daß extrarenale Faktoren eine hervorragende Rolle bei der Diurese spielen. Die Gewebe geben dabei große Mengen Wasser, Harnstoff und Kochsalz ans Blut ab. Ich konnte zeigen, daß eine subkutan injizierte Kochsalzlösung unter dem Einfluß des Harnstoffes vom Gewebe aus rascher in den Harn gelangt. Die extrarenalen Wirkungen zeigen sich aber nur am normalen und nicht am nephrektomierten Tier, die Gewebswirkung tritt ohne die Nierenwirkung nicht ein.<sup>1)</sup>

Wir müssen daher dem Harnstoff in erster Linie einen Einfluß auf die sezernierenden Zellen der Niere zuschreiben.<sup>2)</sup> Rost<sup>3)</sup>

---

1) Vgl. Becher und Janssen, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 98, 1923. — Becher, Zentralbl. f. inn. Med. 1924, Nr. 14 u. 15.

2) Neuerdings ist auf die Bedeutung der Leber bei Diuresen hingewiesen worden. Die Leber soll einmal auf mechanischem Wege durch Hemmung des venösen Abflusses den Wassergehalt des Blutes und der Gewebe regulieren, und weiterhin auch auf innersekretorischem Wege auf den Wasserstoffwechsel und Organismus einwirken. Nach Molitor und Pick spielt bei der Harnstoffdiurese die Leber keine Rolle, es kommen dabei andere Gewebe als Wasser-

beobachtete einen Parallelismus zwischen der Ausscheidung der Xanthinkörper und der Diurese und verlegte daher den Angriffspunkt des Diuretikums ins Nierenparenchym. Beim Harnstoff besteht ein ähnlicher Parallelismus, was ebenfalls im Sinne der obigen Annahme sprechen könnte.

Die Diurese entsteht nur, wenn gleichzeitig das Diuretikum ausgeschieden wird. Mit der größten Wassermenge wird auch die größte Harnstoffmenge ausgeschieden, wie aus Versuch I hervorgeht.<sup>1)</sup> Der Parallelismus von Wasser- und Harnstoffausscheidung ist aber kein vollständiger, gegen Ende der Diurese nimmt die Mehrausscheidung von Wasser stärker ab als die von Harnstoff. Die Konzentration des letzteren steigt im Harn beim Nachlassen der Wasserdiurese.

## Versuch I.

Hase 1810 g schwer, Kartoffelfütterung, 24 Stunden gehungert.

Zeit	Harn ccm pro Std.	Harnstoff-N g-%	Harnstoff-N g pro Std.
7—9 a. m.	2,5	0,576	0,014
10	2,2	0,883	0,019
11	1,4	1,258	0,018
12	19	0,769	0,146
1 p. m.	15,5	0,738	0,114
3	17,8	0,727	0,129
5	8,5	1,007	0,086
7	5,3	0,979	0,052
7 a. m.	2,6	0,844	0,021

← 11<sup>17</sup> 2,7 g Harnstoff (1,5 g pro kg Tier) in 20 ccm Wasser intravenös

depots in Frage. Molitor und Pick, Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 97. Es sei jedoch auf die besonders von Volhard betonte Tatsache hingewiesen, daß der Harnstoff bei Lebercirrhose Störungen, wie Verwirrtheit und Schlafsucht hervorrufen kann. Volhard in Mohr u. Staehelin's Handbuch, 1918. Molitor und Pick schreiben dem Harnstoff auf Grund von Versuchen an Kaltfröschen eine quellungssteigernde Wirkung auf die Gewebeskolloide zu. Die beiden Autoren bezeichnen den Harnstoff als Gewebdiureticum. Bei Warmfröschen wirkt er auch deutlich diuretisch und entquellend auf die Gewebeskolloide. Molitor und Pick, Wiener klin. Wochenschr. 1922, Nr. 17. Es scheint uns nicht richtig, Gewichts- oder Abnahme beim Frosch einfach als Quellung oder Entquellung der Gewebeskolloide zu deuten. Der Frosch kann Wasser auch auf andere Weise als durch Quellung der Gewebeskolloide retinieren. Es ist ferner durchaus fraglich, ob es sich bei der Wasseraufnahme durch die Gewebe wirklich nur um das handelt, was man in der Kolloidchemie als Quellung bezeichnet.

3) Bost, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 36, 1896.

1) Bezüglich der bei den Versuchen angewandten Methoden vgl. die Arbeit von Becher und Janssen l. c. Die Versuche sind alle an Kaninchen gemacht. In der Arbeit ist von jeder Versuchsreihe immer nur ein Beispiel wiedergegeben.

Über den Ort und die Art der Harnstoffwirkung in der Niere lassen sich nur Vermutungen äußern, solange über die Physiologie der Harnbereitung keine Einigkeit herrscht. Durch Untersuchungen von Nußbaum,<sup>1)</sup> Gurwitsch<sup>2)</sup> und Cullis<sup>3)</sup> ist der Beweis erbracht, daß beim Frosch sowohl Glomeruli als Tubuli, die hier durch zwei verschiedene Gefäße versorgt werden und daher einzeln ausgeschaltet werden können, an der Ausscheidung von Harnstoff und Wasser während der Diurese beteiligt sind. Das Harnwasser wird dabei vorwiegend von den Glomerulis sezerniert, kann aber nach Ausschaltung derselben auch von den Tubulis abgesondert werden. Bei Säugetieren liegen die Verhältnisse nach Beobachtungen von Bottazzi und Onorato<sup>4)</sup> wahrscheinlich ähnlich. Die beiden Autoren konnten nach Ausschaltung der Tubulusepithelien einer Niere durch Injektion von Natriumfluoridlösung ins Nierenbecken noch auf beiden Seiten eine Harnstoffdiurese erzielen. Die Harnmenge war auf der Seite, deren Tubuli geschädigt waren, geringer. Bedeutend geringer war auch auf dieser Seite die Gefrierpunktniedrigung des Harns. Viel stärker als die Wasserausscheidung hatte die Harnstoffausscheidung auf der geschädigten Seite gelitten. Wenn auch die Ausschaltung der Tubuli bei der Säugetierniere nicht vollkommen gelingen wird, so glauben wir doch aus den Ergebnissen Bottazzi's und Onorato's Folgendes schließen zu können: das Wasser wird vorwiegend durch die Glomeruli, weniger durch die Tubuli, der Harnstoff dagegen vorwiegend durch die Tubuli ausgeschieden. Eine Absonderung von Wasser könnte, wie schon früher erwähnt wurde, teilweise auch in den Kanälchen durch Osmose geschehen, da die Zellen der Harnwege für Harnstoff nicht durchgängig sind, und da der letztere im Harn in viel stärkerer Konzentration als im Blut ist. Man könnte gegen unsere Deutung der Versuche von Bottazzi und Onorato den Einwand erheben, daß die geschädigten Tubulusepithelien für Harnstoff durchgängig geworden sein könnten und der Harnstoff daher aus einer konzentrierten Lösung ins Nierengewebe und ins Blut zurückdiffundiert sein könnte. Dann müßte der Harnstoff aber im Glomerulus in konzentrierter Lösung ausgeschieden worden sein, was nach Untersuchungen von Leschke<sup>5)</sup> nicht der Fall sein kann. Leschke konnte nach Injektion von Harnstoff und anderen harnfähigen Substanzen dieselben histochemisch nur in den Tubulis und nicht in den Glomerulis nachweisen. Die Resultate Leschke's lassen, wie Volhard<sup>6)</sup> betont, nur den Schluß zu, daß die Konzentrierung des Harnstoffes bis zur mikrochemischen Nachweisbarkeit in den Kanälchen erfolgt, nicht aber die Entscheidung darüber, ob durch Sekretion oder durch Rückresorption von Wasser. Wenn aber die letztere stattfände, müßte nach Ausschaltung der Tubuli die Harn-

1) Nußbaum, Pflüger's Arch. Bd. 16, 1878.

2) Gurwitsch, Pflüger's Arch. Bd. 91, 1902.

3) Cullis, Journ. of Physiol. Bd. 34, 1906.

4) Bottazzi u. Onorato, Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abtlg. 1906 und Archivio di Fisiologia 1904, T. 1, p. 273.

5) Leschke, Verhandl. d. deutsch. Kongresses f. inn. Med. 31, 1914, S. 635.

6) Volhard, Nierenerkrankungen in Mohr u. Staehelin's Handbuch.

menge stark zunehmen, was nicht der Fall ist; die erwähnten Versuche sprechen also auch gegen eine Rückresorption von Wasser.

Der Harnstoff ist auch während der Diurese im Harn immer in höherer Konzentration als im Blut. Das Kochsalz verhält sich anders. Seine Konzentration erfährt im Verlauf der Diurese ganz bestimmte Veränderungen. Wenn die NaCl-Konzentration vorher sehr gering war, steigt sie bei rasch einsetzender Diurese zunächst trotz der Zunahme der Harnmenge an. Es nähert sich der prozentuale Harn NaCl-Gehalt dem des Serums. Im weiteren Verlauf der Diurese entfernen sich die Kochsalzkonzentrationen in Blut und Harn wieder voneinander. Versuch II zeigt das Verhalten des Harnkochsalzes bei einer Harnstoffdiurese. Der prozentuale NaCl-

## Versuch II.

Hase, 1900 g schwer, Grünfutter, 1 Tag gehungert.

Zeit	Harn ccm pro Std.	Kochsalz g-%	Kochsalz g pro Std.
9 a. m.—12	1,7	0,320	0,005
12 <sup>41</sup> p. m.	3,9	0,360	0,014
1	5,8	0,165	0,010
1 <sup>30</sup>	10,0	0,200	0,020
2	4,4	0,090	0,004
2 <sup>30</sup>	27,6	0,240	0,066
3	18,8	0,065	0,012
3 <sup>30</sup>	13,3	0,080	0,011
4 <sup>3</sup>	11,5	0,025	0,003
5	9,9	0,020	0,002
7 <sup>5</sup>	8,4	0,275	0,023

← 2<sup>h</sup> 3 g Harnstoff in 8 ccm isotonischer Dextroselösung intravenös

Gehalt des Harns hat vor der Harnstoffinjektion die Tendenz abzusinken. Bei der Diurese steigt trotz bedeutender Vermehrung der ausgeschiedenen Wassermenge zunächst die NaCl-Konzentration an. Der Anstieg erfolgt allerdings nicht bis zum Serum-NaCl-Wert, sondern bis zu einer Höhe, die mehr dem bekanntlich niedrigeren NaCl-Gehalt des ganzen Körpers entspricht. Der Anstieg der Kochsalzkonzentration im Harn zeigt sich auch nach kochsalzfreier Ernährung<sup>1)</sup> und auch, wenn das Tier vorher mit salzfreiem Wasser angereichert worden ist. Wenn der Kochsalzgehalt des Harns durch Kochsalzdarreichung vor der Diurese höher ist, als der Serumwert (also höher als etwa 600 mg-%), nähert er sich ihm zu Beginn der Diurese von oben herab (vgl. Versuch 5). Die An-

1) Vgl. Freudenberg, Diss. München 1910 und Grünwald, Archiv für exper. Path. u. Pharm. Bd. 60, 1909.

näherung des Harnkochsalzes an den Serumwert findet sich in der Regel nur bei rasch einsetzender Diurese und bei intravenöser Applikation des Harnstoffs, sie bleibt nach subkutaner Gabe meist aus (vgl. Versuch 3). Die Annäherung der Konzentrationen in Blut und Harn betrifft nicht nur das Kochsalz, sondern auch die anderen Harnbestandteile. Allerdings wird der Harnstoff selber während der Diurese oft stärker konzentriert als vorher und zwar

## Versuch 3.

Hase, 1534 g schwer, Grünfütter, 1 Tag gehungert.

Zeit	Harn ccm pro Std.	Kochsalz g-%	Kochsalz g pro Std.
1 <sup>30</sup> —3 <sup>30</sup> p. m.	3,1	0,190	0,006
4 <sup>31</sup>	2,6	0,220	0,006
7 <sup>53</sup>	3,3	0,110	0,004
8 <sup>51</sup>	9,8	0,075	0,007
9 <sup>47</sup>	10,0	0,045	0,005

← 7<sup>54</sup> 3 g Harnstoff in 12 ccm  
Wasser subkutan

besonders gegen Ende der Diurese. Während also die Niere zur Ausscheidung des Harnstoffs eine große osmotische Arbeit leistet, erleichtert sie sich die Ausscheidung der anderen harnfähigen Substanzen dadurch, daß sie sie mit einer den Serumwerten näher gelegenen Konzentration absondert. Das gilt auch bezüglich des Milchzuckers nach Milchzuckerinjektionen und Harnstoffgaben während der Ausscheidung der ersteren. Die Harnbereitung nähert sich also zu Beginn einer rasch einsetzenden Harnstoffdiurese einem Filtrationsvorgang, soweit es sich um die Ausscheidung fester Stoffe mit Ausnahme des Harnstoffs, handelt. Auch beim letzteren sind auf der Höhe der Diurese, also zu Beginn derselben die Konzentrationen im Blut und Harn weniger voneinander entfernt als beim Nachlassen der Diurese. Die absolute Mehrausscheidung des Kochsalzes erfolgt durch einen einer Filtration näherstehenden Vorgang, und somit wahrscheinlich in den Glomeruli. Grünwald<sup>1)</sup> konnte am chlorarmen Kaninchen auch nach Ausschaltung der Harnkanälchen durch Quecksilber noch eine chlortreibende Wirkung des Harnstoffs feststellen, und schloß daraus, daß der Harnstoff an den Glomerulis angreife. Das erwähnte Verhalten der Konzentrationen im Blut und Harn spricht auch dafür, daß die Glomerulustätigkeit angeregt wird, und daß die Mehrausscheidung von Wasser und Kochsalz vorwiegend in den Glomerulis erfolgt. Die Aus-

1) Grünwald, l. c.



scheidung des Harnstoffs müssen wir dagegen, wie oben erwähnt und begründet wurde, in die Tubuli verlegen.

Versuch 2 zeigt, daß auf das Stadium der Kochsalzmehrausscheidung ein solches der Kochsalzeinsparung erfolgt. Die Kochsalzkonzentration nimmt, während die ausgeschiedene Wassermenge noch vermehrt ist, erheblich ab. Dieses Absinken ist nicht durch Kochsalzarmut des Tieres zu deuten; es kann, wie Versuch 2 zeigt, die Kochsalzkonzentration am Ende der Diurese wieder erheblich ansteigen. Wenn man bei dem niedrigen prozentualen Harnkochsalzgehalt im späteren Stadium der Harnstoffdiurese eine erneute, rasch einsetzende Harnvermehrung erzeugt, steigt der vorher niedrige prozentuale Harnkochsalzwert nochmals an und nähert sich dem Serumwert (vgl. Versuch 4). Versuch 4 zeigt deutlich, wie zu Beginn der Harnstoff- und auch der Zuckerdiurese das

Versuch 4.  
Hase, 1920 g schwer, Grünfutter, 1 Tag gehungert.

Zeit	Harn ccm pro Std.	NaCl g-%	NaCl g pro Std.	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> g pro Std.	
2 <sup>30</sup> —5 p. m.	7,1	0,310	0,022	0	
5 <sup>16</sup>	1,6	0,475	0,008	0,022	← 5 <sup>1</sup> 25 ccm gesättigte
6	2,5	0,160	0,004	0,025	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> -Lösung sub-
6 <sup>30</sup>	4,4	0,068	0,003	0,076	kutan
7	3,3	0,055	0,002	0,090	
7 <sup>30</sup>	30,4	0,195	0,059	0,190	← 7 <sup>30</sup> 3 g Harnstoff in 6 ccm
8	15,4	0,085	0,013	0,060	isotonischer Dextrose-
8 <sup>30</sup>	9,4	0,015	0,001	0,028	lösung intravenös
9 <sup>1</sup>	8,2	0,012	0,001	0,026	← 9 <sup>7</sup> 5 g Maltose in 17 ccm
9 <sup>30</sup>	34,6	0,300	0,104	0,040	Wasser intravenös
10	26,8	0,220	0,059	0,047	
10 <sup>32</sup>	12,8	0,090	0,012	0,030	
11 <sup>3</sup>	8,4	0,035	0,003	0,025	
1 <sup>3</sup> p. m. am nächsten Tag	3,6	0,205	0,007	0,016	

Kochsalz in erhöhter Konzentration und erheblich vermehrter Menge ausgeschieden wird, und wie es im weiteren Verlauf der Diurese prozentual und absolut verdrängt wird. Auch zu Beginn des Versuches wird das Kochsalz durch Injektion von Natriumphosphat im Harn zurückgedrängt. Aus Versuch 4 geht ferner deutlich hervor, daß das Absinken der Kochsalzkonzentration in späteren Stadien der Harnstoffdiurese nicht darauf beruhen kann, daß der Niere kein Kochsalz mehr zur Verfügung steht. Nachdem das NaCl nahezu ganz aus dem Harn verschwunden ist, vermag die Maltose es nochmals in mächtigen Mengen herauszutreiben. Im

Verlauf der Harnstoffdiurese pflegt außerdem der Blutkochsalzwert noch etwas anzusteigen. Es handelt sich also um eine wirkliche Verdrängung des Kochsalzes in der Niere. Ob dieselbe durch stärkere Rückresorption des NaCl oder durch geringere Sekretion geschieht, ist nicht leicht zu entscheiden. Daß zu Beginn der Diurese, wenn die Wassersekretion am stärksten ist, die NaCl-Konzentration sich der des Serums am meisten nähert, und daß sie später bei geringerer Wassersekretionsgeschwindigkeit mehr vom Serumwert abweicht, könnte für eine Rückresorption im späteren Stadium der Diurese sprechen. Aus dem sehr rasch von den Glomerulis aus durch die Kanälchen fließenden Serumfiltrat kann natürlich Kochsalz schlechter rückresorbiert werden, als bei geringerer Wassersekretionsgeschwindigkeit. Die Kochsalzverdrängung kann aber andererseits schon zu einer Zeit bestehen, in welcher die Harnsekretionsgeschwindigkeit noch recht groß ist. Andere harnfähige Substanzen werden bei der Harnstoffdiurese nicht verdrängt.

Es lassen sich also bei der Harnstoffdiurese zwei Stadien unterscheiden: das erste mit Vermehrung der prozentualen und absoluten Kochsalzausscheidung und das zweite mit Verminderung derselben. Beim ersten Stadium spielt der Filtrationsanteil der Harnbereitung eine größere Rolle als beim zweiten. Das letztere erinnert an die Phlorrhizin- und Wasserdiurese (Biberfeld<sup>1)</sup>), bei welcher das NaCl manchmal nahezu ganz aus dem Harn verschwindet. Auch nach vorheriger Anreicherung des Tieres mit Kochsalz ist die Verdrängung durch eine nachträgliche Harnstoffgabe deutlich, wie Versuch 5 zeigt. Die ausgeschiedenen NaCl-Mengen nehmen beim Ansteigen der ausgeschiedenen Stickstoffmengen nach der Harnstoffinjektion rascher ab, als es ohne diese der Fall ist. Gegen Ende des Versuches wird prozentual und absolut nur wenig NaCl ausgeschieden, während das Blutkochsalz noch beträchtlich erhöht ist. Die Hemmung der Ausscheidung muß also in der Niere selbst erfolgen. Die stärkere Tätigkeit der Partialfunktion der Harnstoffausscheidung hindert die der Kochsalzausscheidung. Versuch 5 zeigt, daß die Kreatininsekretionsgeschwindigkeit trotz der beträchtlichen Mehrausscheidung von Harnstoff und Kochsalz nur ziemlich geringe Schwankungen erfährt.

Von besonderem Interesse ist die Frage, wie weit durch Harnstoff die Ausscheidung der einzelnen harnfähigen Substanzen beeinflusst wird. Über die Kochsalzmehrausscheidung und ihre Deutung

---

1) Biberfeld, Pfüger's Arch. Bd. 112, 1906.

Versuch 5.  
Hase, 1585 g schwer, Ernährung: Hafer, Grünfutter, 5 Tage gehungert.

Zeit	Harn ccm pro Std.	NaCl g-% im Harn	NaCl g pro Std.	N g-% im Harn	N g pro Std.	Kreatinin g-% im Harn	Kreatinin g pro Std.	Zeit	NaCl g-% im Serum	
4 <sup>40</sup> —5 <sup>10</sup> p. m.	4,1	0,130	0,005	2,851	0,119	0,082	0,0034	5 <sup>15</sup>	0,673	6 <sup>1</sup> 10 ccm 10% ige NaCl-Lösung subkutan
6 <sup>0</sup>	3,3	0,110	0,004	3,685	0,122	0,104	0,0034	6 <sup>5</sup>	0,733	
6 <sup>41</sup>	7,5	1,220	0,092	—	—	—	—	6 <sup>33</sup>	0,755	
7 <sup>21</sup>	8,0	1,800	0,144	1,850	0,148	0,050	0,0040	7 <sup>40</sup>	0,772	8 <sup>5</sup> 3 g Harnstoff in 10 ccm isotonischer Dextrose subkutan
8 <sup>2</sup>	4,8	1,750	0,084	2,440	0,117	0,072	0,0035	8 <sup>10</sup>	0,755	
8 <sup>30</sup>	9,8	0,830	0,081	—	—	—	—	—	—	
9 <sup>30</sup>	10,7	0,340	0,036	2,430	0,260	0,028	0,0031	10 <sup>15</sup>	0,731	
10 <sup>25</sup>	9,2	0,235	0,022	—	—	—	—	—	—	
11 <sup>15</sup>	8,2	0,120	0,010	2,860	0,255	0,038	0,0031	—	—	

wurde schon berichtet. Daß der Harnstoff nicht nur chloretreibend wirkt, sondern auch das Natriumion zu stärkerer Ausscheidung bringt, hat Katsuyama<sup>1)</sup> gezeigt. Die Kaliumausfuhr wird nach seinen Untersuchungen durch Harnstoff nicht beeinflusst. Knopf<sup>2)</sup> fand nach Harnstoff keine Beeinflussung der Zuckerausscheidung beim Phlorrhizinhund. Dagegen kann es beim Kaninchen, wie Walti<sup>3)</sup> zuerst gezeigt hat, bei der Harnstoffdiurese zu einer Glykosurie kommen.<sup>4)</sup> Ausschwemmung von Zucker tritt jedoch beim Kaninchen auch bei anderen Diuresen leicht ein.

Zahlreiche Versuche über die Beeinflussung der Phosphorsäureausscheidung durch Harnstoff führten zu dem Resultat, daß eine Mehrausscheidung bei der Diurese nur dann stattfindet, wenn dem Tier vorher Phosphorsäure injiziert ist. Normalerweise wird die Phosphorsäureausscheidung nicht beeinflusst, wie Versuch 6 zeigt. Während auch in diesem Versuch wieder der prozentuale NaCl-Gehalt des Harns trotz erheblicher Vermehrung der

1) Katsuyama, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 28, 1899; Bd. 32, 1901.

2) Knopf, Arch. f. Path. u. Pharm. Bd. 69, 1903.

3) Walti, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 36, 1895.

4) Külz beobachtete nach Einführung von Harnstoff aber eine Steigerung des Glykogengehaltes der Leber. Zu der 50jähr. Doktorjubelfeier des Herrn Karl Ludwig, Marburg 1890, S. 95.

ausgeschiedenen Wassermenge zu Beginn der Diurese ansteigt, sinkt der prozentuale  $P_2O_5$ -Wert beträchtlich ab. Beide nähern sich dem Serumwert, der eine durch Ansteigen, der andere durch Absinken. Die Phosphorsäureausscheidung ist an sich nicht konstant, ich habe bei zahlreichen Versuchen beobachtet, wie lebhaft Abwehrbewegungen des Tieres bei Blutentnahmen und anderen Eingriffen Steigerungen hervorrufen können. Man muß deshalb die Zahlen vorsichtig beurteilen und darf Mehrausscheidungen, die nach Ablauf der Diurese noch eintreten, nicht ohne weiteres mit

## Versuch 6.

Hase, 1923 g schwer, Grünfütter, 1 Tag gehungert.

Zeit	Harn ccm pro Std.	NaCl g-%	NaCl g pro Std.	$P_2O_5$ g-%	$P_2O_5$ g pro Std.
10 <sup>17</sup> a. m.—					
12 <sup>20</sup> p. m.	2,5	530	0,013	0,476	0,012
3 <sup>17</sup>	2,7	150	0,004	0,504	0,014
6 <sup>57</sup>	3,4	275	0,009	0,571	0,019
8 <sup>56</sup>	31,1	380	0,118	0,044	0,014
11 <sup>1</sup>	7,6	200	0,015	0,140	0,011
9 <sup>56</sup> a. m am nächsten Tag	3,6	140	0,005	0,610	0,022

← 7<sup>8</sup> 3 g Harnstoff in  
7,5 ccm isotonischer  
Dextroselösung in-  
travenös

## Versuch 7.

Hase, 1604 g schwer, Fütterung: Hafer, Kartoffel, 1 Tag gehungert.

Zeit	Harn ccm pro Std.	Laktose g-%	Laktose g pro Std.
1 p. m.—4	1	0	0
5	4,5	18,644	0,839
6	3,5	25,200	0,882
6 <sup>30</sup>	11,5	3,843	0,442
7 <sup>2</sup>	10,9	2,936	0,320
7 <sup>47</sup>	12,5	3,248	0,406

← 4<sup>0</sup> 3,5 g Laktose in 13 ccm Wasser  
subkutan  
← 6<sup>12</sup> nicht ganz 2 g Harnstoff in  
6 ccm physiolog. NaCl-Lösung  
intravenös

dem Harnstoff in Zusammenhang bringen. Versuch 4 zeigt, daß bei Anreicherung des Tieres mit  $P_2O_5$  nach Harnstoff eine stärkere Ausschwemmung erfolgt; während jedoch die Wasserausscheidung um das 9fache und die des Kochsalzes um das fast 30fache vermehrt wird, nimmt die absolute  $P_2O_5$ -Mehrausscheidung nur um etwa das Doppelte zu. In anderen Versuchen war die Beeinflussung noch geringer.

Nach Injektion von Milchzucker und späterer Harnstoffgabe kam es nicht zu einer Mehrausscheidung des ersteren. Bei mehr

als 3 facher Vermehrung der Harnmenge nimmt die ausgeschiedene Zuckermenge sogar ab (Versuch 7).

Ich habe früher gemeinsam mit S. J a n s s e n <sup>1)</sup> gezeigt, daß bei der Harnstoffdiurese die absolute Kreatininausscheidung unverändert bleibt. Das schließt jedoch eine Einwirkung auf die Kreatininausscheidung noch nicht völlig aus. Es könnte hier, wie auch bei anderen harnfähigen Substanzen der Niere zur Mehrausscheidung nichts zur Verfügung stehen. Daher wurde einige Zeit vor der Harnstoffgabe Kreatinin injiziert und im Blut ein Anstieg erzeugt. Aber auch dann blieb, trotz starker Diurese die absolut ausgeschiedene Menge immer unverändert. In Versuch 8 nimmt die

## Versuch 8.

Hase, 3940 g schwer, Fütterung: Hafer, Grünfutter, 12 Stunden gehungert.

Zeit	Harn ccm pro Std.	Kreatinin g pro Std.
2 <sup>47</sup> —3 <sup>9</sup> p. m.	8,4	0,0068 ← 3 <sup>15</sup> 100 mg Kreatinin in 5 ccm Wasser subkutan
3 <sup>35</sup>	11,4	0,0161
4 <sup>11</sup>	6,4	0,0527 ← 4 <sup>25</sup> 5,9 g Harnstoff in 15 ccm physiologischer NaCl-Lösung intravenös
4 <sup>35</sup>	44,4	0,0418
5 <sup>10</sup>	28,1	0,0285
5 <sup>40</sup>	32	0,0312
6 <sup>41</sup>	16,7	0,0160
7 <sup>14</sup>	16,3	9,0134

## Versuch 9.

Hase, 2598 g schwer, Fütterung: Hafer, Grünfutter, 12 Stunden gehungert.

Zeit	Harn ccm pro Std.	Harnsäure g pro Std.
10 a. m.—10 <sup>40</sup>	2,3	0,0023
11 <sup>20</sup>	9	0,0029
12	6	0,0029 ← 12 <sup>7</sup> 3,9 g Harnstoff in 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung intravenös
12 <sup>45</sup> p. m.	38,1	0,0027
1 <sup>23</sup>	30,7	0,0018
4 <sup>25</sup>	14,3	0,0023

ausgeschiedene Wassermenge um das 7 fache zu, die Kreatininausscheidung bleibt unbeeinflusst und zeigt denselben Verlauf wie ohne Diurese. Die Beobachtung, die in zahlreichen Versuchen immer wieder gemacht wurde, ist wichtig, im Hinblick auf die Möglichkeit der Ausschwemmung des Organismus zu therapeutischen Zwecken.

Die Harnsäure kann nach Harnstoffgaben vermehrt ausgeschie-

1) Becher u. Janssen, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 98, 1923.

den werden. Die Zunahme ist aber gering und kann überhaupt fehlen. In Versuch 9 bleibt bei mehr als 6facher Steigerung der Harnmenge die absolute Harnsäureausscheidung nach Harnstoff unbeeinflusst. Nach künstlicher Harnsäurezufuhr bewirkt Harnstoff keine deutliche Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäuremengen (vgl. Versuch 10). Die Beurteilung der Harnsäureversuche ist nicht ganz leicht, da vermehrte Bildung mit in Frage kommen kann. Die Frage ob Mehrbildung oder Ausschwemmung läßt sich auch durch Beobachtung des Blutharnsäurespiegels nicht mit Sicherheit entscheiden. Jedenfalls ist die Beeinflussung der einzelnen Teilfunktionen der Niere durch Harnstoff abgesehen von Kochsalz, welches eigene Wege geht, relativ gering oder fehlt überhaupt ganz.

## Versuch 10.

Hase, 2016 g schwer, Fütterung: Grünfutter, Hafer,  $\frac{1}{2}$  Tag gehungert.

Zeit	Harn ccm pro Std.	Harnsäure g pro Std.
4 <sup>15</sup> p. m. — 4 <sup>45</sup>	5,8	0,0026
5 <sup>15</sup>	1,5	0,0041
5 <sup>45</sup>	1,5	0,0034
6 <sup>15</sup>	18,2	0,0035
6 <sup>45</sup>	9,8	0,0028
7 <sup>15</sup>	8,4	0,0029
7 <sup>45</sup>	9,2	—

← 4<sup>45</sup> etwa 100 mg Harnsäure subkutan

← 5<sup>45</sup> 6 ccm einer 32,5%igen Harnstofflösung intravenös

Die Harnstoffdiurese läßt sich mehrfach kurz hintereinander erzeugen. Der diuretische Effekt wird dabei besonders dann geringer, wenn das Tier, durch längeres Entziehen des Wassers aus der Nahrung wasserarm geworden ist. Die Abnahme des diuretischen Effekts nach mehrfacher Harnstoffgabe kommt wahrscheinlich nicht durch Ermüdung oder Vergiftung der Niere selbst,<sup>1)</sup> sondern durch Wassermangel der Gewebe zustande. In ähnlicher Weise ist die Beobachtung zu deuten, daß die Diurese schon aufhört, wenn der Harnstoffgehalt des Blutes noch erhöht ist und erst ein Teil des injizierten Harnstoffs mit dem Harn ausgeschieden worden ist. Aus den ausgeschiedenen Harnstoffmengen läßt sich ausrechnen, daß nach Aufhören der Diurese mehrfach im Körper

1) Barkroft und H. Straub fanden nach der durch Harnstoff bewirkten Zunahme des Sauerstoffverbrauches der Niere ein Absinken desselben unter den der Norm entsprechenden Wert, sie sprechen hier von einer Vergiftung (poisoning action), eine zweite Harnstoffgabe verursachte eine weitere Abnahme des O-Verbrauches. Barkroft u. H. Straub, Journ. of physiol. Bd. 41, 1910.

noch ein Harnstoffquantum verblieben ist, welches in anderen Versuchen schon deutliche Diurese erzeugt. Wir können daher nicht annehmen, daß die Diurese erst bei einer bestimmten Erhöhung des Blut- und Gewebsharnstoffspiegels beginnt und beim Absinken des Harnstoffs unter diesen Wert aufhört. Es kommt vor, daß bei einer Erhöhung des Blut- und Gewebsharnstoff-N um 8 mg auf 100 g Körpergewicht eine deutliche Diurese entsteht, während andererseits eine Harnstoffdiurese schon aufhören kann zu einer Zeit, zu der der Blutharnstoffspiegel noch um 20 mg-% erhöht ist. Daß der diuretische Effekt keineswegs nur von der gegebenen Harnstoffmenge abhängt, kann man immer wieder beobachten. Wenn auch die Niere bei der Harnstoffdiurese eine führende Rolle einnimmt, muß sie sich bei ihrer Tätigkeit doch nach der Wassermenge richten, die die Gewebe abgeben können. Wenn der Vorrat bis zu einem gewissen Grade abgenommen hat, geht die Sekretionsschwelle für Wasser bei der Harnstoffwirkung in die Höhe. Der dann im Körper noch verbliebene Harnstoff muß in höherer Konzentration ausgeschieden werden.

Vom disponiblen Wassergehalt des Körpers hängt nicht nur die Wasser- sondern auch die Harnstoffausscheidung durch die Niere ab. Durch Wasserzufuhr während der Diurese kann nicht nur die Wasser-, sondern auch die Harnstoffsekretion nochmals gesteigert werden.<sup>1)</sup> Beweise für eine Ermüdung der Nierenzellen gegenüber Harnstoff, etwa in dem Sinne, daß das kolloidale Material, an welchem sich nach Höber<sup>2)</sup> und Lichtwitz<sup>3)</sup> die Sekretionsvorgänge abspielen, verbraucht sei, fehlen uns bisher. Eine Ermüdung der Nierengefäße kommt auch wahrscheinlich nicht in Frage, da eine Zirkulationsänderung gar nicht notwendig mit der Harnstoffdiurese verknüpft zu sein braucht, und da die letztere die Zirkulationsänderungen, wenn sie überhaupt eintreten, überdauert. Wie die Niere über den Wassergehalt der Gewebe orientiert wird, so daß sie sich bei ihrer Tätigkeit danach richten kann, ist bisher nicht bekannt. Oehme<sup>4)</sup> kommt nach Ausschluß anderer Möglichkeiten zu dem Resultat, daß „die Niere selbst parallel zu den Wasserschwankungen des Körpers Veränderungen durchmacht, von denen u. a. die eigentliche Wassersekretion abhängt...“

---

1) Vgl. Marshall u. Davis, Journ. of biol. chemistry Bd. 18, 1914.

2) Höber, in Koranyi u. Richter, Physikalische Chemie und Medizin Bd. 1, 1908.

3) Lichtwitz, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 65, 1911.

4) Oehme, Kongreß f. inn. Med. 1920.

Der Harnstoff wirkt bei subkutaner und peroraler Einverleibung weniger stark diuretisch als bei intravenöser Injektion. Das kann durch das Verhalten des Blutharnstoffs erklärt werden. Von der Haut und vom Darm aus gelangt der Harnstoff nicht so rasch ins Blut wie nach intravenöser Einspritzung. Eine osmotische Hydrämie kommt nicht zustande und ihr begünstigender Einfluß auf die Diurese fällt bei nicht intravenöser Harnstoffgabe fort. Die Ausscheidung durch die Nieren beginnt schon während der Resorption von Haut oder Darm. Die Menge des ausgeschiedenen Wassers hängt bei gleichem endogenen Angebot von der Höhe des Blut- und Gewebsharnstoffspiegels ab.

Einige Beobachtungen könnten dafür sprechen, daß bei der Harnstoffdiurese auch Einflüsse von seiten des Zentralnervensystems in Frage kommen. Die Mehrausscheidung von Wasser und Kochsalz und die Konzentrationssteigerungen des letzteren erinnern an Harnveränderungen beim Salztich.<sup>1)</sup> Nach Beobachtungen von Walti<sup>2)</sup> läßt sich die Harnstoffdiurese und die damit verbundene Zuckerausscheidung durch Atropin unterdrücken. Die Harnstoffdiurese läßt sich aber auch an der künstlich durchströmten und an der der Nerven beraubten Niere noch erzeugen (Munk,<sup>3)</sup> Roy,<sup>4)</sup> Schmidt<sup>5)</sup>).

#### Zusammenfassung.

Zwischen Wasser- und Harnstoffausscheidung besteht bis zu einem gewissen Grade ein Parallelismus, was für eine renale Wirkung des Harnstoffs spricht. An der renalen Wirkung sind wahrscheinlich Glomeruli wie auch Tubuli beteiligt. Die ersteren besorgen vorwiegend die Ausscheidung des Wassers mit dem Kochsalz, die letzteren sezernieren den Harnstoff. Es besteht ferner die Möglichkeit, daß in den Tubuli auch Wasser osmotisch durch den dort sezernierten Harnstoff ausgeschieden wird.

Beweise für eine Rückresorption konnten nicht erbracht werden, wenn auch die Möglichkeit einer solchen besonders beim Kochsalz durchaus besteht. Es lassen sich bei der Harnstoffdiurese 2 Stadien unterscheiden, von denen das erste nur bei rasch einsetzender Diurese und vorwiegend nur bei intravenöser Applikation eintritt. Im ersten Stadium nähern sich, während der Harnstoff stark konzentriert ausgeschieden wird, die Konzentrationen der übrigen harnfähigen Substanzen im Harn den Serumwerten. Im zweiten Stadium entfernen sich die Konzentrationen voneinander,

1) Vgl. E. Meyer, Verhandl. d. 30. Kongr. f. inn. Med. 1913.

2) l. c.

3) Munk, Virch. Arch. Bd. 107, 1887.

4) Roy, Proceed. of the Cambridge phil. society Bd. IV, S. 110, 1883. Zitiert von Henderson u. Loewi, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 53, S. 55, 1905.



es kommt zu einer Verdrängung des Kochsalzes in der Niere durch den Harnstoff.

Bei der Harnstoffdiurese wird Kochsalz in vermehrter Menge ausgeschieden, dabei findet aber keine Konzentrationssteigerung über den Serumwert hinaus statt. Die absolute Ausscheidung von Phosphorsäure, Milchzucker, Kreatinin und Harnsäure wird durch Harnstoff auch bei starker Diurese nicht oder relativ wenig vermehrt.

Die Harnstoffdiurese läßt sich mehrfach hintereinander erzeugen. Die dabei eintretende Abnahme des diuretischen Effektes beruht auf Wassermangel der Gewebe. Beweise für eine Ermüdung der Nierenzellen gegenüber dem Harnstoff existieren nicht.

---

Aus der hospitalen therapeutischen Klinik der militär-medizinischen  
Akademie zu Leningrad.

(Vorstand: Prof. Dr. O. Kondratowitsch.)

## Über Cholesterinämie beim Skorbut.

Von

Dr. N. A. Ssokoloff.

Den Anlaß, die Cholesterinämie beim Skorbut zu untersuchen, gab mir der Umstand, daß einerseits das Cholesterin, als Vitamin, von großer Bedeutung für die Ernährung ist, und ihm außerdem eine wichtige Rolle im Kampfe des Organismus gegen Infektionen zukommt, andererseits daß der Skorbut bald als eine Störung der Ernährung, bald als eine Infektionskrankheit betrachtet wird. Indessen fehlen sowohl in der ausländischen, als auch in der russischen Fachpresse Angaben über die Cholesterinämie bei dieser Krankheit.

Bei der Bestimmung der Cholesterinämie beim Skorbut wählte ich verschieden schwere Fälle aus, wobei die Kranken in bezug auf Ernährung und Verpflegung in verschieden guten Bedingungen standen. Im ganzen stellte ich 25 Blutuntersuchungen bei 23 Skorbutkranken an. Ich bediente mich der Methode von Autenrieth und Funk.

Alle untersuchten Krankheitsfälle können in drei Gruppen eingeteilt werden. Zur ersten gehören Fälle von prägnant ausgesprochener Krankheit, die sich in guten Ernährungs- und Pflegeverhältnissen befanden, zur zweiten Rekonvaleszenten mit derselben Verpflegung und zur dritten Gruppe gehören wieder Fälle mit gut ausgeprägtem Krankheitsbilde, wo aber die Ernährungs- und Pflegeverhältnisse schlecht waren.

In der ersten Gruppe sehen wir eine starke Abnahme des Cholesteringehalts im Blute im Vergleich zur Norm,<sup>1)</sup> außer in

---

1) Die Normalwerte des Cholesteringehalts im Blut bei Menschen betragen mit der Methode von Autenrieth und Funk bestimmt 1,4—1,6 ‰.

Tabelle.

Nr. d. Beobacht.	Cholesterin- gehalt d. Blut. pro 1000,0	Symptome	D. Grad d. Anämie			Die Fieber- schwankun- gen	
			Ery- thro- cyten in Mill.	Weißer Blut- körper- chen	Hämo- glob. %		
1	I. Gruppe	1,5	Lockerung u. Geschwür d. Zahnfleisches	2,350	3500	40	bis 39°
2		1,2	Lockerung d. Zahnfleisches u. Blutinfiltrate	1,920	4000	30	— 38°
3		1,1	Dasselbe u. Geschwüre d. Zahnfleisches	2,090	3150	35	— 38°
4		1,6	Blutinfiltrate in Muskeln. Ödeme				— 38,5°
5		1,3	Dasselbe u. Complicatio d. Pneumonie	1,275	2500	25	— 39°
6		1,2	Lockerung d. Zahnfleisches u. Blutinfiltrate	2,400	2000	40	— 38,5°
7		1,2	Dasselbe	3,000	7000	50	
8		1,4	Blutinfiltrate u. Ödeme	2,895	3300	45	— 38°
9		1,3	Lockerung d. Zahnfleisches u. Blutinfiltrate	4,350	4500	70	— 38°
10	II. Gruppe	1,0	Spuren von Blutinfiltraten				norm.
11		1,2	Dasselbe				norm.
12		1,6	Anschwellen d. Zahn- fleisches. Rigidität der Muskeln				—
13		1,6	Dasselbe				—
14		1,4	Spuren von Infiltraten. Rigidität der Muskeln				—
15		1,6	Dasselbe	3,500	5400	60	— 37,2°
16		1,7	—				norm.
17		1,6	—	3,360	6000	80	—
18		1,8	Lockerung d. Zahnfleisches u. Blutinfiltrate				
19	III. Gruppe	1,4	Dasselbe				
20		0,8	—				
21		1,1	—				
22		1,2	—				
23		1,9	—				
24		0,8	—				
25		1,0	—				

drei Fällen, wo der Cholesteringehalt normal war. In dem ersten Fall litt der betreffende Kranke an einer interstitiellen Nephritis, bei welcher der Cholesteringehalt im Blute überhaupt erhöht sein kann. Die zweite Gruppe umfaßt acht Kranke mit geringen Resten von Skorbut mit normaler bzw. fast normaler Körpertemperatur. Hier finden wir schon wieder normale Werte für den Cholesteringehalt im Blute, 2 Fälle ausgenommen, wo der Cholesteringehalt noch unternormal war.

In der dritten Gruppe finden wir eine besonders starke Abnahme des Cholesteringehalts im Blute, — in einigen Fällen bis zur Hälfte der normalen Werte.

Alle Fälle der letzten Gruppe, die gut ausgeprägte Krankheitssymptome aufwiesen, stammten aus dem Gefängnishospital, wo die Ernährung und Pflege der Kranken mangelhaft waren, welcher Umstand uns die starke Abnahme des Cholesteringehalts im Blute dieser Kranken ausreichend erklärt. Wenn wir nun in Erwägung ziehen, daß die Kranken der ersten Gruppe viel besser ernährt und gepflegt wurden, so wird uns auch der normale Cholesteringehalt in zwei Fällen dieser Gruppe begreiflicher.

Die angeführten Untersuchungsergebnisse erlauben mir folgenden Schluß zu ziehen: man findet beim Skorbut eine Abnahme des Cholesteringehalts im Blute vor. Während der Rekonvaleszenz kehrt der Cholesteringehalt zur Norm zurück. Die Art der Ernährung und Wartung der Kranken üben einen gewissen Einfluß auf den Grad der Abnahme des Cholesteringehalts im Blut aus.

Es entsteht nun die Frage, ob diese Abnahme des Cholesteringehalts im Blute während des Skorbut nur ein Nebenumstand in der Pathogenese des Skorbut ist, oder ob ihr eine bestimmte Bedeutung in der Ätiologie der Erkrankung zukommt. Der Umfang dieser Arbeit gestattet leider nicht hier auf eine nähere Besprechung dieser Frage einzugehen. Es sei nur darauf hingewiesen, daß die Hypcholesterinämie bei Skorbut nicht von der sie begleitenden Anämie abhängig ist, da letztere nach den Literaturangaben Hypcholesterinämie nicht verursacht. Wahrscheinlich hängt sie auch von dem Fieber beim Skorbut nicht ab, da es nicht bewiesen ist, daß gerade das Fieber und nicht die ihm zugrunde liegende Intoxikation die Hypcholesterinämie hervorrufen könne.

Meinen Untersuchungen nach verursacht z. B. jeder stark depressive toxische Einfluß auf den Organismus eine Veränderung der Cholesterinämie.<sup>1)</sup> Auch auf Rechnung der Abmagerung beim

1) Virchow's Archiv 13, 245, 1923.

Skorbut ist die Hypocholesterinämie nicht zu setzen; verursacht doch die Unterernährung bei Gesunden keine solche.

Die Hypocholesterinämie beim Skorbut auf mehr oder weniger wahrscheinliche Art durch den Infektionscharakter des Skorbut zu erklären ist nicht möglich, schon weil die Auffassung des Skorbut als Infektionskrankheit nicht genügend bewiesen ist. Dasselbe muß man auch von der ätiologischen Rolle der Cholesterinämie beim Skorbut sagen. Denn als Avitaminose kann der Skorbut nicht vom Mangel eines Vitamins, wie Cholesterin, abhängen, weil letzteres zur I. Gruppe der Vitamine aus Fettkörpern gehört, während das antiskorbutische Vitamin zu der III. der in Wasser löslichen Vitamine sich zählt.

Somit kann man nur die Tatsache als erwiesen betrachten, daß der Cholesteringehalt im Blute der Skorbutkranken abnimmt, ohne sich über die Bedeutung dieser Tatsache in der Pathologie der Krankheit auszusprechen.

#### Zusammenfassung.

1. Der Cholesteringehalt im Blut der Skorbutkranken nimmt ab.
2. Der Grad der Abnahme scheint der Schwere des Krankheitsfalls parallel zu gehen.
3. Während der Genesung nach dem Skorbut kehrt der Cholesteringehalt des Blutes wieder zur Norm zurück.
4. Es ist anzunehmen, daß die Tatsache des niedrigen Cholesteringehalts im Blute der Skorbutkranken nur ein Symptom im Krankheitsbilde des Skorbut ist und ihm nicht die Bedeutung eines ätiologischen Moments beigelegt werden darf.

---

Als ich meine Arbeit schon abgeschlossen hatte, lernte ich die Veröffentlichung Dr. T. Iwabuch's<sup>1)</sup> über die Veränderungen der Nebennieren bei experimentellem Skorbut kennen. Diese Arbeit bestätigt die Richtigkeit meiner Beobachtungen über den herabgesetzten Cholesteringehalt des Blutes beim Skorbut, und die Wahrscheinlichkeit der Voraussetzung, daß diese Erscheinung beim Skorbut in keinem Zusammenhang mit der allgemeinen Abmagerung dabei steht.

---

1) Ziegler Beitr. 13, 70, H. 2, 1922.

## Kleinere Mitteilung.

### „Jodkrankheit“ oder Thyreotoxikose.

#### Geschichtliche Notiz.

Von

Dr. med. Wallach, Freiburg i. Br.

Rudolf Buchheim sagt auf S. 117 seines Lehrbuches der Arzneimittellehre (3. Aufl., Leipzig 1878):

„Wenn größere Kröpfe, welche bereits einen erheblichen Druck auf die Gefäße und Nerven des Halses ausüben, sich bei dem Gebrauche des Jodkalium rasch verkleinern, so treten bisweilen beunruhigende Erscheinungen ein. Dieselben bestehen vorzugsweise in Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Kräftemangel, kleinem, sehr schnellem, zitterndem Puls, Ohnmachten, Herzklopfen und Beängstigung, Schwäche des Sehvermögens und Gehörs, Stupor und selbst Konvulsionen. Diese Erscheinungen wurden früher irrtümlich als Wirkungen des Jodkalium angesehen, während sie doch nur durch die rasche Verkleinerung der Kröpfe bedingt sind. Man muß sich deshalb bei Kröpfen vor einer allzureichlichen Anwendung des Jodkalium hüten. Gewöhnlich hat man hier Einreibungen von Jodkaliumsalbe in den Hals machen lassen, doch würde der innerliche Gebrauch des Mittels in gehörig kleinen Gaben jedenfalls den Vorzug verdienen.“

Ein von Buchheim angeführter Aufsatz im Archiv für physiologische Heilkunde rührt von dem württembergischen Arzte Hofrat Röser her, der in dem Städtchen Bartenstein des Oberamts Gerabronn in den vierziger Jahren tätig war, einer Gegend, in der Kropf und Kretinismus nicht zu den Seltenheiten gehörten.

Röser erzählt, daß auf der 23. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Nürnberg Dr. Ditterich die Frage aufwarf, ob wohl jemand Nachteil für die Gesundheit durch das Ver-

treiben der Kröpfe bemerkt habe, die Frage wäre aber unbeantwortet geblieben.

Röser selbst verfügte im Band VII der genannten Zeitschrift über 3 Fälle.

I. Juni 1845. Sehr korpulente Frau von 54 Jahren mit „Intumescencia uteri“ und häufigem Urindrang. Puls voll, von normalem Rhythmus. Kali hydrojod. 3,75 Aq. destill. 15,0.  $3 \times 40$  Tropfen in  $\frac{1}{4}$  l Wasser. Nach 14 Tagen hatte die Kranke die Tropfen erneuern lassen, sie aber dann bald ausgesetzt, weil sie lästige Erscheinungen bekam und zwar eine ängstliche Unruhe, Zusammenschrecken über Kleinigkeiten, Herzklopfen, das Gefühl von Pulsschlägen im ganzen Körper, Schlaflosigkeit (häufiger Urindrang bestand schon früher), Zittern der Hände, so daß sie nichts stetig halten könne, da sie von Zittern früher niemals etwas gewußt. Appetit sehr gut. Stimme etwas rauh und weniger kräftig. Gesichtsausdruck etwas zusammengefallen, Augen tiefer liegend, Wangen gerötet. Vermehrte Neigung zu Schweiß. Herz schlägt stark, sehr schnell und verstärkt an die Brustwand an; die Auskultation ergibt durchaus nichts Abnormes. Puls 120—130. Röser dachte an die sogenannte „Jodkrankheit“, frug, ob die Kranke nicht einen zu ihrer Korpulenz außergewöhnlich dicken, verhüllt getragenen Hals habe und erfuhr, daß ein seit 12 Jahren bestandener Kropf seit 8 Tagen geschwunden wäre. Über dem Ausschnitt des Manubrium sterni war noch ein harter, etwas über taubeneigroßer Knoten zu fühlen. Der Kropf wäre ziemlich umfangreich gewesen, beiderseitig, rechts besonders entwickelt. Röser erklärte der Kranken, sie würde ziemlich abmagern und länger als  $\frac{1}{4}$  Jahr mit Nervenbeschwerden zu tun haben, früher oder später aber gesund werden. Anfang des Winters noch der gleiche Zustand, aber starke, allgemeine Abmagerung, die nach  $\frac{3}{4}$  Jahren seit Beginn der Erkrankung die Frau bis zur Unkenntlichkeit entstellte. Puls noch immer 120—130. Starkes Anschlagen des Herzens. Uterus ganz abgeschwollen. Kropf an der rechten Halsseite wieder etwas gewachsen. Allmählich schwanden die Beschwerden der sogenannten „Jodkrankheit“.

II. November 1845. Fräulein von 40 Jahren, seit dem 20. Jahre Kropf, der sich seit etwa einem Jahre, namentlich in den letzten Monaten vergrößerte. „Der Kropf lag flach verbreitet um den ganzen vorderen Teil des Halses, fühlte sich größtenteils weich, schwammig an und ließ in der Mitte, gerade unter dem Kehlkopf, einen harten, halbhühnerigroßen, knorplichen Knoten durchfühlen; die weichere Kropfmasse, welche etwas lappiges Aussehen darbot, betrug beiläufig zusammengenommen die Größe einer Mannsfaust.“ Das Fräulein war nie krank, sehr kräftig, etwas korpulent, von blühendem Aussehen. 7,50 Kal. jodat. Axung. 30,0. Zweimal täglich eine Haselnußgroß einzureiben und mit Schweinsblase zu bedecken. Nach 14 Tagen war noch nicht viel über die Hälfte der Salbe verbraucht worden, es hatte sich aber sehr lästiges Herzklopfen, Bangigkeitsgefühl, Schreckhaftigkeit bei Annäherung Fremder eingestellt. Schlaf durch Herzklopfen behindert. Fühlt sich in den Nerven ungeheuer angegriffen und sehr matt. Auf Befragen sagt sie, sie zittere in den Händen, schwitze mehr wie früher, müsse auch öfter

urinieren. Der Appetit sei außergewöhnlich gut. Herzschlag kräftig anstoßend, sehr schnell. Erster und zweiter Ton etwas stark, sehr rein klingend. Puls über 120. Der Kropf war bis auf die obengenannte harte Geschwulst rings herum ganz geschwunden. Nach  $\frac{1}{4}$  Jahr bedeutend abgemagert. Puls wenigstens 120, normal groß. Am 9. März plötzlich eine beunruhigende Gesichtsschwäche, als erschiene alles im Halblicht, Pupillen sehr weit, reagieren wenig auf Licht. Nach einigen Tagen verschwanden die Augenbeschwerden. Januar 1847 war allmählich vollkommene Gesundheit eingetreten.

III. 50jähriger Mann mit Erscheinungen chronischer Lungentuberkulose. Seit einigen Jahren umgab den Hals ein großer Kropf, uneben und lappig, gleich zwei zu seiten der Luftröhre liegenden Fäusten, größtenteils weich mit einer halb hühnereigroßen knorplichen Cyste in der Tiefe auf einer Seite. Puls normal.

25. Mai. Salbe wie im II. Fall in der Annahme, daß Druck des Kropfes Atembeschwerden, Husten und Rauigkeit der Stimme vermehre. Nach 3 Wochen merkwürdig verfallen, auffallend abgemagert, Zittern, fühlt sich sehr angegriffen, kann aber den Weg von  $1\frac{1}{2}$  Stunden zum Arzt zu Fuß zurücklegen. Puls 130. Starkes Herzklopfen, Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit. Appetit normal. Glaubt, mehr Urin zu lassen. Durst etwas vermehrt. Anscheinend kein Fieber. Kropf bis auf einen kleinen, harten Rest geschwunden. Starb im September an ausgebildeter Lungenschwindsucht.

Die Erfahrungen der Neuzeit über innere Sekretion und im besondern über die Schilddrüse<sup>1)</sup> rechtfertigen wohl die Überschrift, welche Röser seiner Abhandlung gab: „Über die sogenannte Jodkrankheit, richtiger Krankheit der vertriebenen Kröpfe.“

1) Pineles, Über die Empfindlichkeit des Kropfes gegen Jod. Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 10.

Ortner, Jahreskurse für ärztl. Fortbild. 1911, Februarheft S. 39 u. 40.

Oswald, Zur Theorie der Schilddrüsenfunktion und der thyreogenen Erkrankungen. Berliner klin. Wochenschr. 1915, S. 430. — Die Gefahren der Jodbehandlung. Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte 1915, Nr. 21. — Zur Theorie des Basedow. Münchener med. Wochenschr. 1915, Nr. 27. — Über die Gefahren der Jodmedikation. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1915, Bd. 117, Heft 6.



## Besprechungen.

### 1.

G. Hauffe, Physiologische Grundlagen der Hydrotherapie. Fischer's med. Buchhandlung, H. Kornfeld. 1924. Berlin.

„Die Wirkung langsam gesteigerter heißer Teilwasserbäder auf den Blutumlauf und ihre Anwendung bei Herz- und Gefäßkranken“ — so lautet der enger gefaßte Titel der vorliegenden Monographie. Wer Hauffe und seine Arbeiten kennt, der weiß, daß er ursprünglich angeregt durch seinen Lehrer Schweninger, sich seit vielen Jahren mit diesen theoretisch und praktisch gleich wichtigen und interessanten Fragen beschäftigt. Leider haben Hauffe's Studien nur in einem verhältnismäßig kleinen Kreis von Ärzten die Beachtung gefunden, die sie verdienen; noch kleiner ist die Zahl derer, die seine Teilbäder praktisch versucht hat.

Als das Wichtigste der Hauffe'schen hydrotherapeutischen Untersuchungen, die uns vertieft und erweitert hier aufs Neue vorliegen, erscheint mir die Feststellung, daß sich die langsam erwärmten Bäder in ihrer Wirkung wesentlich verschieden verhalten gegenüber den von vornherein heißen Prozeduren. Denn, „der langsam anwachsende Reiz jeder Art erweitert allmählich das periphere Gefäßsystem. Der schroffe Reiz aber, und zwar gleichgültig, ob kalt oder heiß, verengt es“. Wenigstens zunächst!

„Die bei Reizen verschiedener Art auftretende Hautröte ist nur eine kapillare Erscheinung und sagt über die Einstellung der darunter liegenden größeren Gefäßbahnen, auf die es allein ankommt, nichts aus.“ Im Dampf- und Heißluftbad wird die Haut zwar rot, aber die Plethysmogrammkurve fällt wie beim Kaltreiz. Bei längerer Dauer dieser ursprünglich plötzlichen Hitzeeinwirkung steigt wohl die Plethysmogrammkurve wieder, aber sie erreicht nie die Höhe, die sie gewinnt bei allmählich gesteigerter Wärmeeinwirkung. Das ist sicherlich für die theoretische Betrachtung und für die praktische Anwendung der Bäder von höchster Bedeutung. Denn einmal vermeiden wir mit dem allmählich erwärmten, heißen Bade die Schokwirkung und zweitens schaffen wir eine weit bessere Blutdurchströmung der Peripherie, was auf die gesamte Blutstromgeschwindigkeit und das Schlagvolumen des Herzens nicht ohne Einfluß bleibt.

Das langsam erwärmte heiße Bad wirkt somit ganz besonders

„kreislauffördernd“, es regt daneben die Schweißsekretion an und ruft eine Wasser- und Salzverschiebung im Körper, eine Stoffwechselbewegung, eine Tätigkeitsänderung in zahlreichen Zellgruppen hervor.

Durch die Vermeidung des schroffen Hitzereizes und durch die ausschließliche Anwendung von Teilbädern wird der zu wählende Reiz in weiten Grenzen dosierbar. Die vorschriftsmäßig gebrauchten, langsam erwärmten Teilwasserbäder verdienen deshalb gerade bei vielen Zirkulationsstörungen, bei denen heiße Vollbäder meist ungünstig wirken und deshalb kontraindiziert sind, eine viel breitere Anwendung. „Sie ermöglichen eine Leistungssteigerung“ des Herzens und des Kreislaufs „durch Herabsetzung der „peripheren“ Widerstände“.

Die Technik dieser Bäder wird — wenn auch nicht ausführlich — von Hauffe angegeben; sie ist bereits früher (Wiener Klinik 4 u. 5, 1906) publiziert worden. Die Methode der langsam erwärmten und an den einzelnen Gliedern abwechselnd angewandten Teilwasserbäder stammt von Schweninger. Man wendet Kopf-, Arm-, Fuß-, Sitz- oder Halbbäder an, beginnt jedesmal mit einer Temperatur von 37° C und läßt durch Zugießen von heißem Wasser die Temperatur ganz langsam auf 40°, 43° und noch höher ansteigen. Zunächst nimmt man die Angriffsfläche des Bades möglichst klein, später wählt man stärkere Reize. Die Badedauer richtet sich nach dem Eintritt der Schweißsekretion und dem Verhalten des Pulses. Nach dem Bade findet eine Packung des Kranken statt, die Schweißsekretion hört langsam auf und die Erregung klingt ab.

Die Technik muß genau beobachtet werden, sie ist aber leicht zu lernen und zu handhaben. Die Teilbäder sind in jedem, auch dem ärmsten Haushalt bequem durchzuführen. (Schwenkenbecher, Marburg)

## 2.

H. v. Hoesslin und Franz Müller, Theoretische und klinische Pharmakologie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 2., erweiterte Aufl. Verlag Georg Thieme, Leipzig 1924.

Das kurzgefaßte Franz Müller'sche Lehrbuch der Pharmakologie soll nach Titel und Vorwort besonders der Problemstellung, der Wechselwirkung zwischen Theorie und Praxis, dienen. Das Hinzutreten v. Hoesslin's zu der 2. Aufl. gilt dem weiteren Ausbau der klinischen Fragen.

Zweifellos ist die Tendenz einer engeren Verbindung zwischen experimenteller Pharmakologie und Klinik zu begrüßen. Sie ist natürlich — auch als Lehrbuch — nicht neu. Eine vorzügliche Verwirklichung ist die seit Jahren gut eingeführte Poulsson'sche Pharmakologie.

Prinzipielle Erörterungen zum wissenschaftlichen Ausgleich von Experiment und ärztlicher Erfahrung bietet z. B. mit ausgewählten Kapiteln und in sehr fruchtbarer Darstellung Starkenstein (in Schwalbe's Irrtümern der Diagnostik und Therapie).

Das Müller'sche Buch ist in seiner gegenwärtigen Fassung mehr ein sehr handlicher, größte Stoffgebiete geschickt zusammendrängender, auch die Chemotherapie erwünschterweise als „Teil der Pharmakologie“

mit einbeziehender Grundriß für die Praxis. Die Problemstellung tritt zurück.

Die Formulierungen sind kurz, oft zu kurz und zu allgemein gehalten. Als ein Beispiel sei die Angabe über Chenopodiumöl erwähnt: „oft bei Ascariden gut wirksam“. Bei einem Mittel mit 23 bekannt gewordenen Todesfällen ist diese Kürze nicht ungefährlich. Viele kleine praktische Hinweise (z. B. „besser — als Pergenol — sind Ortizonkugeln zur Mundpflege“) gehören besser in eine Arzneiverordnungslehre oder in ein Rezeptaschenbuch.

Der Entwurf, die Aufgabe ist schön gewählt. Weitere Auflagen werden die Ausführung sicher noch wirksamer gestalten.

(Stroomann, Kurhaus Bühlerhöhe.)

### 3.

A. v. Domarus, Grundriß der inneren Medizin. Mit 58 Abb. 640 Seiten. Jul. Springer. Berlin 1923. Geb. 12,50 M.

Das Buch soll nach dem Vorwort des Verf. eine Art Leitfaden sein, der zum Studium der ausführlichen Lehrbücher vorbereitet. Daß solche Leitfaden und Grundrisse dem Studenten unentbehrlich scheinen, daß sie von den meisten Klinikern ständig benutzt werden, lehrt die tägliche Erfahrung. Diese anscheinende *dura necessitas* vorausgesetzt, muß man die Herausgabe des v. Domarus'schen Buches als ein ausgesprochenes Verdienst bezeichnen. Denn es wird geeignet sein, schlechte und allzu knappe Kompendien und Eselsbrücken bei den Studenten zu verdrängen. So hoffe ich wenigstens. Seine Einteilung ist die alte, übliche des Lehrbuchs der inneren Medizin. Aller unnötiger Ballast ist über Bord geworfen. Den Grundlagen in physiologischer, anatomischer, insbesondere pathophysiologischer Hinsicht ist aber überall — mit Ausnahme der etwas stiefmütterlich wegkommenden Nervenkrankheiten — der gebührende Raum gegeben. Man lese nur die Einleitungen in die Krankheiten des Kreislaufs, des Stoffwechsels, des Bluts und der Nieren — die auch alles notwendige über funktionelle und andere Diagnostik enthalten — und wird darüber staunen, auf wie wenig Seiten es v. Domarus gelungen ist, schwierige, zum Teil auch strittige Dinge so kurz, klar und dabei der neuesten Forschung gerecht werdend, zu behandeln. Ein Kompendium der inneren Medizin, in dem auch der Erfahrenere keine „Fehler“ und keine groben Unterlassungssünden findet, ist wirklich ein Wunder und etwas absolut Neues. Es kann und wird dem Studenten rückhaltlos empfohlen werden, zumal seine Ausstattung (Papier, Druck, Abbildungen) ganz vorzüglich und das Register sorgfältig ist.

(H. Curschmann, Rostock.)

### 4.

Walter Marle, Einführung in die klinische Medizin. I. Bd. mit 379 Abbild. im Text. 311 Seiten. Urban u. Schwarzenberg 1924. Preis geh. 5,40 M., geb. 6,60 M.

Der Autor versucht in diesem Bande, dem Studierenden eine „synthetische Terminologie“ zu geben, d. i. ihn vor Beginn seiner klinischen Studien in die wichtigsten und grundlegenden Tatsachen und Begriffe, soweit sie einer Erklärung bedürfen, einzuführen. Er bespricht in diesem Sinne kurz die allgemeine Pathologie in ihren klinischen und anatomischen Aufgaben und Tatsachen, sodann die klinische Mikrobiologie und Immunitätslehre. Bei der Behandlung der letzteren und ihrer für den Anfänger stets verwirrenden Begriffsbildung und Spezialnomenklatur fällt die klare, stoffbeherrschende und -sichtende Darstellung des Verf. besonders angenehm auf. Auch die allgemeine Untersuchungsmethodik und Diagnostik kann trotz aller Kürze gefallen; natürlich geht es nicht ohne einige Vereinfachungen schwieriger Dinge ab, wenn man als Autor gezwungen ist, das Elektrokardiogramm in  $\frac{2}{4}$  und die „allgemeine Röntgenuntersuchung“ in 3 Seiten abzuhandeln. Kurz und sehr verständig sind die Auseinandersetzungen über die wichtigsten Begriffe und Grundlagen der Therapie, der Diätbehandlung, der Pharmakotherapie und der physikalischen Behandlungsarten, einschließlich Punktionen, Infusionen, Katheterismus u. dgl. Ob nicht das allzu magere Kapitelchen über Psychotherapie an dieser Stelle besser fortbliebe?

Ich glaube, daß das Buch, wenn es vom „klinischen Fuchs“ tatsächlich nur als Einführung in die klinische Lehrzeit, nicht aber als „Lehrbuchersatz“ verwendet wird, gutes stiften kann: vor allem durch die Aufklärung über Grundbegriffe, die für so viele nur gern gebrauchte, aber nie recht verstandene Worte sind und leider auch bleiben. Ich meine sogar, daß das Marle'sche Buch auch dem nach Weiterbildung und Erklärung vieler Unverständlichkeiten verlangenden Praktiker vorzügliche Dienste leisten wird und möchte es ihm mindestens so sehr empfehlen, als dem jungen Studenten. Ein Register wird hoffentlich im II. Bande folgen. Ich glaube im Sinne des Autors zu sprechen, wenn ich mit dem Wunsche schließe, bei einer künftigen Neuauflage die Abbildungen einer gründlichen Sichtung zu unterziehen. Es sind gar zu alte Ladenhüter darunter, die weder instruktiv wirken, noch das Auge erfreuen.

(H. Curschmann, Rostock.)

##### 5.

Prof. L. W. Weber, Neurosen, Prof. O. Naegeli, Unfallneurosen. II. Aufl. in „Diagnostische und therapeutische Irrtümer und deren Verhütung in der inneren Medizin.“ Herausgeg. von J. Schwalbe. 79 S. Georg Tieme. Leipzig 1923. Geh. Gr. 2. 1,65 M.

In dieser dem Praktiker sehr nützlichen Sammlung hat Weber die „Neurosen“ (leider in ihrer alten nosologischen Begrenzung) bearbeitet. Bei aller Kürze des Raums hat er die Epilepsie nach der von Schwalbe gewünschten Richtung trefflich bearbeitet. Die „lokalisierten Muskelkrämpfe“ und verwandte Störungen hätten aber einer etwas breiteren diagnostischen Darstellung bedurft, als sie in  $2\frac{1}{2}$  Seiten zu geben ist, und gleiches gilt von den striären Bewegungsstörungen (Chorca, Arthe-

lose, Parkinson u. a.), die sich (angesichts ihrer aktuellen Bedeutung) heute nicht in 5 Seiten abhandeln lassen. Auch den vasomotorischen und anderen Organneurosen (von den letzteren wird auffallenderweise nur die Enuresis besprochen) wäre im Interesse der Diagnose und Therapie etwas mehr Breite besser bekommen. Inhaltlich sind die Abschnitte aber durchweg gut; besonders gut der kritische und verständige Abschnitt über die Behandlung der Neurosen und die Psychotherapie, in dem W. erfreulicherweise vor den Verstiegenheiten der psychoanalytischen Therapeuten energisch warnt.

In den Unfallsneurosen gibt O. Naegeli aufs neue eine kurze, aber sehr markante Darstellung seiner bekannten Anschauungen. So sehr er in beschränktem Umfang die Schreckneurosen und akuten Hysteriephasen als Krankheiten anerkennt, so scharf hebt er mit Recht bei den „eigentlichen Unfallsneurosen“ hervor, wie weitgehend sie von der Begehrungssucht des „Patienten“, der mangelhaften Kenntnis der Ärzte und der unzutraglichen Gesetzgebung künstlich erzeugt worden sind. N. warnt unter Anführung treffender Beispiele vor der Überschätzung der „nervösen Stigmata“ und der „geringfügigen Beschwerden“; nicht weniger auch vor dem Unfug, organische Leiden als Neurosen fehlzudagnostizieren. In der einmaligen Kapitelsabfindung sieht er mit vollem Recht die wirksamste Erledigung dieser artefiziellen Neurosen.

(H. Curschmann, Rostock.)

---

6.

G. Sternberg, Der heutige Stand der Lehre von den Geschwülsten, im besonderen des Carcinoms. Abh. aus dem Gesamtgebiet der Medizin. 98 S. Jul. Springer. Wien 1924. Preis 2,75 M.

Der Verf. gibt eine übersichtliche, die Hauptfragen berührende, knappe und klare Darstellung des gegenwärtigen Standes der Geschwulstlehre. Der Begriff der echten Geschwulst, ihre Abgrenzung gegen geschwulstartige Bildungen, die Atypie der Geschwulstzelle, ihr chemisches, ihr funktionelles Verhalten, die Freund-Kaminer'sche Krebsreaktion, die Malignität werden kurz besprochen. Es folgen Kapitel über Einteilung, Benennung, über primäre und sekundäre Multiplizität, und eine Aufzählung der wichtigsten Theorien. Einen größeren Raum nimmt die moderne experimentelle Krebsforschung ein, und hier (z. B. beim Teerkrebs) finden sich auch kritische Bemerkungen des Verf. Die Probleme der Disposition, der vererbaren Anlage und einige besondere Geschwulstfragen (maligne Entartung gutartiger Geschwülste, Beziehung zu Trauma, zu Tuberkulose, Beziehungen zwischen Magenulcus und Magenkrebs, zwischen Gallensteinen und Gallenblasenkrebs, Bemerkungen über Spontanheilung, statistische Angaben und diagnostische Hinweise) machen den Schluß. Ein ansehnliches Literaturverzeichnis erhöht den Wert der im wesentlichen referierenden Zusammenstellung.

(Borst, München.)

## 7.

Tigerstedt, Die Physiologie des Kreislaufes. Bd. 4. 4<sup>o</sup>.  
2. stark verm. u. verb. Aufl. Mit 43 Abb. im Text. VIII,  
392 S. W. de Gruyter & Co. Berlin 1923. Gm. 25.

Der 4. Band bringt im 6. Buch die Besprechung des kleinen Kreislaufes und der respiratorischen Druckschwankungen im großen Kreislauf. Dabei ist in § 150 besonders auf die den Kliniker angehenden Beziehungen zwischen der Dynamik des kleinen und großen Kreislaufes eingegangen. In § 153 sind die respiratorischen Druckschwankungen beim Menschen noch besonders dargestellt. Die Dauer eines Kreislaufes ist im 37. Kapitel erörtert. Der Verf. steht den für den Menschen ermittelten Werten noch mißtrauisch gegenüber. Das 7. Buch befaßt sich mit der Einwirkung der inneren Sekrete und der Organextrakte auf den Blutstrom, hat also wieder ganz besondere Bedeutung für die Klinik. Auch diese Darstellung zeigt, wie verwickelt und zum Teil noch ganz widersprechend die Verhältnisse liegen und wie vorsichtig daher der Kliniker in der Deutung einschlägiger Fragen sein muß. Buch 8 bringt eine ausführliche Darstellung der Innervation der Gefäße, in dem Kapitel über die Gefäßreflexe eine besondere Erörterung des N. depressor, die recht beachtenswert ist. Im nächsten Kapitel finden wir die Zentren der Gefäßnerven zusammenfassend behandelt. Das letzte, 9. Buch befaßt sich mit der Blutverteilung im Körper, geht also wieder die Klinik besonders an und nimmt auf ihre Fragestellungen weitgehend bezug. Nach den vorliegenden Ergebnissen, unter denen die allerneuesten allerdings noch fehlen, läßt T. die Blutmenge des Menschen „mit einiger Wahrscheinlichkeit“ zu 6—7%, also für 70 kg zu 4200—4900 ccm gelten.

Den Beschluß des Bandes bildet ein sehr ausführliches Autoren- und ein etwas weniger vollkommenes Sachregister. Der Band enthält auch, als zuletzt abgeschlossener, ein kurzes Vorwort, in dem der Verf. sein Werk bescheiden als einen Torso bezeichnet, weil ihm „die Erfahrungen über Herz- und Gefäßerkrankungen wie die normale und pathologische Anatomie der Zirkulationsorgane in allen Einzelheiten“ nicht genügend berücksichtigt erscheinen. Daß diese Selbstkritik nur zum Teil berechtigt ist, wurde in der vorliegenden Besprechung genügend zum Ausdruck gebracht. Alles kann schließlich auch ein Tigerstedt nicht lesen und verarbeiten. Es steckt aber des gerade für den Kliniker Wissenswerten genug in dem Riesenwerk, für das man dem Verf. nicht dankbar genug sein kann.

(Dietlen.)

## 8.

Fritz Partsch, Das diagnostische Pneumoperitoneum in der Chirurgie. 60 S. Mit 10 Textfiguren und 84 Abb. auf 22 Tafeln. Lucas Gräfe & Sillem. Hamburg 1924. 16 Gm.

Unter vollständiger Berücksichtigung der deutschen Literatur gibt der Autor gestützt auf eine große Anzahl eigener Untersuchungen ein Bild der Technik und der diagnostischen Leistung des Pneumoperitoneum

in der Chirurgie. Das Buch ist von Interesse auch für den inneren Arzt. Sehr beizupflichten ist dem Bestreben des Verf., die oft für den Patienten unangenehme Folgen zeigende Untersuchung im Stehen und Sitzen durch ausgedehnte Verwendung des Trochoskopes zu ersetzen. Auch die Kombination des Verfahrens mit Kontrastfüllung des Magendarmkanals und des Nierenbeckens unter Anwendung von Gasen und schattengebenden Substanzen wird mit wertvollen technischen Einzelheiten ausführlich erörtert. Die eigenen Beobachtungen sind sehr kritisch ohne eine Überschätzung der Leistungsfähigkeit der Methode mitgeteilt. Besonders bemerkenswert erscheinen die Erfahrungen der Rostocker chirurgischen Klinik in der Diagnose des Leberechinokokkus. Die technisch durchweg guten Röntgenaufnahmen sind klar wiedergegeben und durch übersichtliche Skizzen erläutert. Von allgemein ärztlichen Gesichtspunkten aus schiene eine schärfere Präzisierung der Indikationsstellung ausgehend von verschiedenen differentialdiagnostischen Situationen, die sich nach Abschluß der üblichen klinischen Untersuchung und Beobachtung ergeben, vielleicht in einem eigenen Kapitel geboten. Die nach einzelnen Organen disponierten diagnostischen Ausführungen erschweren demjenigen, der ohne größere eigene Erfahrungen sich über die zu empfehlende Anwendung des Pneumoperitoneum orientieren will, den Überblick. Handelt es sich doch um ein diagnostisches Verfahren, das nur als Schlußstein der klinischen Beobachtung nach Anwendung der vielfachen uns sonst zu Gebote stehenden Untersuchungsmethoden der Abdominalorgane empfohlen werden kann. (Mobitz, München.)

## 10.

W. Sternberg, Technik und Methodik der Sternberg'schen Gastroskopie und gastroskopischen Therapie mit dem Kysto-Gastroskopischen Instrumentarium nach Sternberg. — Gastroskopisches Praktikum mit besonderer Berücksichtigung der Gastroskopischen Technik für Ärzte und Studierende. XII + 68 S. F. C. W. Vogel. Leipzig 1924.

Sternberg faßt in diesem Buch seine in 38 Arbeiten über Ösophagoskopie und Gastroskopie niedergelegten Ansichten zusammen. Der einzig diskutabile Vorschlag, der darin enthalten ist, ist der der Knieellenbogenlage für die Gastroskopie. Im übrigen enthält es soviel unvereinbare Widersprüche, unbewiesene Behauptungen, gefährliche Vorschläge und lange, überhaupt unverständliche Strecken, daß es sich jeder Kritik entzieht. (R. Schindler, München.)

## 11.

M. Guggenheim, Die biogenen Amine. 474 S., 2. Aufl. Julius Springer. Berlin 1924. Preis 20 Gm.

In sorgfältiger Umarbeitung liegt das wertvolle Buch wieder vor.

Die 3 Jahre seit seinem Ersterscheinen haben die biogenen Amine in der wissenschaftlichen Medizin stark ins Zentrum gerückt; man denke nur an die Rolle, die wir heute den Guanidinverbindungen zuschreiben, an die des Cholins, Histamins, Tyroxins und so viele anderen. Ohne Zweifel erfüllte das Guggenheimer'sche Buch hierbei eine Aufgabe, die nicht zu unterschätzen ist. Wenn es jetzt teilweise eine tiefergreifende Umgestaltung und Neubearbeitung erfahren hat, so wurde damit das gewaltig anschwellende Material noch einheitlicher und übersichtlicher gruppiert, und der erste so wirksame Versuch einer allseitigen, d. h. ausführlichen chemischen, theoretischen und methodischen, biochemischen und pharmakologischen Darstellung noch weiter durchgeführt. Besonders hervorzuheben sind in dieser Beziehung die ausgezeichneten gedrängten Übersichten, die unter dem Titel: „Eigenschaften und Salze, Nachweis und Bestimmung“ jetzt jeder einzelnen Gruppe beigegeben sind, sowie das alphabetische allgemeine Literaturregister, das an die Stelle von — nach einzelnen Kapiteln getrennten — Literaturhinweisen getreten ist.

Als ganz neues Kapitel begrüßen wir das über „Biogene Amine unbekannter Konstitution (Hypophysen- und Schilddrüsenprinzip)“, das die vorwärtseilende Energie des Verf. auf seinem Spezialgebiet sowie seine ausgeprägte medizinische Einstellung am originellsten und stärksten zeigt.

Die nüchtern und objektiv gehaltene, aber durch die Tatsachen stark wirkende Darstellung vermag es, daß wir mit Spannung der kommenden Zeit entgegensehen und uns heute schon fragen, was diese „Annalen“ eines unserer medizinisch wichtigsten chemischen Gebiete in einer 3. Auflage zu verzeichnen haben werden. (W. H. Veil, München.)

## 12.

Abderhalden, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, 2. Aufl. Abt. IV; Angewandte physikalische und chemische Methoden, Teil 3, Heft 3. Berlin und Wien 1923.

Johann Feigl (†) und W. Weise, Hamburg, Nachweis und Bestimmung der anorganischen Stoffe von Blut und Serum. — E. Letsche, Darmstadt, Aufarbeitung des Blutes zur Gewinnung und Bestimmung seiner organischen Einzelbestandteile. — W. Weise, Hamburg, Kolorimetrische Bestimmung von Phosphorsäure und Magnesium.

Das vorliegende Heft enthält eine der für die klinische Medizin bedeutsamsten Abhandlungen des Gesamtwerks; es stellt, wie es bei der methodischen Höhe seiner Verfasser nicht Wunder nehmen wird, zunächst eine bis 1920 vollständige und kritische Zusammenstellung der analytischen Methoden dar; zur Besprechung kommen die Bestimmungsmethoden für Alkalimetalle (K u. Na), 2. für Erdalkalimetalle (Ca u. Mg) sowie



Aluminium, 3. für Eisen, Mangan, Zink, Kupfer, 4. für die Halogene, 5. für Schwefelsäure, 6. für Phosphorsäure, 7. für Kohlensäure und 8. für Kieselsäure. Entsprechend der Anlage des Gesamtwerkes wird in diesem Abschnitt kein Gesamtaschenanalysengang beschrieben, sondern es werden verschiedene Methoden für die einzelnen Elemente bzw. Fraktionen angegeben. Den praktischen Zwecken und Erfordernissen von Reihenuntersuchungen angepaßten Mikro- und Schnellmethoden sind stets altbewährte, sichergestellte Verfahren vorangestellt. Eine knappe und reichliche Kenntnis vermittelnde Einleitung zeigt den Wandel der Zeiten auch hinsichtlich der methodischen Ansprüche, die das Interesse für die Verhältnisse des Blutes und die klinischen Notwendigkeiten erheben. Sie führt auch aus, wie es kommt, daß wir uns heute in dieser Beziehung noch nicht in dem Stadium der Zuverlässigkeit befinden, wie es der Fall war, als Bunge und Abderhalden auf Grund der Veraschungsmethode ihre umfassenden Analysen machten. Kritische Prüfungen müssen bei der Anwendung der neuen Methodik vorgenommen werden und entscheiden, ob sie der jeweiligen Fragestellung auch gerecht wird.

Anhangsweise wird von W. Weise die kolorimetrische Phosphorsäure- und Magnesiumbestimmung nach Bell und Doisy gebracht.

E. Letsche stellt die Aufarbeitung des Blutes und Bestimmung seiner organischen Einzelbestandteile in rein stofflicher Weise dar. Einer Beschreibung der Methoden von der Gewinnung von Plasma, Serum und Formelementen, schließen sich 2. an, die Methoden der Bestimmung des relativen Volums und Gewichtes von Formelementen, Plasma und Serum, 3. die Bestimmung des Trockenrückstands, des Ammoniaks und der Kohlensäure und 4. die Untersuchung von Plasma und Serum auf ihre Einzelbestandteile, also auf Eiweißstoffe (Globulin, Albumin, Fibrinogen, Fibrinoglobulin, Fibrin und Nucleoprotein), dann auf Fette und Lipide, auf Kohlehydrate, Extraktivstoffe (Rest-N, Harnstoff, Carbaminsäure, Harnsäure, Hypoxanthin, Aminosäuren, Proteinsäuren, Milchsäure, Äthylalkohol, Glycerin, Aceton, Acetessigsäure und Oxybuttersäure, Indoxyl, Indol und Skatol), 5. folgt die Bestimmung einzelner Bestandteile der Formelemente, und endlich die Untersuchung von Lymphe und Cerebrospinalflüssigkeit.

Wenn auch die Abhandlung E. Letsche's nicht in gleicher Weise wie die J. Feigl's und seines Mitarbeiters auf die klinischen Bedürfnisse bezug nimmt, sondern ihren Ursprung aus dem ausschließlichen Gedankenkreis des Laboratoriums verrät, so ist sie doch umfassend und auch für den medizinischen Forscher wertvoll. (W. H. Veil, München.)

## 13.

Hans Eppinger, zusammen mit L. v. Papp und H. Schwarz,  
Über das Asthma cardiale, Versuch zu einer peripheren Kreislaufpathologie. J. Springer. Berlin 1924.  
9,60 Gm.

Hans Eppinger hat mit seinen Mitarbeitern eine der sicher

vordringlichsten Fragen der Kreislaufpathologie in Angriff genommen, das Studium des Verhaltens der Gefäße des Körperkreislaufs bei Krankheitserscheinungen, bei denen bisher überwiegend die veränderte Tätigkeit des Herzens verantwortlich gemacht wurde. Wie jede Arbeit von Eppinger, bringt auch die vorliegende Studie neue und anregende Gedanken. Es ist mir nicht zweifelhaft, daß wir auf dem bearbeiteten Gebiete noch viel lernen werden.

Eppinger vertritt die Anschauung, daß das cardiale Asthma durch eine primäre periphere Beschleunigung des Körperkreislaufs, durch ein so entstehendes Heranströmen übergroßer Blutmengen zum Herzen und durch ein sekundäres Versagen der Herztätigkeit, besonders der linken Kammer ausgelöst wird. Er hat diese Anschauung mannigfach zu stützen versucht.

So anerkennenswert und anregend der Versuch ist, so kann ich doch nicht finden, daß er geglückt ist. Nach meiner Auffassung entsteht ein Großteil der von Eppinger studierten Asthmazustände gar nicht cardial, sondern entsprechend der wohl bestrittenen, aber nach meiner Anschauung zu recht bestehenden Darlegung von H. Straub cerebral. Es sind das die auch klinisch vom echten cardialen Asthma scharf gesonderten dyspnoischen Anfälle der Hypertoniker. Es scheint mir unzweckmäßig, sie mit dem vor allem bei Coronarsklerose auftretenden, nach meiner Anschauung echt kardialen Asthma zusammen zu behandeln.

Ferner scheint mir die ausschließliche periphere Entstehung der Beschleunigung des Körperkreislaufs nicht erwiesen. Ausgiebigere Atmung könnte sie doch in derselben Weise herbeiführen. Die mit der günstigen Wirkung des Morphiums nach Eppinger verknüpfte Verlangsamung des Körperkreislaufs, seine Beschleunigung nach Kokain könnten doch auch mit den Einwirkungen dieser Mittel auf die Atmung zusammenhängen.

Die Literatur setzt Eppinger offenbar bei seinen Lesern als bekannt voraus. Ihre Berücksichtigung würde aber für weniger sachkundige Leser zur Ermöglichung der notwendigen Kritik doch zweckmäßig gewesen sein. So ist es z. B. eine seit Gumprecht 1904 bekannte Tatsache, daß hypertonische Arterien, auch wenn sie stark sklerotisch sind, auf Wärme und Kälte gut reagieren, wie das auch bei den auf S. 72 geschilderten Patienten der Fall war. Der Satz auf S. 73 scheint mir korrekturbedürftig: Die Fähigkeit, sich kalorischen Änderungen anzupassen, ist offenbar eine viel zu vitale Funktion, als daß sie bei Zuständen, wie wir sie bei Hypertonien oder bei schweren Arteriosklerosen sehen, irgendwie deletär ausgeschaltet sein sollte. (Romberg, München.)

---

14.

E. Grafe, Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. J. F. Bergmann. München 1923.

Es ist sehr zu begrüßen, daß E. Grafe seine zunächst nur für die

Ergebnisse der Physiologie von Asher und Spiro bestimmte Darstellung als besonderes Buch mit Autoren- und Sachregister herausgegeben hat. Durch seine ausgedehnte eigene Arbeit beherrscht Grafe das Gebiet hervorragend. Das große Wissen vereinigt sich mit der Gabe einer klaren und anziehenden Darstellung und mit wägender Kritik. So ist ein ganz persönliches Buch mit reichem Inhalt und mit außerordentlich anregender Wirkung entstanden. Besonders sind diese Vorzüge von der Darstellung der pathologischen Physiologie zu rühmen.

Der Einfluß des Hungers, der Unterernährung, der Überernährung, starker Abweichung der Sauerstoffzufuhr, Änderungen des optimalen physikalisch-chemischen Milieus im Organismus werden behandelt. Es folgen die Besprechung primärer Abartung des Protoplasmas, Störungen innersekretorischer Regulationen und der nervösen Zentralorgane sowie seelischer Vorgänge. Den Schluß machen zwei besonders interessante Kapitel über die Dyspnoe und über Blutkrankheiten, ferner über Störungen der Nierenfunktion, des hepatolienalen Systems, bei malignen Tumoren, bei fieberlosen Infektionen und bei der afebrilen Lymphogranulomatose. Der Darstellung der pathologischen Verhältnisse geht eine auf etwa 100 Seiten zusammengedrängte Darstellung der physiologischen Grundlagen voraus.

(Romberg, München.)

---

15.

Memorias del Instituto de Reeducación Profesional de Invalidos del Trabajo. Nr. 1. 71 S. Madrid 1924.

Durch Beschluß des Cortes vom Jahre 1922 wurde beim Arbeitsministerium ein Sonderdienst für die Wiederertüchtigung der Arbeitsinvaliden eingerichtet. Die Tätigkeit des Instituts umfaßt Berufsberatung mit Hilfe psychotechnischer Methoden, Mechanotherapie, operative Behandlung, Versorgung mit Prothesen und Arbeitsbehelfen, Einübung bzw. Umlernen in Lehrwerkstätten, Büros und Landwirtschaft usw. Für diese Zwecke wurde ein in der Umgebung von Madrid gelegener Palast eingerichtet.

Die vorliegende erste Veröffentlichung des Instituts enthält Angaben über Vorgeschichte und wirtschaftliche Bedeutung, über Bau- und Einrichtung, über die bisherige Tätigkeit des Instituts in seinen einzelnen Abteilungen; sie behandelt schließlich die Probleme der Wiederertüchtigung und den sozialen Schutz der Entlassenen. Die Darstellungen sind durch 39 Abbildungen ergänzt.

(Koelsch, München.)

---

16.

Löwenstein, Otto, Experimentelle Hysterielehre. Mit 243 Abbildungen. Cohen. Bonn 1923.

Verf. sucht auf experimentellem Wege die hysterischen Erscheinungen zu analysieren; die Frage nach dem Krankheitswert stellt er dabei in den Vordergrund. Es ist unmöglich, dem ganzen Inhalt dieser ge-

haltvollen Untersuchungen in einem Referat gerecht zu werden. Es sei daher nur kurz hervorgehoben, was der Verf. im letzten Kapitel aus der Verwertung der Einzeltatsachen für Schlüsse über den Aufbau des hysterischen Symptoms zieht. In dem subjektiven Festhalten des Hysterikers an seinem Symptom haben wir den Ausdruck eines normal psychologischen Festhaltens an einem von außen gegebenen Interesse zu erblicken. Mit Rücksicht auf die Frage der Simulation wird betont, daß das hysterische Symptom weder notwendigerweise simuliert noch notwendigerweise krankhaft begründet sei. Es bleibt nur ein Drittes: das hysterische Symptom stellt eine normal psychologisch erklärbare Reaktion dar, die einem ganz bestimmten, aber innerhalb der Variationsbreite des Normalen liegenden Konstitutionstyp eigentümlich ist. In der Neigung zur Entwicklung sekundärer Reaktionen haben wir den körperlichen Ausdruck der Hysteriefähigkeit zu erblicken. Dieses Verhalten liegt in gewissen Befürchtungen begründet. Die Tendenz mit allem Unbekannten Befürchtungen zu verknüpfen, entspricht einer hypochondrischen Konstitution. Aus ihr entwickelt sich ein hypochondrisches Vorurteil, und in diesen Vorurteilen haben wir die häufigste Grundlage vor uns, auf der die hysterischen Symptome erwachsen. Es besteht keine Veranlassung, den hypochondrischen Vorstellungen eine besondere Stellung gegenüber anderen Vorurteilen einzuräumen oder sie etwa als pathologisch von diesen abzutrennen. Die Hysterie ist an sich keine Krankheit, sie ist lediglich der Ausdruck eines Charakters, einer besonderen Persönlichkeitsartung. Die hysterischen Symptome sind aufzufassen als Manifestationen (Reaktionen) dieser Persönlichkeit. Der Weg zu ihrer Beseitigung ergibt sich aus ihrer psychologischen Natur. Sie ist nicht ärztlich im eigentlichen Sinne des Wortes, sondern mehr Sache der Erziehung und Aufklärung, einer Aufklärung freilich, zu der in erster Linie Ärzte berufen sind.

(Bostroem, München.)

---

17.

Salmon, Thomas W., *Mind and Medicine*. New York 1924.  
 Ansprache, gehalten bei der Eröffnungssitzung des College of  
 Physicians und Surgeons. Columbia University 1923.

Verf. geht aus von der Tatsache, daß die wissenschaftliche Medizin die psychischen Faktoren der Krankheit überhaupt und die Bearbeitung der Geisteskrankheiten insbesondere bis jetzt vernachlässigt habe. Er zeigt, daß die zahlreichen Psychoneurosen des Krieges in der letzten Zeit Anlaß geben mußten, das Interesse der Praktiker für die Frage der Psychologie und Psychopathologie wieder anzuregen, schon aus dem einfachen Grunde, weil viele dieser Kranken sich an die Kurpfuscher wandten und dann auch, weil die sozialen Unzutraglichkeiten gebieterisch eine Stellungnahme der Ärzte erheischten. In sehr feinen Ausführungen legt der Verf. dar, daß die Interesselosigkeit psychischen Problemen gegenüber keineswegs immer bestanden habe, daß die alten Ärzte zum mindesten praktisch eine sehr richtige Einstellung zu manchen solchen

Fragen hatten. Er meint, daß entsprechend der Entwicklung der modernen wissenschaftlichen Medizin das Interesse vorwiegend dem Studium und der Betrachtung der einzelnen Organe in ihrer histologischen und pathologischen Beschaffenheit und auch ihrer Funktion gegolten habe, und daß dabei naturgemäß das Studium des ganzen Menschen und seiner Persönlichkeit vernachlässigt werden mußte. Es kam noch hinzu, daß man gerade bei den Geisteskrankheiten mit wenigen Ausnahmen eine anatomische Grundlage nicht kennt.

Nun aber sei gerade die Psychiatrie berufen, den zukünftigen Ärzten während ihrer Ausbildung darzulegen, daß man nicht nur kranke Organe, nicht nur Krankheiten, sondern auch den Menschen als Ganzes zu behandeln habe. „Der menschliche Verstand, der menschliche Wille und des Menschen Persönlichkeit wird ebenso wichtig für die Medizinstudierenden sein wie Typhus, Pocken und Cholera.“ Dabei solle man sich nicht mit Vorlesungen über Psychiatrie begnügen, sondern solle auch das normale psychologische Verhalten des Menschen in den Kreis der Betrachtung ziehen, nicht zum wenigsten sollen auch die damit zusammenhängenden Probleme sozialer und krimineller Art berührt werden.

(Bostroem, München.)

## 18.

Nils Silfverskiöld, Orthopädische Studie über Hemiplegia spastica infantilis. (Acta chirurgica scandinavia supplementum V 1924.)

Die vorliegende Studie stellt eine sehr ausführliche Monographie der H. s. i. dar. Neben einer erschöpfenden Bearbeitung der Literatur liegen eigene Beobachtungen an 91 Fällen der Arbeit zugrunde.

Von den 91 Fällen waren 29 angeboren, 62 erworben, meist innerhalb der drei ersten Lebensjahre. Hinsichtlich der Ätiologie ist besonders bemerkenswert, daß akute Infektionskrankheiten die häufigste Ursache waren. Hereditäre Lues lag nur in einem Fall vor.

Über das Verhältnis zwischen Spastizität und Parese werden interessante Erwägungen angestellt. Beide nehmen im allgemeinen nach der Peripherie zu. Ein Teil der Paresen ist durch die Überdehnung der Antagonisten in Kontrakturstellungen zu erklären und therapeutisch durch Entspannung und Übung gut beeinflussbar. Bezüglich der Prädispositionstypen der Kontrakturstellungen kommt der Verf. zu der Ansicht, daß sie nicht durch zentrale Dissoziation, sondern durch habituelle Ruhehaltungen entstehen.

Auf die mehrgelenkigen Muskeln wirkt die Spastizität im Sinne einer verhängnisvollen Verstärkung der passiven Insuffizienz. Durch operative Umwandlung mehrgelenkiger Muskeln in eingelenkige konnte Verf. erhebliche Besserungen erzielen. Dagegen wird Transplantation auf Antagonisten streng abgelehnt.

Von den zahlreichen von anderen Autoren empfohlenen Operations-

methoden wird außer den schon erwähnten nur die Sehnenverlängerung und die partielle Nervenresektion als zweckmäßig anerkannt.

Der Operation muß eine sehr sorgfältige und individualisierende Übungsbehandlung folgen, welche in der Regel nicht mehr als 4 Monate beansprucht.

Dann sind relativ günstige Resultate zu erzielen und lohnen die aufgewendete Arbeit und die Kosten, um so mehr, als bei der Mehrzahl der Patienten keine Intelligenzstörungen vorliegen. (v. Baeyer, Heidelberg.)

---

Aus dem klinischen Institut der 2. medizinischen Klinik München.  
(Vorstand: Prof. F. v. Müller.)

## Über das durch Darmbakterien gebildete Porphyrin und die Bedeutung der Porphyrinprobe für die Beurteilung der Darmfäulnis.

Von

Prof. Dr. Hugo Kämmerer.

(Unter Mitwirkung von Dr. Hans Götz, Dr. Josef Mühlbauer und Dr. Eugen Lederer.)

Gelegentlich der beiden letzten Kongresse für innere Medizin habe ich über ein bei der Darmfäulnis aus Blutfarbstoff entstehendes Porphyrin kurz berichtet. Im folgenden soll eine ausführlichere Darstellung unserer bisherigen Versuche und Ergebnisse erfolgen, deren Veröffentlichung sich aus äußeren Gründen verzögerte. Nachdem wir nachgewiesen hatten, daß nur ein bestimmter bakterieller Synergismus, in dem Obligatanaerobier die wesentlichsten Faktoren sind, Bilirubin in Urobilin zu reduzieren vermag, war der Gedanke einer besonderen chemischen Leistungskraft solcher Bakteriengemische naheliegend. Was uns bisher durch bakterielle Einwirkung nicht geglückt war,<sup>1)</sup> die Zersetzung des Blutfarbstoffmoleküls, des Hämatins, konnte vielleicht durch ein solches stark wirkendes Bakteriengemisch zustande gebracht werden.

Rührt man Stuhl zu einer dünnen Aufschwemmung, etwa 1 : 10, an und impft einige Ösen oder einige Tropfen in eine 5 %ige Blutnährbouillon, so läßt sich in der Regel am 4. oder 5. Tag Porphyrin<sup>2)</sup> einwandfrei spektroskopisch nachweisen. Es geht

1) Vgl. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 88. Bd., S. 247.

2) Die chemischen Eigenschaften dieses Porphyrins hat Prof. Hans Fischer eingehend untersucht. Man vgl. Hans Fischer und Karl Schneller, Zur Kenntnis der natürlichen Porphyriae III. Über exogene Porphyrinbildung und Ausscheidung. Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. phys. Chemie, 130. Bd., S. 302, 1923.

lange nicht bei allen Stühlen, aber bei einem großen Teil. Die nächste Frage, die zu lösen war, war die nach dem wirksamen Agens im Stuhl, ob es ein bestimmtes Bakterium ist und welches, ob die Fäulnis als solche Porphyrin abzuspalten vermag. Die angewandte Technik ist am Schluß der Arbeit genau dargestellt, worauf hier verwiesen sei. Zu bemerken ist nur, daß wir anfangs statt 0,3 ccm der Stuhlaufschwemmung in der Regel 4 Ösen in die Blutbouillon brachten und daß die angeführten Ergebnisse in der Mehrzahl mit dieser Technik entstanden sind.

Zwei auffallende Beobachtungen drängen sich nach Anstellung einer Anzahl von Proben dem Untersucher auf. Einmal daß porphyrinpositive Proben sehr rasch in Braun umschlagen, wobei der Farbstoff ausflockt. Je stärker die Porphyrinbildung, um so rascher die Braunfärbung. Aber diese Braunfärbung ist nicht identisch mit Porphyrinbildung, kommt auch ohne diese vor. Tritt sie nicht ein, bleibt die Probe rot, so sahen wir niemals Porphyrinbildung. Wahrscheinlich handelt es sich um Hämatin, das durch Zertrümmerung des Hämoglobinmoleküls frei wurde. Die zweite merkwürdige Beobachtung ist die, daß nach dem Ausschütteln der bebrüteten Blutbouillon mit Essigsäure-Äther der nach dem Absitzenlassen entstehende Niederschlag ungefärbt ist, wenn Porphyrin gebildet wurde, mehr oder weniger intensiv braun gefärbt, wenn Porphyrin in der Probe fehlt. Je brauner der Niederschlag, desto weniger gefärbt ist dann meist die klare Essigsäure-Ätherschicht. Der Niederschlag, in der Hauptsache wohl aus Bakterien bestehend, hat das Hämatin an sich gerissen; es scheint so zu sein, daß nicht zur Porphyrinbildung fähige Bakterien Gemische das Hämatin in eine in Essigsäure unlösliche Modifikation überführen bzw. den Farbstoff phagocytieren, während porphyrinbildende Gemische einen in Essigsäure völlig löslichen Farbstoff neben dem Porphyrin übrig lassen. Bei einiger Übung kann man schon aus dem Aussehen von Sediment und Ätherschicht mit einiger Sicherheit auf das Vorhandensein von Porphyrin schließen.

Überträgt man einige Ösen einer positiv gewordenen Blutbouillon auf eine sterile 5% neue Blutbouillon, so wird auch hier so gut wie stets reichlich Porphyrin gebildet. Meist sieht man nach einigen Weiterzüchtungen sogar Anreicherung entstehen. Zur Weiterzüchtung ist nicht etwa stets Blutbouillon notwendig. Man kann gewöhnliche Nährbouillon einschalten, auch in dieser entwickelt sich das wirksame Agens so, daß es nach einigen Tagen auf eine neue Blutbouillon übertragen und dort nachgewiesen werden kann.



## Tabelle.

## Fortzucht durch 13 Generationen.

(Die Zahl der +-Zeichen soll die Stärke der Porphyrinbildung zum Ausdruck bringen.)

1. Stahlaufschwemmung in Blutbouillon	29. IX.—27. XI.	schwach positiv (+)
2. Blutbouillon	29. XI.—4. XII.	+++
3. Blutbouillon	4. XII.—10. XII.	++
4. Blutbouillon	11. XII.—15. XII.	+++
5. Blutbouillon	15. XII.—20. XII.	+++
6. Blutbouillon	21. XII.—25. XII.	+++
7. Blutbouillon	25. XII.—31. XII.	++++
8. Bouillon ohne Blut	31. XII.—5. I.	—
9. Blutbouillon	6. I.—11. I.	++
10. Blutbouillon	12. I.—17. I.	++
11. Tarozzikultur ohne Blut	17. I.—21. I.	—
12. Blutbouillon	24. I.—26. I.	+++
13. Blutbouillon	26. I.—31. I.	++++

Manchmal gelingt die Übertragung nicht, besonders dann, wenn die Reaktion in der ersten Probe schon sehr schwach war.

Wird das Agens eine Zeitlang fortgezüchtet, so sieht man oft plötzlich spontanes Erlöschen aus noch unbekanntem Gründen (vgl. Klin. Wochenschr. Nr. 17, 1924).

Es seien hier unsere Untersuchungen eingeschaltet, die den Einfluß der H-Ionenkonzentration auf die Stärke der Porphyrinbildung betreffen.

Wir gingen aus von der Merck'schen Standardbouillon I, bei der wir mit Hilfe der Michaelis'schen Indikatorenmethode  $p_H = 7,6$  feststellten. Durch Hinzufügen von Sodalösung und Essigsäure zu den einzelnen Bouillongläsern stellten wir uns sodann Abstufungen der H-Ionenkonzentration nach oben und unten her. In der folgenden Tabelle, in der wir unsere Ergebnisse darstellen, ist die Stärke der Porphyrinreaktion ebenfalls durch die Anzahl der +-Zeichen abgestuft, negative Reaktion mit: — bezeichnet.

Nr.	Ursprüngliche $p_H$ -Zahl der Bouillon	Stärke der Porphyrinbildung nach 2 Tagen	$p_H$ -Zahl der Blutbouillon am 6. Tage	Stärke der Porphyrinbildung am 6. Tage
1.	4,0	—	5,6	—
2.	4,9	—	6,5	—
3.	5,5	—	7,1	+++
4.	6,2	schwach +	7,1	+++
5.	6,8	+++	7,0	++++
6.	7,6	+(?)	7,3	+++++
7.	7,8	+++	7,1	+++
8.	8,2	++	7,2	+++
9.	8,4	++	7,3	+++

Wir stellen also ganz ähnliche Verhältnisse wie bei der Urobilinbildung (vgl. Deutsch. Arch. f. klinische Med. 141. Bd., S. 343) fest. Nur bei alkalischer Reaktion kommt Porphyrinbildung zustande. Das Optimum befindet sich zwischen 6,8 und 7,8. Nach 6 Tagen ist zu bemerken, daß der Fäulnisprozeß in jedem Röhrchen dahin neigt, eine annähernd gleiche optimale Reaktion herzustellen, deshalb von 1—5 Zunahme, von 6—9 Rückgang der Alkalinität. Die stärksten Porphyrinreaktionen waren bei  $pH$  7,0 u. 7,3.

Aus der Möglichkeit der monatelangen Fortzucht ist der Schluß, daß es sich um Mikroorganismen handelt, der weitaus naheliegendste. Snapper<sup>1)</sup> nahm an, daß zur Porphyrinentstehung aus Blut im Darm Galle notwendig sei. Aus der Möglichkeit so vieler Züchtungspassagen geht schon hervor, daß dies nicht der Fall ist, wir werden später noch zeigen, daß Galle direkt hemmend wirkt. Snapper fand auch dann Porphyrin im Kot, wenn bei Magencarcinom reichlich Milchsäure im Magensaft vorhanden war; die Anreicherung der Milchsäurebazillenflora durch Yogurt usw. veranlaßte aber keine stärkere Porphyrinbildung, auch vermehrte Bildung von  $H_2S$  im Darm durch stomachale Schwefelgaben steigerte die Porphyrinmenge nicht. Snapper kommt zu dem Schluß: „Bei jedem Menschen wird, wenn die Galle in den Darm fließt, ein Teil des Blutfarbstoffs in Porphyrin umgesetzt. Werden regelmäßig 3—5 g Hämatogen eingenommen, so findet man bei jedem ein Porphyrinspektrum in den Fäces. Es gibt aber Individuen, bei denen dieser Abbau sehr stark ist, andere, bei denen er weniger stark hervortritt.“

Der erste Autor, der für den Befund von Porphyrin im Stuhl die Anwesenheit von Blutfarbstoff und seiner Derivate verantwortlich machte, war Stokvis,<sup>2)</sup> ohne aber den Entstehungsmodus zu erklären. Später hielt er seine Blutungstheorie zudem für einseitig, was auch Günther<sup>3)</sup> annimmt, der bei okkulten Darmblutungen und auch stärkeren Magenblutungen keine gesteigerte Porphyrinausscheidung in Kot oder Urin für gewöhnlich beobachtete und nach dessen Ansicht eine alleinige exogene Bildung schon durch den Nachweis im Meconium auszuschließen ist. Seine Meconiumuntersuchungen führten ihn unter anderem zu dem Resultat, daß das Wachstum von aeroben und anaeroben Bakterien auf die Porphyrinbildung keinen Einfluß habe. Nach diesen bisherigen

1) Arch. f. Verdauungskrrkh. 25, 1919.

2) Zeitschr. f. klin. Med. 1895.

3) Die Bedeutung der Hämatoporphyrine usw. J. F. Bergmann, 1922.

Ergebnissen war allerdings die Annahme, daß Mikroorganismen die Porphyrinbildung verursachen, nicht so ohne weiteres naheliegend. Aber gerade die Möglichkeit langer Passagezüchtungen sprach für die ausschlaggebende Rolle von Mikroben und der vorgezeichnete nächste Schritt war für uns die Untersuchung, wie die einzelnen Bakterienarten, insbesondere die der Fäces, sich verhalten. Hier hatte ich in einer früheren Untersuchung<sup>1)</sup> schon vorgearbeitet. Es handelte sich damals um die Aufklärung, ob die weißen Höfe um die Kolonien auf Blutagarplatten einen Abbau des Hämatinmoleküls bedeuten oder nicht. Das damalige Ergebnis war, daß keines der untersuchten Mikroorganismen das Hämatinmolekül in nachweisbarer Weise zu verändern vermag. Wir hatten damals allerdings nur Reinkulturen und nicht alle Arten untersucht, Bakteriengemische waren nicht in Betracht gezogen worden. Auch war bei unserer damaligen Methodik nicht auf die Entstehung kleinster Mengen von Porphyrin geachtet worden. Wir griffen daher die Frage neuerdings und zwar diesmal mit der angegebenen Porphyrinmethode auf, d. h. an Stelle der Fäces wurden einige Ösen einer Reinkultur der zur untersuchenden Bakterienart gebracht. Auf diese Weise wurden die wesentlichsten Bakteriengruppen untersucht, vor allem die der Fäces. Sehr viele wurden öfters untersucht, verschiedene Stämme verwendet. In der Hauptsache waren es folgende Arten: *B. subtilis*, *B. megatherium*, *B. mesentericus vulgaris*, *Proteus*, *B. pyocyaneus*, *B. coli*, *B. typhi*, *B. paratyphi*, coliarartige fettwachsende Bazillen, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus*. Auf Agarplatten gewachsene verschiedenartige Saprophyten usw.

Waren diese Reinkulturen niemals imstande Porphyrin zu bilden, so erhielten wir das gleiche negative Resultat auch von Mischungen. Z. B. waren in einem Versuch folgende Reinkulturen gemischt: *Proteus*, *Pyocyaneus*, *Megatherium*, *Staphyloc. aureus*, *Subtilis*, *Paratyphus*. Obschon die meisten dieser Arten auf der Agarplatte starke hämolytische Höfe bilden, war das Ergebnis: keine Porphyrinbildung. Vor allem ist wichtig feststellen, daß *B. coli*, das ja nicht nur Gärungs- sondern auch Fäulniserreger ist, kein Porphyrin zu bilden vermag. Einer der regelmäßigsten Darmbewohner ist eine *Subtilisart*, ein grampositives, am besten aerob wachsendes Bakterium, das auf der Agarplatte durch die dendritische Verzweigung seines Randes ge-

---

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 88. Bd., S. 247.

kennzeichnet ist. Wir haben dieses Bakterium in vielen Stämmen oft untersucht, es bildete niemals Porphyrin. Typische Fäulnisbakterien wie *Proteus* waren negativ. Als wir sahen, daß auch die Gemische aerob gezüchteter Arten negativ waren, mußte an anaerobe Sporenträger gedacht werden.

Folgender Versuch demonstrierte, daß nur sporentragende Bakterien für die Porphyrinbildung in Betracht kommen:

Wenn man eine Stuhlaufschwemmung, deren Porphyrinbildungsfähigkeit man geprüft hat, eine Stunde auf 70° erhitzt oder auch aufkocht, nach der Abkühlung einige Ösen auf Nährbouillon verimpft, so wachsen hier nur die sporentragenden Bakterien. Impft man diese Kultur nach 4—5 tägigen Wachstum auf eine 5% Blutbouillon, so wird nach der angegebenen Zeit in der Regel stark Porphyrin gebildet. Daraus können mehrere Schlußfolgerungen gezogen werden. Einmal sind alle Fermente des menschlichen Körpers, dann aber auch Spirochätenarten und schließlich die nicht sporentragenden Bakterien auszuschließen. Von den grampositiven aeroben Sporenträgern von der Art *Subtilis*, *Mesentericus vulgaris* bildete jedoch keiner der geprüften Stämme Porphyrin, so daß eigentlich nur Obligatanaerobier, bzw. Bakteriengemische mit solchen übrig bleiben.

Ich habe in mehreren Veröffentlichungen<sup>1)</sup> die Bedeutung der Bienstock'schen Fäulnisuntersuchungen für die Frage der Urobilin- und Porphyrinbildung auseinandergesetzt und brauche hier nicht näher darauf einzugehen. Ich möchte hier nur noch einmal anführen, daß es mir zweckmäßig erscheint, auf Grund der Bienstock'schen Ergebnisse<sup>2)</sup> von zwei Fäulnisgraden zu sprechen: Fäulnis ersten Grades mit Gestank und Indolbildung aber ohne Detrituszerfall von Fibrin und Fleischstückchen. Nach Bienstock durch viele aerobe oder fakultativ anaerobe Fäulniserreger, wie *Proteus*, *Subtilis*, *Coli*, usw. möglich. Fäulnis zweiten Grades mit Detrituszerfall von Fleisch- und Fibrinstückchen, nach Bienstock nur durch Wirksamkeit des *B. putrificus* möglich, der von aeroben, bzw. fakultativ anaeroben Bakterien dabei unterstützt wird.

Ich stellte mir nun zunächst die weitere Frage: Entsteht auch Porphyrin, wenn ein gewöhnliches Fleischfäulnisgemisch auf eine Blutbouillon verimpft wird? Unter einem gewöhnlichen Fleisch-

1) a) Kongreßverhandlungen der deutschen Gesellsch. f. inn. Med. 1923. —

b) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 141, S. 318. — c) Klin. Wochenschr. 2. Jahrg., Nr. 25.

2) Arch. f. Hyg. Bd. 36.

fäulnisgemisch verstehe ich eine Bakterienmischung, die durch einfaches Faulenlassen von Fleischstückchen in physiologischer Kochsalzlösung an der Luft ohne Zusatz von Stuhl oder Mistjauche entsteht. Das Wesentliche ist eben, daß dieser Zusatz fehlt. Bei solcher Fäulnis tritt nach Bienstock in der Regel kein Detrituszerfall ein, eben weil der *B. putrificus* nicht vorhanden ist. Stuhl oder Jauche enthalten aber den *B. putrificus* fast stets.

**Versuch:** Frisches Fleisch wird in kleine Stücke geschnitten, in ein Reagenzglas gebracht und mit physiologischer Kochsalzlösung überschüttet. Es wird in den Brutschrank (37°) gestellt und dort der spontanen Fäulnis überlassen. Nach dem Eintritt intensiven Fäulnisgestanks, etwa nach 8—10 Tagen, werden 3—4 Ösen der stark bakteriell getrübbten Flüssigkeit in 5% Blutbouillon verimpft. In mehreren derartigen Versuchen trat niemals Porphyrinbildung ein. So wurde der Verdacht immer dringender, daß bestimmte Obligatanaerobier die eigentlichen Porphyrinbildner sind. (Theoretisch wäre natürlich denkbar, daß bei zufälligem Vorhandensein von Obligatanaerobiern dieser Versuch auch einmal positiv wird.)

Wir haben *B. putrificus* und ähnliche aus Stuhl gezüchtete Obligatanaerobier allein untersucht und haben solche Stämme zu Gemischen von Aerobiern gebracht. Wir hatten so gut wie immer negative Resultate, nur einmal wurde bei einer Mischung von Stuhl und *B. putrificus* Porphyrin gebildet, während andere Mischungen mit *Putrificus* oder Wiederholung dieses Versuches negativ waren. Es sprach alles dafür, daß auch die Obligatanaerobier nur unter besonderen Bedingungen das Hämoglobinmolekül abzubauen vermögen.

Schließlich schlugen wir folgenden Weg ein:

FrISCHE Stuhlaufschwemmung wurde auf flüssige Tarozzi- und Hirnbreinährböden verimpft, diese eine viertel, bzw. dreiviertel Stunden im Dampftopf erhitzt zur Erzielung von Abtötung aller vegetativen bakteriellen Wuchsformen. Die so bearbeiteten Kulturen wurden in Buchner'sche Röhren gebracht und bei 37° bebrütet. Dadurch wird eine starke Anreicherung der Anaerobier, wenn auch keine völlige Reinkultur erzielt. Wir wollen einige Versuche herausgreifen, die charakteristisch für den Verlauf sind, den alle unsere bakteriellen Untersuchungen nahmen:

1. 3. IX. 23. Breiiger, hellbrauner Stuhl einer Patientin mit Magenulcus, die einige Zeit vorher eine Magenblutung hatte, wurde 1:10 verdünnt und 4 Ösen auf 5% Blutbouillon verimpft. 8. XI. 23 Porphyrin mittelstark positiv. 4 Ösen der Blutbouillon wurden auf neue Blutbouillon weiterverimpft. 13. XI. Porphyrin positiv. A. Von dieser zweiten Blut-

bouillon am 23. XI. einige Ösen auf Tarozzibouillon, die 5 Minuten im Dampftopf erhitzt wird. Anaerobe Bebrütung. Am 30. XI. im hängenden Tropfen träge, bewegliche plumpe Stäbchen, wenig Sporulation. Am 28. XI. Überimpfung auf Blutagar, anaerobe Bebrütung. Am 30. XI. wird von Kolonien, die aussehen wie Hibler, Tafel 2 Nr. 16<sup>1)</sup> auf Tarozzibouillon (Tarozzi, 30. XI.) weitergeimpft, anaerob bebrütet. Am 3. XII.: stark nach H<sub>2</sub>S riechend. Im hängenden Tropfen: gut bewegliche lange Stäbchen mit endständigen Sporen, tennisschlägerartig. Am 5. XII. Weiterimpfung auf Tarozzibouillon, die 15 Minuten im Dampftopf erhitzt wird. Ergebnis: viele Tennisschläger und freie Sporen, anscheinend Reinkultur. B. Von Tarozzi 23. XI. des vorigen Versuches wird am 5. XII. auf eine weitere Tarozzibouillon überimpft, die 45 Minuten im Dampftopf erhitzt wird. Ergebnis: Viele Stäbchen und freie Sporen, vereinzelt Tennisschlägersporen. Von hier am 11. XII. Weiterimpfung auf Hirnbreikultur. Ergebnis: Starke Schwärzung des Nährbodens. Viele Stäbchen mit endständigen Sporen, auch kokkenartige Gebilde. C. Ebenfalls von Tarozzi 30. XI. wird am 4. XII. neuerdings eine anaerobe Blutgarkultur angelegt. Der Blutfarbstoff ist zum Teil dunkelgrün verändert. Es wachsen kleine rundliche, daneben feine wurzelgeflechtartige Kolonien, die ersteren scheinen zu diesen auszuwachsen. Mikroskopisch: Kurze plumpe Tennisschläger, etwa wie v. Hibler Tafel 11, 17.<sup>1)</sup> Von diesen Kolonien wird am 6. XII. auf Hirnbrei weitergeimpft, der 15 Minuten erhitzt wird. Ergebnis: Deutliche Schwärzung. Viele Stäbchen mit endständigen Sporen, auch freie Sporen. Anscheinend Reinkultur von Anaerobiern. Auf diese Weise waren Reinkulturen, zum mindesten starke Anreicherungen von Anaerobiern erzielt, es war zu prüfen, ob diese Kulturen Porphyrin zu bilden imstande sind.

Es wurden alle 3 Kulturen Tarozzi 5. XII. (A.), Hirnbreikultur 11. XII. (B.) und Hirnbreikultur 6. XII. (C.) je in 5% Blutbouillon verimpft: das Ergebnis war aber ein negatives. Das gleiche sahen wir mit vielen anderen Reinkulturen von Anaerobiern. Daraus ist zu schließen, daß diese Bakterien wohl nur mit Hilfe von anderen und nur in einer bestimmten Entwicklungsphase zur Porphyrinbildung imstande sind, jedenfalls unter Bedingungen, die wir noch nicht in der Hand haben. Darin bestärkte uns folgender Versuch: Am 15. I. wurden von den drei genannten Kulturen je 4 Ösen zusammen auf eine 5% Blutbouillon verimpft. Am 20. I. war der Versuch stark porphyrinpositiv. Wir haben daraufhin die Stämme und die bebrütete Blutbouillon nochmals bakteriologisch untersucht und zunächst festgestellt, daß doch keine Reinkulturen von Anaerobiern vorlagen, sondern nur starke Anreicherungen. Es wuchsen außerdem *B. subtilis* und Kokken. Das weist wieder auf Synergismus mit Aerobiern hin. Das positive Resultat muß aber doch auch von bestimmten Entwicklungszuständen und wohl auch von der quantitativen Verteilung der Mischbakterien abhängen, denn mit der gleichen Zusammenmischung der 3 Reinkulturen gelang es uns später nicht mehr ein positives Resultat zu erzielen.

1) E. v. Hibler, Untersuchungen über die pathogenen Anaeroben. G. Fischer, Jena 1908.

Hat man so mit Reinkulturen und ihren künstlichen Mischungen die größten Schwierigkeiten eine positive Porphyrinbildung zu erhalten, so gelingt es leicht und sicher, wenn man aus Stuhl den geeigneten Synergismus fortgezüchtet hat, ohne daß man den Versuch machte, ihn aus Reinkulturen wieder zusammensetzen. Hier sind also Nuancen und Abstimmungen, die wir nicht übersehen. Daß aber Obligatanaerobier die Hauptsache dabei sind, geht immer wieder aus ihrer starken Anreicherung bei positiven Versuchen hervor. Wir haben z. B. ein gutes Bakteriengemisch sehr lange fortgezüchtet, indem wir alle 4—5 Tage 4 Ösen auf eine neue Blutbouillon übertrugen. Von der am 10. Januar sehr stark positiven letzten Blutbouillon wurden einige Ösen in Tarozzibouillon gebracht und anaerob gezüchtet. Es wuchsen vorwiegend lange Stäbchen und sehr viele Tennisschlägerformen, wenig zahlreich sah man Kokken. 4 Ösen dieser Tarozzikultur wurden auf 5% Blutbouillon verimpft: positive Porphyrinbildung. Also auch hier wieder vorwiegend Anaerobier mit Begleitbakterien. Wie wenig man mit anaeroben Reinkulturen allein etwas ausrichten kann, auch wenn man künstlich aerobe Reinkulturen hinzufügt, lehrten uns viele Versuchsbeispiele, wobei sich auch zeigte, daß quantitative Verhältnisse dabei keine Rolle spielen. Wir haben nämlich statt 4 Ösen auch 12 Ösen, ja  $\frac{1}{2}$  ccm sehr dichter Tarozzikultur anaerober Stämme zu 5% Blutbouillon gebracht, aber mit negativem Erfolg. Wir hatten eine über ein Jahr alte Reinkultur von *B. putrificus* Bienstock, die von Zeißler-Altona gezüchtet und uns zu unseren früheren Urobilinversuchen übersandt war. Mikroskopisch enthielt sie anscheinend in Reinkultur sehr schöne und zahlreiche typische Tennisschlägerformen. Drei Tropfen dieser alten Kultur brachten wir zu 5% Blutbouillon: Porphyrin war positiv. Kontrollzüchtungen zeigten aber, daß die Putrificuskultur mit Staphylokokken verunreinigt war. Aber auch mit dieser gleichen Kultur gelang später keine Porphyrinbildung mehr. Wir haben versucht, ob bakteriell verursachter Eiter, z. B. Absceß- und Phlegmoneneiter zusammen mit Blutbouillon bebrütet, Porphyrin zu bilden vermag. Es war nicht der Fall, wohl aber, wenn wir den faulig zersetzten Eiter von Lungengangrän verwandten, vgl. M. m. W. 1923, Nr. 26. Mit reiner Hämatinlösung in Bouillon an Stelle von Blutbouillon ist uns auch mit sehr wirksamen bakteriellen Gemischen die Porphyrinbildung bis jetzt noch nicht geglückt. Zusammenfassend läßt sich über den bakteriellen Entstehungsmodus des Fäulnis-

porphyrins also etwa folgendes sagen: Es bildet sich nur gleichzeitig mit starkem Fäulnisgeruch, also müssen Fäulnisbakterien die Ursache sein. Es muß sich um solche Fäulnisbakterien handeln, die Erhitzung im Dampftopf auf mindestens eine viertel Stunde ertragen. Es können also nur Sporenträger sein. Die aeroben Sporenträger erwiesen sich alle als negativ. Immer sind in positiven Versuchen die für Obligatanaerobier so charakteristischen Tennis- und Trommelschlägelformen vorhanden. Kulturen, in denen Obligatanaerobier fast rein, zum mindesten sehr stark angereichert waren, gaben einige Male positives Resultat. In der Regel gelingt es aber nicht mit irgendwelchen Reinkulturen, auch nicht von Obligatanaerobiern, Porphyrinbildung zu erhalten, auch wenn man sie zusammenmischt. Den natürlich entstandenen porphyrinbildenden Fäulnissynergismus kann man in der Regel aber monatelang von einer Kultur auf die andere fortzüchten, ob er nun aus Stühlen oder Gangränherden stammt.

Fazit: Porphyrin bilden kann nur ein Bakterien-gemisch, ein Synergismus, in dem Anaerobier die wichtigsten Komponenten sind, aber auch für sie ist offenbar ein bestimmter Entwicklungs- bzw. Vitalitätszustand notwendig.

Wenn die Porphyrinbildung im Darm nur unter dem Einfluß der Fäulnis 2. Grades zustande kommt, so war es interessant und wichtig, die Stühle von Wiederkäuern zu untersuchen. Finden wir doch unter normalen Bedingungen im Darm der Herbivoren vorwiegend Gärungs- und keine Fäulnisprozesse. Wir haben eine Anzahl von Rind-, Pferd-, Schaf-, Ziegen- und Kaninchenstühlen untersucht, die wir in gleicher Weise wie die Menschenstühle verarbeiteten.

Beispiele unseres Versuchsprotokolls: 8. III. 23. Rinderstuhl negativ. 8. III. Pferdestuhl negativ. 8. III. Schafstuhl negativ. 20. XI. Kuhstuhl negativ. Nr. 44 Kaninchenstuhl negativ. Nr. 73 Pferdestuhl negativ. Nr. 74 Rinderstuhl negativ. Nr. 92 Kaninchenstuhl negativ. Nr. 97 Kaninchenstuhl negativ. Nr. 110 Rinderstuhl negativ. Nr. 111 Pferdestuhl negativ. Nr. 114 Schafstuhl negativ. Nr. 149 Pferdestuhl positiv? Nr. 150 Rinderstuhl positiv? Bei diesen beiden letzten liegt wahrscheinlich ein Versuchsfehler vor. Nr. 161 Pferdestuhl negativ. Nr. 162 Rinderstuhl negativ. Nr. 163 Rinderstuhl negativ. Nr. 164 Rinderstuhl negativ. Nr. 165 Rinderstuhl (1 ccm Aufschwemmung) negativ. Nr. 172 Rinderstuhl negativ. Nr. 173 Rinderstuhl negativ. Nr. 174 Rinderstuhl negativ. Nr. 175 Rinderstuhl negativ. Nr. 176 Rinderstuhl negativ. Nr. 177 Pferdestuhl negativ. Nr. 178 Pferdestuhl negativ. Nr. 179 Schafstuhl negativ. Nr. 180 Schafstuhl positiv.



Bei den wenigen positiven ist abgesehen von Versuchsfehlern möglich, daß eine abnorme Flora des Wiederkäuferstuhles vorliegt.

Das weitere Ziel, das wir uns für unsere Untersuchungen steckten, war die Feststellung, welche Beziehungen zwischen der Porphyrinbildung und verschiedenen chemischen Fäulnisprodukten bestehen. Geht die Porphyrinbildung etwa irgendwie parallel mit der gebildeten Indol-, Schwefelwasserstoffmenge u. dgl.? Es schwebte uns abgesehen von der Klärung der Frage im allgemeinen auch der Gedanke vor, ob nicht vielleicht die Porphyrinprobe als Fäulnisindikator verwandt werden könnte.

Zuerst wurde die Quantität des Harn- und Stuhлиндиканс von Patienten mit der Stärke der Porphyrinbildung ihres Stuhlbakterien-gemisches in Beziehung gesetzt. Der Urin wurde gleichzeitig mit dem Stuhl entleert. Die folgenden quantitativen Bestimmungs- bzw. Schätzungsmethoden von Fäulnisprodukten stellen für den Klinikgebrauch vereinfachte Modifikationen komplizierterer Versuchsanordnungen dar, weshalb uns ihre kurze Beschreibung nicht ohne Wert zu sein schien.

**Harnindikanbestimmung:** 20 ccm Harn werden mit 2 ccm Bleiessig gefällt und filtriert. Vom klaren Filtrat kommen 5,5 ccm in ein Reagenzglas, dazu 10 ccm Isatinsalzsäurelösung (20 ccm Isatin auf 1 l chemisch reine 25 % ige Salzsäure). Diese Mischung wird bis zur Siedehitze erwärmt und noch einige Sekunden weiter gekocht. Abkühlen, kräftig mit 5 ccm Chloroform ausschütteln. Das in das Chloroform aufgenommene Indigorot wird mit einer Standardlösung verglichen. Als solches erwies sich geeignet eine Lösung von 0,5 ccm gesättigter alkoholischer Fuchsinlösung in 200 ccm 5 % ige Karbollösung in abgestumpften Verdünnungen mit destilliertem Wasser. (Stärke 1 = 0,02 Stammlösung + 10 ccm Aqua dest. Stärke 2 = 1 ccm Stammlösung + 10 ccm Aqua dest. Dazwischen 0,04, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,8.)

**Stuhлиндикансbestimmung:** Kirschgroßes Stück Stuhl wird in 30 ccm destillierten Wassers gleichmäßig verrieben. 5 ccm der Stuhlaufschwemmung werden in ein mit gut schließendem Kork oder Gummistopfen versehenes Reagenzglas gebracht, mit 10 ccm Petroläther versetzt, und eine Stunde lang in der Schüttelmaschine geschüttelt. Absitzenlassen des Petroläthers. Dann werden 5 ccm des Petroläthers in ein Reagenzglas pipettiert, dazu 5 ccm einer frisch bereiteten Verdünnung (1:2) von Ehrlich's Aldehyd gebracht und durchgeschüttelt. Die Rötung der wässerigen Fraktion wird mit den gleichen Karbofuchsinstandardlösungen verglichen wie beim Harnindikan.

Es ist klar, daß beide Methoden nur approximative Werte geben und nur Unterschiede der Stärkegrade anzeigen, sie dürften aber für klinische Zwecke genügen.

Zum Verständnis unserer Ergebnisse sei ein Teil unserer Versuche angeführt.

Nr. des Protokolls	Stärke der Porphyrinbildung (Stuhlaufschwemmung in Blutbouillon)	Stärke des Urinindikans in Stärkegraden	Stärke des Stuhlindikans in Stärkegraden
163	+	9	unter 1
164	—	—	—
165	—	6	unter 1
166	++	12	1
167	+	12	1
168	—	8	1
173	—	6	2
174	++	9	3
175	—	8	9
177	+++	12	unter 1
178	—	0	unter 1
180	+++	9	unter 1
205	+++	0	8

Man kann also keine sichere Parallelität erkennen. Am wenigsten mit dem im Stuhl bereits gebildeten Indol, was nicht verwunderlich ist, da ja ganz verschieden große Mengen aus dem Stuhl resorbiert sein können. Aber wenn wir auch bei starker Porphyrinbildung manchmal starke Harnindikanbildung sehen, bei negativer schwache, so besteht doch keineswegs ein durchgehender Parallelismus. Vergleichen wir z. B. 205 mit 168, so fand sich bei dem negativen viel Harnindikan, bei dem Positiven wenig. Harn- und Stuhлиндolmengen hängen eben viel zu sehr von den Resorptionsverhältnissen ab. Auch ist möglich, daß ein Teil des gebildeten Indols gerade von stark wirkenden Bakterien wieder weiter zer- setzt wird.

Wir haben daher noch geprüft, ob gleichzeitige Beimpfung je einer sterilen Eiweißlösung und einer 5%igen Blutbouillon mit der gleichen Stuhlaufschwemmung und nachfolgende Bebrütung etwa einen Parallelismus zwischen Porphyrin- und Indolbildung ergibt.

Wir brachten 1 ccm klares blutfreies Rinderserum in 9 ccm destilliertes Wasser und sterilisierten 3 mal fraktioniert, das Serum bleibt wegen der Salzfreiheit der Lösung gelöst. Gleichzeitig sterilisierten wir fraktioniert eine 1,7%ige Kochsalzlösung. Schüttet man beide Lösungen unter sterilen Bedingungen zu gleichen Teilen zusammen, so hat man eine  $\frac{1}{2}$ %ige Serumlösung in physiologischer Kochsalzlösung. Zu dieser Lösung brachten wir 3 Ösen Stuhlaufschwemmung und bebrüteten 8 Tage bei 37°. Dann Indolbestimmung wie oben im Stuhl. Die gleichzeitige Untersuchung der Porphyrinbildung in der Blutbouillon ergab noch weniger Parallelismus als vorher bei Harn und Stuhl, so daß sich Anführung von Zahlen erübrigt.

Spricht dieses Verhalten gegen die Entstehung des Porphyrins durch Fäulnis? Keineswegs, da viele Fäulnisbakterien, wie *Coli*, *Proteus* starke Indolbildner sind, aber nicht Porphyrin zu bilden vermögen, ferner Bienstock<sup>1)</sup> darauf hinwies, daß gerade die stärksten Fäulniserreger, die Obligatanaerobier, meist keine Indolbildner sind.

Wir verglichen dann weiterhin die Stärke der Porphyrinbildung mit der Stärke der Schwefelwasserstoffbildung, und zwar bestimmten wir den Schwefelwasserstoff in der gleichen Blutbouillon, die zur Porphyrinbestimmung diente.

Die Methode war maßanalytisch. In der luftdicht verschlossenen Buchnerröhre hängt über der Blutbouillon ein offenes Reagenzglas, das 10 ccm titrierte Jodlösung (12,685 Jod, 18 g Jodkalium in einem Liter Wasser gelöst, 1 ccm = 1,7 mg H<sub>2</sub>S) enthält. Nach der 5 tägigen Bebrütung wird das nicht verbrauchte Jod mit bekannter unterschweflig-saurer Natronlösung (24,808 g in 1 l) unter Verwendung von Stärkekleister titriert, bis die Blaufärbung verschwindet (vgl. Emmerich u. Trillich, *Anleit. zu hyg. Untersuch.* 3. Aufl.).

Es ist nicht der Mühe wert Zahlen anzuführen, da keine Parallelität zwischen der Schwefelwasserstoffmenge und der Porphyrinmenge bestand, oft weniger H<sub>2</sub>S bei porphyrinpositiven als bei porphyrinnegativen Proben, aber auch umgekehrt. — In unserem Bestreben, einen Ausdruck für die Fäulnisintensität zu finden, suchten wir schließlich die in der faulenden Blutbouillon gebildete, teils gelöste, teils gasförmig entweichende Ammoniakmenge zu bestimmen.

Zur Bestimmung des in der Flüssigkeit gelösten Ammoniaks benützten wir eine vereinfachte Modifikation der von Roux u. Goiffon<sup>2)</sup> angegebenen Methode: In ein zylindrisches, mit doppelt durchbohrtem Gummistopfen versehenes Glasgefäß, das in einem Wasserbad von 45° steht, kommen 5 ccm der zu untersuchenden Flüssigkeit (+ 1 Tropfen 1 % iger alkalischer Phenolphthaleinlösung und einigen Tropfen Paraffin liquid). Durch die eine Bohrung des Gummistopfens wird eine U-förmig gebogene, mit einem Kühler versehene Röhre in ein Vorlegegefäß mit 5 ccm n/50 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + 3 ccm dest. Wassers geleitet. Durch die zweite Bohrung des Gummistopfens geht eine in die Flüssigkeit eintauchende Trichter-röhre, in die zu Beginn des Versuches 1 ccm gesättigte Natriumkarbonat-lösung gebracht wird, um das Ammoniak auszutreiben. Das Vorlagegefäß ist mit der Wasserstrahlluftpumpe verbunden, 15 Minuten wird Luft abgesaugt, so daß das gasförmig entweichende NH<sub>3</sub> von der Schwefel-säure der Vorlage aufgenommen wird. Die Vorlageschwefelsäure, mit 2—3 Tropfen Methylrotlösung versetzt, wird mit n/50 NaOH titriert.

1) l. c.

2) Arch. de malad. de l'appar. dig. et de la nutrit. Bd. 11, Nr. 1, 1921.

Einem ccm  $n/50$   $H_2SO_4$  entspricht 0,34 mg  $NH_3$ . Wurden z. B. 3,5 ccm  $n/50$  NaOH gebraucht, dann ist das Ergebnis:  $(5,0 - 3,5) \times 0,34$  mg  $NH_3$ . Zur Bindung des gasförmig entweichenden Ammoniaks wurde in die weiten Buchnerröhren, in denen unsere Faulmischungen bebrütet werden, vom Gummistopfen aus mit Bindfaden ein Reagenzglas aufgehängt, das 5 ccm  $n/50$   $H_2SO_4$  enthielt. Diese wurde nach der Bebrütung in gleicher Weise mit  $n/50$  NaOH titriert.

Ergebnisse (nur einige Beispiele von vielen):

Nr. des Protokolls	Porphyrin	Flüchtiges $NH_3$	Zu der Flüssigkeit gelöstes $NH_3$
314	+++	0,98	1,05
318	+++	1,76	1,088
319	+	0,86	1,12
320	++	1,75	1,02
321	—	0,68	1,054
322	—	0,68	1,05
323	—	0,0068	0,95
324	—	0,68	0,969
333	+	0,00	1,326
334	—	0,17	1,122
335	—	0,00	1,19
339	++++	0,068	1,19
340	—	0,136	1,02

Wir stellten also auch keinen Parallelismus zwischen Menge der Ammoniak- und der Porphyrinbildung fest, wohl aus dem gleichen Grunde wie bei der Indolbildung: auch die Mikroorganismen der Fäulnis 1. Grades vermögen stark Ammoniak zu bilden und dessen Quantität hängt wahrscheinlich mehr von der Menge und Vitalität der Begleitbakterien als der für die Porphyrinbildung notwendigen Anaerobier ab. — Auch wenn wir schließlich die Menge der nach einer bestimmten Fäulniszeit übrigbleibenden, durch Phosphorwolframsäure fällbaren Eiweißkörper der 5%igen Blutbouillon mit der Stärke der Porphyrinbildung verglichen, sahen wir kein paralleles Verhalten.

Wir sehen also aus allen diesen Ergebnissen, daß eine Parallelität der Porphyrinbildung und der Bildung der angeführten Fäulnisprodukte nicht besteht und wundern uns eigentlich nicht sehr darüber. Es können eben in einem Fäulnisgemisch zwar starke Ammoniak- und Indolbildner sein, die für die Porphyrinbildung maßgebenden Bakterien aber eine unwesentliche Rolle spielen. Umgekehrt ist es denkbar, daß ein kräftiger „Porphyrin-synergismus“ nur schwache Ammoniak- und Indolbildner enthält.

Fragen wir uns vor allen weiteren Überlegungen: Reichen denn die bisher zugänglichen Methoden aus, uns ein genügendes

**Bild** von den Fäulnisvorgängen im Darm zu geben? Die gebräuchlichsten Indikatoren für den Grad der intestinalen Eiweißfäulnis sind Indikan und Ätherschwefelsäuren. Aber schon a priori ergibt sich, daß sie keinen hinreichenden Maßstab für die Bildung, sondern nur für die Resorption von Fäulnisprodukten sein können. Sie können nur mit großer Vorsicht als Gradmesser verwendet werden. Zudem betonte Fr. Müller<sup>1)</sup> schon vor fast 40 Jahren mit Recht, daß man im Darm auch mit indolverzehrenden Bakterien zu rechnen habe. v. Noorden<sup>2)</sup> weist darauf hin, daß sich viele Menschen trotz Hyperindikanurie dauernden Wohlbefindens erfreuen. Gewisse Nahrungsmittel, wie z. B. Blut leisten wegen großer Fäulnisfähigkeit und Reichtums an tryptophanhaltigen Eiweißkörpern der Indikanurie besonderen Vorschub. Man kann auch bei typischer Fäulnisdyspepsie (intermittierende Durchfälle, fauligen Charakter der Stühle, Befund von rohem Bindegewebe im Stuhl nach Probekost, alkalischer Reaktion usw.) stärkere Indikanmengen im Stuhl vermissen. Gerade bei Durchfällen, bei denen schnelle Darmassage eine genügende Resorption verhindert, ist geringe Indikanurie erklärlich. Die Bestimmung von Schwefelwasserstoff hat sich in der Regel als nicht sehr verwertbar erwiesen.

Eine ausführliche Arbeit von Heinrich Fischer<sup>3)</sup> (1913) beschäftigt sich hauptsächlich mit der Verwertung von Ammoniak-Fettsäurebestimmungen im Stuhl. Er fand etwa folgendes:

Die alkalische Reaktion frischer Stühle geht im großen und ganzen mit ihrem Gehalt an freiem Ammoniak parallel. Bei vorwiegender Eiweißdiät tendiert der Gehalt der Fäces zu hohen Ammoniakwerten. Aber auch bei Gemüse und Obstnahrung können sehr hohe Ammoniakwerte auftreten infolge der bei cellulosereicher Nahrung stärker sezernierten intestinalen Verdauungssäfte und der reichlicher abgeschuppten Darmepithelien. Bei vorwiegender Fettnahrung finden sich sehr hohe Ammoniakwerte, ebenso nach Milchdiät, bei ausgeprägten Gärungsstühlen relativ niedere  $\text{NH}_3$ -Werte. Höhere Werte für freies Ammoniak können nicht nur durch absolute Zunahme des Gesamtammoniaks zustande kommen, sondern auch durch eine geringe Menge niederer und höherer Fettsäuren bei normalem oder sogar subnormalem Gesamtammoniakgehalt. Die Menge der flüchtigen Fettsäuren schwankt zwischen 1,59—11,22 g (in 100 g Trockensubstanz), war bei Eiweißnahrung nur in gebundenem Zustand vorhanden, bei stark gärenden Stühlen 5,4—11,2 g.

Eine neuere Arbeit von Roux u. Griffon<sup>4)</sup> hat sich eben-

1) Zeitschr. f. klin. Med. 1887, 12. Bd.

2) Lehrbuch der Darmkrankheiten (A. d. Schmidt), J. F. Bergmann, 1921.

3) Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 14, 1913.

4) l. c.

falls die Verwertbarkeit von Ammoniak- und Fettsäurebestimmungen im Stuhl zur Aufgabe gemacht.

Die Autoren fanden häufig reichliche Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren bei abnormen Gärungsvorgängen (die Kohlehydrate sind die eigentlichen Quellen dieser Säuren), aber auch exzessive Gärungen ohne eine solche. In der Regel führe eine fast ausschließliche Fleischkost einen beträchtlichen Fall der flüchtigen Fettsäuren herbei, doch ist eine Vermehrung bei reiner Kohlehydraternahrung keine absolute Regel.

Die alkalischen Stühle verdanken ihre Alkalinität der Gegenwart von Ammoniak. Gehalt an freiem Ammoniak und Alkalinität der Stühle gehen parallel. Alkalinität ist Zeichen der Fäulnis. Allerdings findet man im Stuhl nur einen Teil des  $\text{NH}_3$ , der andere ist schon durch die Schleimhaut resorbiert. Verstopfung vermehrt oft das Ammoniak. Gärungsstühle sind zwar im allgemeinen arm an Ammoniak, können aber auch sehr viel enthalten, wenn Gärung und Fäulnis im Gleichgewicht sind. Sehr starke Gärungen können Grund für anormale Fäulnis durch Reizung der Darmschleimhaut und damit für die Ammoniakvermehrung sein. Die Verweildauer der Stühle hat einen großen Einfluß auf ihren Ammoniakgehalt. Die Durchfallsstühle sind sehr arm daran. Colitische Diarrhöen können einen niedrigen Ammoniakgehalt haben. Colitis mit Obstipation liefert die höchsten Ammoniakzahlen. Man kann bei Fäulnisstühlen sogar sehr wenig Ammoniak finden, wenn es nicht an stabile Verbindungen fixiert, sehr flüchtig war und rasch resorbiert wurde.

Also man kann sagen, vermehrtes Ammoniak ist ein guter Fäulnisindikator, fehlendes Ammoniak beweist nichts dagegen. Genügt denn nicht vielleicht die einfache Fäulnisprobe im Gärröhrchen von Schmidt-Straßburger? Aber im allgemeinen kann man mit ihr nicht mehr wie Gasbildung und alkalische Reaktion feststellen, auch sind die Unterschiede in vielen Fällen nicht sehr markant.

Aus allen diesen Ergebnissen ist zu erkennen, daß uns keine der bisherigen Methoden genügend Aufschluß über die Intensität der Darmfäulnis gibt. Wenn bei stark fauligen Diarrhöen wegen der geringen Verweildauer der Fäulnisindikator Ammoniak fehlt, Harnindikan nicht nachweisbar ist, so ist das eine mißliche Sache. Und dann sehen wir, daß vor allem der wechselnde Grad der Resorption sowohl beim Indikan als Ammoniak- als Fettsäurenachweis stört. Sollte dieser Fehler vermieden werden, so müßte man einen Fäulnisindikator des Stuhles finden, der von der Darmschleimhaut nicht resorbierbar ist. Der Gedanke, die nicht resorbierbare Darmflora, die Erzeugerin der Fäulnis, selbst zu untersuchen, ist naheliegend. Der rein bakteriologische Weg hat aber große Schwierigkeiten und ist für den klinischen Betrieb viel zu zeitraubend. Zudem ist die Bakteriologie des Darmes, besonders seiner anaeroben Flora, noch keineswegs so

geklärt, daß ohne weiteres klinisch verwertbare Resultate von solchen Untersuchungen zu erwarten wären. Aber man könnte das Darmbakteriengemisch auf seine chemische Leistungsfähigkeit untersuchen. Nun hängt die Entwicklung und Leistung der einzelnen Komponenten der Bakterienflora von der Zusammensetzung des Nährbodens ab. In zuckerhaltigen Nährböden werden sich mehr Gärungserreger, in eiweißhaltigen Fäulniserreger entwickeln. Wir werden bei letzteren immer alkalische Reaktion, Schwefelwasserstoff, Indol und Ammoniak erhalten. Schon Coli, Proteus, Subtilis und ähnliche banale Stuhlakterien sind dazu imstande. Die Stärke der Bildung ist keineswegs immer ein Beweis für einen besonders starken Fäulnisgrad. Aber ein Kriterium für Fäulnis 2. Grades, für Zerfallsfäulnis im Bienstock'schen Sinn, ein Produkt solcher Fäulnis, das lange nicht von jeder Stuhlflora in alkalischer eiweißhaltiger Nährlösung gebildet wird, wäre ein Indikator, der vielleicht größere Sicherheit verleihen könnte, besonders nach Probekost. Ein solches Produkt ist das Porphyrin. Sein einigermaßen reichliches Vorhandensein weist zugleich auf besondere Leistungskraft (Zahl, Entwicklung, Vitalität?) der obligat anaeroben Flora hin, von deren weiterem Studium sich v. Noorden<sup>1)</sup> wichtige Aufschlüsse verspricht. Natürlich werden auch Porphyrinbestimmungen etwas so Komplexes wie die Darmfäulnis nicht vollständig zum diagnostischen Ausdruck bringen. Aber sie stellen immerhin einen Weg dar, auf dem wir vielleicht einige Aufklärung über die Pathogenese mancher Darmkrankheiten und auch sog. Autointoxikationszustände finden können.

Es mußten also klinische Untersuchungen im engeren Sinne einsetzen mit der Fragestellung, wie sich wahllos herausgegriffene menschliche Stühle im allgemeinen verhalten und ob es gelingt, eine klinisch brauchbare Technik auszuarbeiten. Es ist mehr oder weniger selbstverständlich, daß die Stärke der Reaktionen und auch das Verhalten der positiven Reaktionen zu den negativen von der angewandten Technik abhängt. Die Resultate,<sup>2)</sup> die wir im folgenden mitteilen, sind mit einer Versuchsanordnung gewonnen, bei der wir 3 Ösen einer 10%igen Stuhlaufschwemmung zu 5%iger Blutbouillon brachten und 5 Tage bebrüteten. Wenn

1) A. d. Schmidt's Lehrbuch d. Darmkrankh., herausgeg. von C. v. Noorden, J. F. Bergmann, 1921.

2) Der technischen Hilfsassistentin Fräulein Hilde Rossbach möchte ich für ihre unermüdlich fleißige Mitarbeit auch hier meinen herzlichsten Dank zum Ausdruck bringen.

wir später die endgiltige Methode etwas verändert angeben, so tun wir das auf Grund unserer größeren Erfahrung, es ist aber möglich, daß das Zahlenverhältnis der Ergebnisse durch die Änderung etwas variiert. Wollen wir zunächst übersehen, in welchem Verhältnis unser gesamtes, wahllos herausgegriffenes Stuhlmaterial Porphyrinbildungsfähigkeit zeigt, so kommen wir auf

negativ	schwach positiv	stark positiv
62 %	23 %	15 %

Daraus wollen wir nur die vorsichtige Schlußfolgerung ziehen, daß die negativen und schwach positiven Stühle in der Mehrzahl, die stark positiven relativ wenig zahlreich sind. Die Stühle sollen selbstverständlich möglichst frisch untersucht werden, da sich ja die Mischflora durch Weiterwuchern bzw. Verkümmern außerhalb des Darmes verändern kann. Es wäre immerhin möglich, daß durch die Aufbewahrung negative Stühle positiv, positive negativ werden. Keineswegs ist es jedoch so, daß etwa alkalische Stühle durch Stehenlassen infolge Zunahme der Fäulnis alle positiv werden. Wir haben mehrmals mehrere Tage alte, alkalisch reagierende Stühle untersucht, die alle negativ waren. Auch kann man sich leicht überzeugen, daß die Konsistenz der Stühle — ob sehr trocken oder weich — für den positiven oder negativen Ausfall nicht in Betracht kommt.

Nun könnte man aber vermuten, daß alle alkalischen, besonders alle alkalischen Durchfallstühle die geeignete Mischflora enthalten, die saueren wegen des Vorherrschens von Gärungserregern nicht. Wir untersuchten aber viele alkalischen Stühle, auch alkalische Durchfallsstühle, die negativ waren, andererseits sind saure Stühle hier und da positiv, wenn auch meist nicht stark. Es kann eben die Porphyrin-Mischflora auch in sauren Stühlen vorhanden sein, aber im Darm nicht zur Entwicklung kommen wegen ungeeigneten Nährsubstrats. Daß neben Gärungsprozessen Fäulnisvorgänge nicht ausgeschlossen sind, geht ja auch aus den oben kurz dargestellten Versuchen von Heinrich Fischer,<sup>1)</sup> Roux und Goiffon<sup>2)</sup> hervor.

Auf Grund unserer zahlreichen Untersuchungen kommen wir zu der Anschauung, daß ausgesprochen starkes Porphyrinbildungsvermögen einer frischen Stuhlaufschwemmung nicht etwa eine gleichgültige Variante der Mischflora des Darmes anzeigt, sondern auf eine abnorme, durchschnittlich nicht vorhandene, vielleicht als pathologisch zu bezeichnende Zu-

1) l. c.      2) l. c.



sammensetzung des bakteriellen Darmsynergismus hinweist. Es ist offenbar ein besonderer Grad bzw. eine besondere Art von Fäulnis. Wir schließen dies aus dem Umstand, daß bei dem von uns bisher untersuchten Material fast nur solche Fälle starke Porphyrinreaktion zeigten, bei denen eine mehr oder weniger ausgesprochene Darmstörung vorlag. Ich will unsere 24 stärksten Reaktionen hier anführen:

1. Profuse Diarrhöen eines moribunden Tabikers.
2. Magen-Darmstörungen (psychogen?) Obstipation.
3. Hypertonie. Darmstörung nicht mehr näher eruierbar.
4. Schlecht funktionierende Gastroenterostomie. Starke Durchfälle.
5. Chronischer Gelenkrheumatismus.
6. Alkalischer Durchfallsstuhl.
7. Lungentuberkulose, geformter, alkalischer Stuhl.
8. Enteritis. Flüssiger Stuhl.
9. Blutig-schleimige Durchfälle, alkalisch.
10. Gastroenteritische Durchfälle, stark alkalisch.
11. Häufiges Erbrechen, spastische Obstipation.
12. Wahrscheinlich Peritonitis mit hochgradiger Stuhlretention.
13. Tuberkulöse Diarrhöen.
14. Diarrhöen unbekannter Ätiologie.
15. Sehr starke spastische Obstipation.
16. Leukämie, ferner chronische Ruhr mit schleimigen Durchfällen.
17. Lungentuberkulose, Stuhl alkalisch.
18. Carcinoma ventriculi.
19. Chronischer Magen-Darmkatarrh. Stuhl meist durchfällig.
20. Enteritis acuta.
21. Typhöse Erkrankung (3. Woche).
22. Leukämie + Polycytämie, Endocarditis (Verdacht auf Endocarditis lenta).
23. Typhöse Erkrankung.
24. Bleichsucht, unregelmäßiger, harter Stuhl (Kopfschmerzen, Schwindel).

Bemerkenswert ist jedenfalls, daß es Durchfallserkrankungen gibt mit alkalischer Reaktion, die stets negativ sind, gegenüber anderen stark positiven, woraus zu ersehen ist, daß die Verdünnung wohl nicht das ausschlaggebende Moment ist. Vielleicht wird man nach weiterem Studium Durchfälle mit und ohne Bereitschaft zur Fäulnis 2. Grades unterscheiden können. Z. B.:

1. Typhus abdom., anhaltende Diarrhöen, alkalisch: 3 mal an verschiedenen Tagen untersucht, stets negativ. (Vielleicht ist die Überwucherung mit Typhusbazillen die Ursache?)
2. Ruhrartige Erkrankung mit Durchfällen, die zum Teil grüngefärbt sind (Dünndarm, Biliverdin) und schwach alkalisch. 8 mal untersucht und stets negativ.

Für andere Durchfallsstühle ist dann wieder ein Wechsel im

Ausfall der Reaktion charakteristisch. Es sind dies anscheinend Grenzfälle, bei denen der Porphyrinsynergismus noch nicht genügend stabilisiert ist.

Wir haben auch eine Anzahl von Säuglingsstühlen untersucht. Die sauren Stühle gesunder Brustkinder sind alle negativ. Bei dyspeptischen Zuständen hatten wir hier und da auch einen positiven Ausfall, offenbar weil sich die normale Säuglingsdarmflora verändert hatte. Ich glaube gerade für die Darmstörungen des Säuglings könnte sich die Porphyrinmethode als fruchtbar erweisen.

Negative Reaktionen fanden wir auch nicht selten bei Fällen, bei denen man eine stärkere Darmfäulnis hätte erwarten können. Auch wenn wir den gleichen Stuhl länger stehen ließen, trat dann keine positive Reaktion ein. Zum Beispiel a) spastischer Obstipationsstuhl: frisch untersucht: negativ, nach 48 Stunden: negativ, nach 4 Tagen: negativ. b) Pankreascarcinom frisch untersucht: negativ, nach 48 Stunden: negativ. Auch bei 2 Fällen von perniziöser Anämie, bei denen man doch auch eine stärkere Darmfäulnis erwartet, hatten wir ebenfalls negatives Ergebnis. Das besagt natürlich noch nichts gegen etwaige starke Wirkungen anderer Darmbakterien als des hier ausschlaggebenden Bakteriengemisches, z. B. des *B. coli* (vgl. die Untersuchungen Seyderhelm's).<sup>1)</sup> Man erkennt immer wieder, daß das Vorhandensein eines stark wirksamen bakteriellen „Porphyrinsynergismus“<sup>2)</sup> als pathognomisches Zeichen etwas Besonderes ist, das Beachtung und weitere Erforschung durch die Klinik verdient. Wir haben bis jetzt aber den Eindruck, daß nur starken Reaktionen, die bei öfterer Stuhluntersuchung konstant oder wenigstens sehr häufig vorhanden sind, klinische Bedeutung wird eingeräumt werden können.

Das so außerordentlich sinnfällige Auftreten von Porphyrin im Verlauf eines Fäulnisvorgangs, und die einfache Versuchstechnik, lassen die Methode besonders für das Studium der Frage geeignet erscheinen, durch welche chemische, physikalische oder biologische Agentien die Bildung des Fäulnisporphyrins gefördert und noch mehr wodurch sie gehemmt werden kann. Solche Studien werden zugleich imstande sein, uns weitere Aufschlüsse über die Natur des eigenartigen biologischen Vorgangs zu geben. Zunächst hatten für uns nur

1) Klin. Wochenschr. 3. Jahrg. 1924 Nr. 15, S. 568, dort Literatur.

2) Wir bezeichnen im folgenden kurz als Porphyrinsynergismus ein Bakteriengemisch in flüssigem Nährboden, das — in Blutbouillon verimpft — zur Porphyrinbildung fähig ist.

solche Agentien Interesse, die im Darm biologisch, pathologisch oder therapeutisch eine Rolle spielen können. Wir haben solche Versuche begonnen, sie bedürfen allerdings noch weiteren Ausbaues. Wir möchten aber die Methodik und die wesentlichsten Ergebnisse hier anführen, schon um zu weiteren Untersuchungen in dieser Richtung anzuregen.

Besondere Aufmerksamkeit wandten wir dem Einfluß der Galle auf den Bildungsprozeß des Fäulnisporphyrins zu, da die Wirkung der Galle auf Fäulnisvorgänge des Darmes keineswegs genügend geklärt ist. Es kommt noch hinzu, daß Snapper<sup>1)</sup> die Bildung des aus Blut im Darm entstehenden Porphyrins direkt von der Gegenwart von Galle abhängig macht.

Über die Bedeutung der Galle als fäulnishemmendes Agens drückt sich Minkowski<sup>2)</sup> vorsichtig aus: „Es scheint, daß die gallensauren Salze die Fäulnisprozesse im Darm zu beeinflussen vermögen. Das Fehlen der Galle im Darm bewirkt abnorme Zersetzungen des Darminhalts, die sich durch Gasbildung, Flatulenz, fauligen Geruch der Fäces verraten und vielleicht auch durch Bildung von giftigen Produkten zum Teil die Störungen des Allgemeinbefindens bedingen, wie sie bei Ikterischen aufzutreten pflegen.“ Demgegenüber stellt aber J. Straßburger<sup>3)</sup> fest, daß der Bakteriengehalt des acholischen Stuhles verhältnismäßig gering sei. Der sehr üble Geruch des acholischen Stuhles rühre von niederen Fettsäuren und deren Verbindungen her, durchaus nicht von Eiweißfäulnisprodukten. Nach dem Gehalt des Urins an Indikatoren der Eiweißfäulnis zu urteilen (Indikan, Ätherschwefelsäuren) ist die Eiweißfäulnis im Darm bei Acholie nicht oder nur unwesentlich verstärkt. Die Menge der Kotbakterien fand Straßburger bei Galleabschluß sogar vermindert. Nach Krehl<sup>4)</sup> dürfte die Eiweißfäulnis im Darm entgegen früheren Annahmen bei Gallenabschluß nicht steigen, soviel sich das überhaupt beurteilen lasse. Auch Nagel<sup>5)</sup> schreibt im Handbuch der Physiologie: „Früher ist oft von einer fäulnishemmenden Wirkung der Galle die Rede gewesen. Bakteriologische Untersuchungen haben sie aber nicht bestätigen können.“ Nun kommt Roger<sup>6)</sup> zu der Anschauung, daß die anti-

---

1) l. c.

2) J. v. Merings Lehrbuch der inneren Medizin, 12. Aufl.

3) Zeitschr. f. klin. Medizin Bd. 49, S. 432.

4) Pathol. Physiologie 9. Aufl.

5) Handbuch der Physiologie.

6) Arch. de mal. de l'app. dig. et de la nutr. S. 121, 1913.

putride Wirkung der Galle auf den Darminhalt keine antiseptische ist, da Galle allein fault. Die Wirkung beruhe auf einer Umänderung der Darmflora, *B. coli* würde begünstigt auf Kosten der Anaerobier. Das ist jedenfalls sicher und von vielen Untersuchern immer wieder festgestellt worden, daß selbst in der unverdünnten Galle die meisten Bakterienarten gedeihen können. Für unsere Frage sind nun besonders bemerkenswert neuere Untersuchungen von van der Reis,<sup>1)</sup> der folgendes feststellte: In der Galle finden sehr günstige und günstige Wachstumsverhältnisse: *B. coli* und *B. paratyphi*, nicht ganz so gut: *B. typhi*; nur geringe Zunahme: *B. Shiga* Kruse, *B. Flexner*, *B. prodigiosus*, Darmstaphylococcus, Enterococcus. Starke Wachstumshemmung aber erleiden nur *Streptococcus pyoceaneus* und *B. putrificus* (Bienstock). Es sei wahrscheinlich, daß die Galle an der baktericiden Funktion des Dünndarms keinen Anteil habe. Diese Ergebnisse entsprechen den Angaben Roger's bezüglich der Anaerobier.

Es wäre noch manche Arbeit über den Einfluß der Galle auf Bakterien anzuführen, jedenfalls geht das aus der Literatur hervor, daß zwar gewisse Hemmungswirkungen der Galle auf Bakterien bekannt sind, daß man aber nichts Sicheres darüber weiß, ob die Galle tatsächlich die Fäulniszersetzung in hemmendem Sinn zu beeinflussen vermag und ob sie dies auch in Verdünnungen tut.

Unsere eigenen Versuche stellten wir so an, daß wir gleiche Mengen eines als hochwirksam geprüften Porphyrinsynergismus in mehrere Gläser mit je 20 ccm 5% Blutbouillon brachten. Den Gläsern wurden abgestufte Mengen sterilisierter Rindergalle und später auch von taurocholsaurem und glykocholsaurem Natron zugesetzt und 5 Tage bebrütet.

#### Versuch:

- |  |   |
|--|---|
| 1. 20 ccm 5% ige Blutbouillon<br>2 ccm ClNa-Lösung<br>4 Ösen stark wirksamen Porphyrinsynergismus<br>Ergebnis: + + + | 2. do. + 2 ccm Galle<br>(also 10%)<br>Ergebnis: — |
| 3. do. + Galle 5%<br>Ergebnis: —   | 4. do. + Galle 2½%<br>Ergebnis: schwach +         |
| 5. do. + 2 ccm einer 10% igen Lösung von gallensaurem Natron<br>(also 1% gallensaurem Na)<br>Ergebnis: —             |   |

Es ist zu erkennen, daß eine 2½% ige Gallelösung

1) Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenkde. Or.-Bd. 86, 1921.

noch deutlich, eine 1%ige Lösung von gallensaurem Natron noch völlig die Porphyrinbildung hemmt.

Versuch:

1. 4 Ösen eines stark wirksamen Porphyrinsynergismus  
20 ccm 5%iger Blutbouillon  
1 ccm einer 5%igen Lösung taurocholsaurem Natron  
(also 0,25%iges taurocholsaures Natron)  
Ergebnis: —
2. do. mit 0,12%igen taurocholsaurem Na. Ergebnis: —
3. do. mit 0,05%igen taurocholsaurem Na. Ergebnis: +++ (etwas schwächer wie Kontrolle).
4. do. mit 0,025%igen taurocholsaurem Na. Ergebnis: ++++ (eher stärker wie Kontrolle).
5. do. mit 0,25%igen glykocholsaurem Na. Ergebnis: —
6. do. mit 0,12%igen " " Ergebnis: —
7. do. mit 0,05%igen " " Ergebnis: ++++
8. do. mit 0,025%igen " " Ergebnis: ++++
9. Kontrolle (statt gallensaure Salze physiologische Kochsalzlösung):  
Ergebnis: +++.

Also ergibt sich, daß sowohl taurocholsaures als glykocholsaures Natron in etwa 1000facher Verdünnung noch deutliche Hemmung der Porphyrinbildung zeigen. Allerdings wird man mit einer hemmenden Wirkung der gallensauren Salze auf die Fäulnisprozesse nur im Dünndarm und den obersten Dickdarmabschnitten rechnen können, da im normalen Kot nicht mehr gallensaure Salze, sondern nur noch Cholsäure vorhanden ist. Ob auch diese die Porphyrinbildung hemmt, konnten wir bis jetzt noch nicht prüfen.

Eine gerade in den letzten Jahren mehr und mehr untersuchte Erscheinung ist die Förderung, bzw. Hemmung bestimmter Bakterien der Darmflora durch Nahrungsmittel. Besonders die Kinderkliniken haben sich auf diesem Gebiet betätigt. Ich will zur Veranschaulichung nur ein Beispiel von neueren Untersuchungen Adam's<sup>1)</sup> der Heidelberger Kinderklinik herausgreifen: Der *B. bifidus* ist in vieler Hinsicht der absolute Antagonist zum *B. putrificus*-Bienstock und den anderen fäulniserregenden Obligatanaerobiern. Adam fand für den *B. bifidus* nun folgende Beziehungen zu Nahrungsmitteln: Monosaccharide fördern in beschränktem Maße das Wachstum, stören jedoch die Formbildung, während Disaccharide, vor allem Milchzucker (schon 0,05%), weniger gut Malzucker und chemisch reine Saccharose die besten Wachtumsresul-

1) Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 31, 1922.

tate geben. Polysaccharide bleiben unverwertet. Gegenüber Eiweißnährstoffen ist der Bifidus sehr empfindlich. Nur Kaseinsäure und Kaseinate wirken wachstumsfördernd. Die Alkalisefen (z. B. Natriumoleinat 0,01 %) fördern das Bifiduswachstum außerordentlich. Das Studium, wie sich verschiedene Zuckerarten gegen die Porphyrinbildung verhalten, ist aus doppelter Hinsicht von Interesse: Einmal würde das Ergebnis der Schädigung die ausschlaggebende Rolle des bakteriellen Fäulnis synergismus weiterhin bestätigen; dann ließe es den Wert der einfachen Probe auf Porphyrinbildung für die Fragen der Hemmung und Förderung der Darmfäulnis erkennen. Wir haben bis jetzt nur wenige prinzipielle Versuche angestellt: Benützt man für die 5 % ige Blutnährbouillon an Stelle der Bouillon sterile Milch, so daß der Nährboden eine 5 % ige Blutmilch darstellt und beimpft diese mit einem wirksamen Porphyrinsynergismus, so bleibt die Porphyrinbildung völlig aus. Ein einfacher und sinnfälliger Nachweis der fäulnishemmenden Wirkung der Milch. Die Gärfähigkeit des Milchzuckers, das Vorhandensein von Gärungsbakterien im Synergismus ist zweifellos Schuld daran. Wir stellten sodann Untersuchungen mit einzelnen Zuckerarten an:

#### Versuche:

A = 5 % Blutbouillon + 4 Tropfen eines wirksamen Porphyrinsynergismus.

- |  |  |
|--|--|
| 1. A + 0,5 g Traubenzucker<br>Ergebnis: Porphyrin: —       | 2. A + 0,5 g Milchzucker<br>Ergebnis: Porphyrin: —                   |
| 3. A + 0,5 g Stärke<br>Ergebnis: Porphyrin: + + + +        | 4. A + 1 ccm Bouillon<br>Ergebnis: Porphyrin: + + + +<br>(Kontrolle) |
| 5. A + 0,1 g Rohrzucker<br>Ergebnis: Porphyrin: Spürchen + | 6. A + 0,1 g Milchzucker<br>Ergebnis: Porphyrin: + +                 |
| 7. A + 0,1 g Traubenzucker<br>Ergebnis: Porphyrin: + + + + |  |

Wir sehen, daß die stärkste Hemmungswirkung Milchzucker und Rohrzucker, also Disaccharide entfalten, eine etwas geringere Traubenzucker, während Stärke völlig versagt. Also das Spiegelbild zum Verhalten des *B. bifidus*, dessen Wachstum durch Disaccharide am meisten gefördert wird.<sup>1)</sup> Solche Versuche illustrieren am

1) Inzwischen ausgeführte weitere Untersuchungen ergaben, daß auch *Natr. oleicum* die Bildung von Porphyrin hemmt. Also auch hier ein zum *B. bifidus* entgegengesetztes Verhalten.

besten, in welcher Weise die einfache Porphyrinprobe als Indikator der Fäulnis 2. Grades verwendet werden kann.

Wir haben schließlich noch damit begonnen, einige sogenannten Darmantiseptika mit unserer Versuchsanordnung zu prüfen. Die antibakterielle und antiputride Wirkung des Kalomels im Darm wird bekanntlich nicht sehr hoch eingeschätzt. Die allgemeine Ansicht geht dahin, daß die günstige Wirkung des Kalomels auf Zersetzungs Vorgänge im Darmkanal in erster Linie auf seine purgative Wirkung zurückzuführen sei. Meyer-Gottlieb<sup>1)</sup> sagt: Das wirksamste Darmdesinfizienz ist das Kalomel, dessen Wirksamkeit aber wohl mehr auf die Entleerung des Nährbodens für die Bakterien als auf die Entstehung und antiseptische Wirkung löslicher Quecksilberverbindungen zurückzuführen ist. Was eben der antibakteriellen Wirkung dieses Salzes entgegenzustehen scheint, ist die Unlöslichkeit in wässrigen Lösungen.

Versuche:

- |  |  |
|--|--|
| 1. 5 % Blutbouillon, 4 Tropfen Synergismus 0,1 Kalomel<br>Ergebnis: Porphyrin: negativ | 2. do. statt Kalomel 1 ccm physiologischer ClNa-Lösung<br>Ergebnis: Porphyrin: + + + + |
| 3. do. + 0,05 Kalomel<br>Ergebnis: Porphyrin: negativ                                  | 4. do. + 0,005 Kalomel<br>Ergebnis: Porphyrin: + + + +                                 |

Trotzdem sich anscheinend gar nichts löst, ist die Hemmungswirkung eine sehr ausgesprochene im Gegensatz zu manchen anderen löslichen Darmantiseptics, auf die wir jedoch erst in einer späteren Arbeit einzugehen gedenken.

Nur noch einen Versuch mit Tierkohle möchten wir anführen. Abderhalden wies nach, daß Zusatz von Tierkohle zu Gärgemischen bei jeder Zuckerkonzentration die alkoholische Gärung beschleunigt. Daß es bei der rein physikalisch, durch Adsorption fein suspendierter kleinster Teilchen wirkenden Kohle, vor allem auf Menge und Verteilung ankommen wird, war von vornherein wahrscheinlich. Es ist bekannt, daß die Kohle auch lebende Bakterien zu adsorbieren und sie in ihrer Lebenstätigkeit zu hindern vermag; somit war die Möglichkeit einer Behinderung des Fäulnisprozesses, und nicht etwa nur die Resorption kolloidaler Fäulnisprodukte gegeben. Setzten wir in der von uns üblichen Versuchsanordnung 0,5 Tierkohle zu, so erhielten wir eine völlige Hemmung der Porphyrinbildung, die bei 0,2 Tierkohle aber schon

1) *Experim. Pharmakologie*, 4. Aufl., 1920.  
2) *Fermentforschung*, Jahrg. 6, Nr. 2, 1922.

kaum mehr nachweisbar war. Aber auch hier sind weitere abgestufte und variierte Versuche notwendig.

Wir haben in dieser Weise noch eine Anzahl von Versuchen begonnen, die den Zweck haben, den Einfluß bestimmter Chemikalien auf die Darmfäulnis zu studieren. Auch sind die Untersuchungen im Gange, ob durch Einimpfung anderer Bakterien (z. B. Mutaflor) oder Bakteriengemische in die den Porphyrinsynergismus enthaltende Nährflüssigkeit das Porphyrinbildungsvermögen, bzw. die Fäulnis 2. Grades gehemmt oder völlig unterdrückt werden kann. Es ist noch zu früh darüber zu berichten.

Wir möchten zum Schluß eine Versuchsanordnung unserer Porphyrinprobe beschreiben, die wir zu weiteren klinischen Studien über Darmfäulnis empfehlen möchten:

#### Gebrauchsgegenstände:

1. Steril aufgefangenes, im Perlenkölbchen defibriniertes Blut (10 Minuten schütteln!)
2. Sterile Nährbouillon (am besten Standard 1 Merck).
3. Standgläser oder Flaschen mit Glasstöpsel von etwa 50 ccm Inhalt, sterilisierbar.
4. Reibschalen.
5. Sterile 1 ccm-Pipetten.
6. Sterile physiologische Kochsalzlösung.

In die sterilisierten Glasstöpselflaschen bringt man je 20 ccm sterile Nährbouillon und 1 ccm steriles defibriniertes Blut (vorher nochmals schütteln, damit nicht sedimentiert). — In einer im Trockenschrank sterilisierten (notwendig, damit nicht von vorhergehenden Untersuchungen Sporen daran haften) Reibschale, wird eine etwa walnußgroße, gewogene Menge Kot mit der zehnfachen Menge steriler physiologischer Kochsalzlösung möglichst gleichmäßig zerrieben. Bei sahnigem oder flüssigem Stuhl bleibt nichts übrig, als ihn entweder der Schätzung nach entsprechend weniger zu verdünnen oder auch ohne Rücksicht auf den schon größeren Wasserreichtum eine 10fache Verdünnung durchzuführen. Am besten Beides. Von der möglichst gleichmäßigen Verdünnung werden 0,3 ccm in die 5 %ige Blutbouillon verbracht, und durch Schütteln gleichmäßig verteilt. Die Blutbouillon kommt sodann in den Brutschrank, es empfiehlt sich, sie täglich einmal etwas umzuschütteln. Bei starker Porphyrinbildung schlägt schon am übernächsten Tag die rote Blutfarbe in Braun um, der Farbstoff beginnt auszuflocken. Proben, die noch rot sind, sind niemals positiv und brauchen gar nicht weiter auf Porphyrin untersucht zu werden. Man sieht also am übernächsten Tag nach, ob schon braungefärbte Proben dabei sind und untersucht diese auf Porphyrin. Etwas 5—6 Tage läßt man die Proben stehen und sieht täglich nach ob Braunfärbung eingetreten ist, worauf man Porphyrin bestimmt. (Selbstverständlich kann man zur Kontrolle auch die rot gebliebene Blutbouillon untersuchen.)



**Porphyrinbestimmung. Gebrauchsgegenstände:**

1. Meßzylinder mit eingeschliffenem Glasstöpsel von etwa 25—30 ccm Inhalt. 2. Acid. acetic. glaciale. 3. Äther. 4. Officin. Acid. hydrochloric. 1:5 verdünnt. 5. Reagenzgläser mit Gummistopfen. 6. Pipetten zu 10 ccm graduirt. 7. Spektroskop. (Kleine Taschenspektroskope dürften zu quantitativen Schätzungen meist unzureichend sein.)

Man bringt 5 ccm der bebrüteten Blutbouillon in graduirten Meßzylinder, fügt 5 ccm Äther hinzu und schüttelt. Dann 5 ccm Eisessig, schütteln. Wieder 5 ccm Äther, schütteln, dann stehenlassen. In der Regel setzt sich nach ganz kurzer Zeit ein Niederschlag ab, ein völlig klares von Hämatin braungefärbtes Essigsäureätherextrakt steht darüber. In diesem befindet sich das etwa vorhandene Porphyrin. Ausnahmsweise setzt sich manchmal eine Probe nicht ab. Langes Stehenlassen oder Wiederholung der Ausschüttelung führt dann doch meist zum Ziel. Von diesem klaren Ätherextrakt bringt man 8 ccm in ein Reagenzglas, fügt 5 ccm der Salzsäurelösung hinzu, läßt absitzen, schüttelt dann wieder, läßt wieder absitzen, kurzum extrahiert das Porphyrin möglichst vollständig, was sehr rasch geht. Die Salzsäure bleibt fast stets farblos, wenn kein Porphyrin (eventuell etwas gefärbt durch Indol), wird je nach dem Porphyringehalt schwach bis stark karminrot. Man hält dann die gefärbte Salzsäureschicht direkt vors Spektroskop und beurteilt, ob keine, sehr schwache, mittlere oder starke Porphyrinstreifen da sind. Hat man sich spektroskopisch überzeugt, daß tatsächlich Porphyrin vorliegt, so kann man die rote Salzsäurelösung auch kolorimetrisch abschätzen. Zur Abschätzung der Leistungskraft des Porphyrinsynergismus empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

Man legt sich ein Schema für 6—8 Tage an:

z. B.	2. Tag	3.	4.	5.	6.	7.	8.
	rot	rot	rot	+	++	+++	++++

Das Wort „rot“ bezieht sich natürlich auf das Aussehen der bebrüteten Probe vor Anstellung der Porphyrinreaktion. Man sieht täglich nach, ob schon Umschlag in die Braunrotfärbung eintrat, was sehr geringe Mühe macht. Dadurch gewinnt man zunächst ein Urteil über die Schnelligkeit des Eintretens der Porphyrinbildung. Sobald der Umschlag eintrat, stellt man in der angegebenen Weise die Porphyrinreaktion an und schätzt kolorimetrisch und spektroskopisch nur mit den Ausdrücken schwach, mittel, stark (+, ++, +++) ab. Man bekommt so einen klinisch hinreichend genauen Ausdruck der Intensität dieses Prozesses. Man kann die Ergebnisse dann etwa in folgender Weise ausdrücken:

negativ;  $\frac{3}{+++}$ ;  $\frac{5}{++}$ ;  $\frac{8}{+}$  usw.,

so daß man die Stärke des Fäulnisvorgangs mit einem Blick übersehen kann. Es ist von Wichtigkeit, die Ernährungsweise des Patienten genau zu kennen, bzw. nach Schmid-Straßburger'scher Probekost zu untersuchen, u. U. die Probe an mehreren Tagen mit verschiedenen Stuhlproben anzustellen. Es ist noch näher festzustellen, ob man nach geeigneter stomachaler Hämoglobinzufuhr nicht auch den Stuhl direkt auf Porphyrin untersuchen und dieses quantitativ abschätzen kann. Man

könnte z. B. Hämatogenpulver genau dosieren. Zweifellos wird fast in jedem Fall Porphyrin im Stuhl nachweisbar sein, die Frage ist nur die, ob einigermaßen greifbare quantitative Unterschiede zutage treten werden. Wir haben darüber noch keine Versuche angestellt, die jedoch begonnen werden sollen. Mit beiden Methoden könnte dann der Einfluß der Ernährung, des Nahrungswechsels von Medikamenten usw. untersucht werden.

#### Zusammenfassung:

Versetzt man Blutbouillon von alkalischer Reaktion mit etwas menschlicher Stuhlaufschwemmung, so entsteht sehr häufig nach 2–6 Tagen ein Porphyrin. Die optimale H-Ionenkonzentration für diese Porphyrinbildung ist etwa pH 7,0–7,3, bei saurer Reaktion bleibt sie aus. Das wirksame Agens läßt sich in Blutbouillon und auch in gewöhnlicher Nährbouillon anscheinend fast unbegrenzt fortzüchten und erträgt einige Minuten einwirkende Siedetemperatur.

Es ergibt sich, daß nur sporenhaltige Bakterien in Betracht kommen können, von denen Obligatanaerobier von der Art des *B. putrificus* die Hauptfaktoren sind, die aber Hilfsbakterien brauchen. Es handelt sich um einen bakteriellen Synergismus.

Die Mischflora normaler Herbivoren- und normaler menschlicher Säuglingsstühle bildet kein Porphyrin aus Blut.

Die Stärke der Porphyrinbildung geht weder mit der Stärke der Indikan-Stuhllindol-Schwefelwasserstoff- noch Stuhl-Ammoniakbildung parallel; diese Stoffe werden auch von nicht obligatanaeroben eiweißspaltenden Bakterien gebildet.

Die Porphyrinbildung zeigt Tätigkeit von Obligatanaerobiern und Fäulnis mit Zerfall (Fäulnis 2. Grades) an.

Die Stärke des Porphyrinbildungsvermögens von Stuhlaufschwemmungen kann zur Beurteilung der Darmfäulnisvorgänge klinisch verwendet werden. Galle hemmt die bakterielle Porphyrinbildung sehr stark, die wirksamen Faktoren dabei sind taurocholsaures und glykocholsaures Natron.

Auch Zucker wirkt sehr hemmend, offenbar wegen Überwucherns der Gärungserreger im Bakteriengemisch. Rohrzucker und Milchsücker mehr wie Traubenzucker.

Mit der Methode läßt sich die Einwirkung von Darmantiseptics und anderer Chemikalien auf die Darmfäulnis studieren.

Genauere Beschreibung einer klinischen Porphyrinmethode als Darmfäulnisprobe.

Aus der 3. medizinischen (Nerven-)Abteilung des Allgemeinen  
Krankenhauses Hamburg-St. Georg.

## Die Spinalerkrankung bei perniziöser Anämie.

Von

Dr. Ernst Trömner.

Die Lehre von den anämischen Spinalerkrankungen hat sich aus der Lehre von der kombinierten Systemerkrankung entwickelt. Indes zeigte sich bald, daß die Kahler-Pick-Westphal'sche Krankheit sich mehr und mehr in Syndrome anderer Ätiologie auflöste. Besonders fanden Erb, Lichtheim, Eisenlohr, Noorden, Minnich, Nonne u. a., daß kombinierte Systemerkrankungen häufig bei progressiven Anämien auftreten, und zeigten anatomisch (Nonne), daß in solchen Fällen die Spinalerkrankung aus der Konfluenz kleinster, von den Gefäßen ausgehender myelitischer Herde entsteht in Verbindung mit auf- und absteigenden Degenerationen. Die kombinierte Systemerkrankung enthüllte sich als Myelitis disseminata confluens. Als klinische Symptome sollten ihnen entsprechen Reflexanomalien, Pyramidenzeichen, Blasenstörungen.

Weiter ausgebaut wurde diese Lehre nun klinisch durch Strümpell, Teichmüller, Juliusburger und Bödecker, Rothmann, Clarke, Russel, Marburg, Siemerling, Dinkler, Batten und Collier u. a., anatomisch durch Pfeiffer, Brower und Blauwkuip, Henneberg, Jacob, Wohlwill und vor allem durch Henneberg, welcher zunächst den Namen funikuläre Myelitis wählte, in seiner letzten Arbeit aber (Klin. Woch. 1924 Heft 23) den Namen Myelose analog Nephrose vorschlug, um die Erkrankung als eine primär degenerative, nicht entzündlich-infiltrative zu kennzeichnen.

Ätiologisch dominierte von vornherein die Anschauung, daß das Spinalleiden nicht einfach von der anämischen Ernährungsstörung herrührt, obwohl vereinzelt auch nach jähen starken Blutverlusten Spinalsymptome mit Erblindung beobachtet wurden (Connell),

sondern daß beide Syndrome, sowohl das anämische, als auch das spinale durch Toxine verursacht werden. Diese Hunter-Grawitz'sche Lehre von der Entstehung hämolytischer Toxine im Magen-Darmkanal wurden besonders von amerikanischen Autoren noch weiter spezifiziert. Hurst und Bell z. B. behaupteten, daß Toxine einerseits hämolytisch, andererseits neurotoxisch wirkend, im Magen-Darmkanal durch eine besondere Streptokokkenform gebildet würden, welche den Magen infolge seines Salzsäuremangels ungehindert passierten. Sie verkannten aber, daß der Salzsäuremangel, resp. die schon von Erb und Martius nachgewiesene Achylia gastrica nicht Ursache, sondern Folge einer schon von Eisenlohr gefundenen Atrophie der Magendrüsen ist, ebenso wie die Verfettung des parenchymatösen Organe und der Zerstörungsprozeß im Zentralnervensystem nur Folgen des im innersten Kern noch unbekanntes Krankheitsprozesses sind. Daß die Nervenerkrankung sich nicht auf das Rückenmark beschränkt, sondern auch das Hirn ergreift, nicht nur in Form von Hirnchwäche-Zuständen (Vergeßlichkeit, Schwindel. Insuffizienz), sondern auch in Form von ausgesprochenen depressiven oder halluzinatorisch-paranoiden Psychosen wissen wir durch Marcus, Behrens, Pirckelt, Williams, Pfeiffer, Siemerling u. a.

In den den Neurologen vorgelegten Fällen schwerer nervöser Erkrankung bei anämischen Zuständen ist stets eine Reihe von Möglichkeiten zu berücksichtigen. Wir wissen, daß Pseudo-Systemerkrankungen nicht nur bei verschiedenen kachektisierenden Prozessen vorkommen, z. B. bei Carcinom, Helminthiasis, Leukämie, Endokarditis, Sepsis, chronischen Alkoholismus (Homen, Nonne) Malaria (Henneberg), sondern daß das anämische Blutbild keineswegs immer die Spinalerkrankung zu begleiten braucht, daß diese vielmehr der sichtbaren Anämie lange vorausgehen kann — in einem Falle Norburys angeblich sogar 15 Jahre. Wenn auch ausgebildete Fälle ein charakteristisches Blutbild zeigen, also hoher Färbeindex, Megalo- und Poikilocytose — und wenn auch die meisten Biermer'schen Anämien Spinalsymptome entwickeln, nach Hamilton und Nixon ca.  $\frac{3}{4}$ , nach Norbury 60—80 %, nach Henneberg 80 %, so sind doch in Frühfällen noch so häufig Zweifel oder Irrtümer möglich, daß die Kenntnis der folgenden Fälle eine Bereicherung der Diagnostik bedeuten wird, zumal ich mehrere ungewöhnliche Symptome beobachten konnte.

#### Fälle:

1. Hi. 49jähr. Frau, welche 1913 eine Thyreodektomie erlebte wegen Basedow-Beschwerden, dann aber sich gesund fühlte, begann 1917

**Schwäche, Unsicherheit und Steifheit der Beine zu fühlen. Im letzten Winter Kältegefühl beider Beine, Appetitlosigkeit mit Erbrechen, seit einigen Wochen Reißen in den Beinen, besonders bei Kälte, und vorübergehend Harnverhaltung.**

Die Untersuchung zeigte eine gelblich blasse Haut, glatte Zungenatrophie, geringen Exophthalmus und Gräfe; ferner am Nervensystem geringe Nerven- und Muskelempfindlichkeit, Fehlen eines Knie- und beider Achillesreflexe, große Schwäche der Beine, breitbeiniger unsicher-ataktischer Gang, starker Romberg, geringe Atrophie des rechten Unterschenkels, sowie Pyramidenzeichen in Form von Babinski und Wadenphänomen (Trömner). Die Tiefensensibilität war auch für Vibration gestört; andauernd bestanden starke rheumatoide Schmerzen in Beinen und Brust, besonders bei tiefem Atmen. Magensalzsäure fehlte.

Blutuntersuchung ergab Hämoglobin 50, Erythrocyten 2,38, Färbindex 0,9, Leukocyten 5000; dagegen das rote Blutbild normal bis zum Tode! Trotzdem wurde auf Grund der Spinalerkrankung die Diagnose Perniciosa gestellt und durch die Autopsie bestätigt.

2. Ha. 63jähr. Frau, welche schon 1897 während ihrer zweiten Schwangerschaft einen, dem jetzigen ähnlichen Zustand durchgemacht haben soll, litt in den letzten Jahren häufig unter schweren Aufregungen durch ihre Schwiegertochter, welche sie bei jeder Gelegenheit ausschimpfte, tötlich bedrohte: „Du alte Hexe, dich muß man umbringen“ u. dgl. Unter solchen Aufregungen entwickelte sich allmählich in den letzten zwei Jahren das jetzige Leiden. Sie wurde mehr und mehr nervös, schwach, fühlte Vertaubung an Gesäß und Füßen, häufiges Prickeln und Puls bis in die Fingerspitzen. Seit zwei Jahren war sie so schwach, daß sie manchmal schon nach 10 Schritten hinfiel. Ein Knöchelbruch bei Gelegenheit eines solchen Falles auf ebener Erde wurde Anlaß zur Aufnahme ins Krankenhaus.

Die Untersuchung ergab: gelblich blasse Farbe, Druckempfindlichkeit von Leib und Kopfnerven, Schwerhörigkeit, fast fehlender Cornealreflex. Die Arme waren schwach und zeigten gesteigerte Reflexe mit deutlichem Fingerphänomen (Trömner); das rechte Bein war 2 cm magerer als das linke, der Gang stark ataktisch-paretisch. Muskelreflexe lebhaft, Babinski schwach, Wadenphänomen deutlich. Magensalzsäure fehlte, der Stuhlgang wechselte zwischen Verstopfung und Durchfällen. Der Blutbefund deutlich: Häm. 74, Erythrocyt. 3,6, Index 1, geringe Poikilocytose.

Die Diagnose wurde auf Grund des, wenn auch spärlichen Blutbefundes und der ausgesprochenen Spinalerkrankung auf Perniciosa gestellt und durch die Sektion bestätigt (Himbeer-Gallertmark, Eisenleber, Verfettung von Herz und Leber.

3. Bö. 38jähr. Frau, welche früher Lues hatte (5 Umschläge und 2 Totgeburten), aber vor dem Krieg durch mehrere Quecksilber- und Salvarsankuren anscheinend geheilt wurde, krankte seit 1½ Jahren an Blässe, Mattheit, besonders beim Gehen, und Nachtschweißen. Status: blaßgelbliche Haut, systolisches Herzgeräusch, allgemeine Schwäche, lebhaft Muskelreflexe, leichte Atrophie der Beine, besonders des vastus int. und tibialis ant. Babinski, Wadenphänomen, Fehlen der Bauchhautreflexe,

allgemeine Hypästhesie der unteren Körperhälfte und endlich deutlich skandierende Sprache. Magensalzsäure fehlte und das Blutbild war ziemlich deutlich anämisch: Häm. 28, Erythrocyt. 1,7, Index 0,8, Leukoc. 2200, mäßige Poikilocytose.

Die Diagnose wurde durch die Sektion bestätigt: Himbeermark, seröse Blutungen am Perikard, Pleura und Darm.

4. Ma. 54 jähr. Frau, hereditär mannigfach belastet — Tuberkulose bei Vater und Geschwistern, Hirnschlag und Zucker bei anderen Geschwistern — klagte seit einigen Wochen über Magenschmerzen, Angstzuständen, Verlangsamung der Sprache, Vergeßlichkeit, Abmagerung und schmerzhaftes Prickeln in Zunge und Händen. Sie war eine blasse Frau mit diffus bräunlicher Pigmentierung an Brust und Rücken und mit Papillaratrophie der Zunge. Neurologisch: geringer Nystagnus, Schwäche der Glieder, Steigerung der Muskelreflexe, jedoch ohne Pyramidenzeichen. Im Blut mäßige Poikilocytose bei einem Färbeindex von nur 0,78 und 38 Häm. Trotz so geringer Spinalveränderungen verfiel sie außerordentlich schnell; weshalb klärte z. T. die Sektion auf. Neben typischen Knochenmarkveränderungen ein mäßiger Hydrocephalus internus und als seltenerer Befund eine Pachymeningitis haemorrhagica.

5. Ehl. 61 jähr. Mann. Seit 1½ Jahren Schwindel, Ohrensausen, Vergeßlichkeit, Flockensehen, Gürtelgefühl, Brennen im Kreuz, Schwäche und Unsicherheit der Beine, Urin- und Stuhlverhaltung.

Status: gelblichblasse Haut, glatte Zunge, Hautblutungen beim Rumpel-Leede'schen Versuch, ferner neurologisch: Schwäche der Glieder, Zittern der Finger, deutliches Fingerphänomen als Ausdruck der Armreflexsteigerung, Hypertonie der Beine mit Babinski und Wadenphänomen, Achillesareflexie und sehr schwacher Bauchhautreflex bei lebhaftem Bauchmuskelflex (Trömner). Diagnose: kombinierte Systemerkrankung bei Biermer'scher Anämie. Sektion: Himbeermark, Eisenleber u. a.

6. Alb. 61 jähr. Mann, hat seit einigen Jahren ab und zu Harnretention; seit ½ Jahr Steifheit der Beine beim Gehen und Treppensteigen und seit ¼ Jahr stechende Schmerzen in den Oberschenkeln, besonders bei Kälte.

Status: Glatte Zunge, Salzsäuremangel, reaktionssträge Pupillen, Nystagnus, spastische Paraparese der Beine mit Reflexsteigerung, Babinski und Wadenphänomen, spastisch-ataktischer Gang, Hypästhesie bis zum Nabel herauf bei geringer Tiefendruckempfindlichkeit: Blässe und das nun bekannte Spinalsyndrom legte die Diagnose Perniziosa nahe. In der Tat ergab die Blutuntersuchung Häm. 58, Erythrocyt. 3,8, Index 1,2, geringe Poikilocytose und vereinzelte Normoblasten. Häufiges Katheterisieren wegen Urinretention und dann Dauerkatheter verursachten allmählich eine aufsteigende Infektion der Harnröhre, an welcher A. nach 5 wöchentlichem Krankenhausaufenthalt starb.

Dementsprechend ergab die Sektion: Prostatahypertrophie, aufsteigende Cystopyelonephritis, Degeneration der Hinter- und Seitenstränge des Rückenmarks, aber nur geringe Haemosiderosis jecoris und nur einzelne himbeerfarbene Flecken in den großen Röhrenknochen. Angesichts dieses wenig charakteristischen Fundes konnte es fraglich sein, ob hier eine durch die Pyelonephritis hervorgerufene sekundäre Anämie vorlag

oder eine primäre Bluterkrankung; da aber der Kranke vor seiner Krankenhausaufnahme nicht katheterisiert worden war und seine anämischen Beschwerden schon mindestens 1 Jahr lang bestanden, da endlich sowohl das Blutbild als auch die charakteristische Spinalerkrankung auf eine progressive Anämie hinwiesen und da ferner die anatomischen Zeichen Hämosiderosis und lymphoide Umwandlung des Knochenmarks, wenigstens in geringem Grade, vorhanden waren, so darf auch hier die Diagnose Perniziösa mit gutem Gewissen gestellt werden, wenn wir uns auch bewußt bleiben, wie umstritten sowohl die Auffassung der P. A. als klinische Einheit, als auch die ätiologische Deutung der funikulären Myelose noch ist. Aber das konzentrische Zusammentreffen vieler charakteristischen Momente, Myelose, Eisenleber, glatte Zungenatrophie und der durchaus charakteristisch schnelle Verlauf rechtfertigen die Diagnose.

7. Frü. 52jähr. Mann, welcher nach längerer Arbeit im Kühlhause Weihnachten 1923 Magendruck, starke Blässe und Prickeln beider Hände, sowie Mattheit der Beine fühlte. Seit Januar 1924 arbeitsunfähig. Der Status ergab: Glatte Zunge, einen Blutdruck von 100, geringe Ataxie des rechten Armes, feinschlägiges Zittern der Hände und einen stampfenden Gang bei gesteigerten Muskelreflexen der Beine, aber ohne Pyramidenzeichen. Blässe und die schmerzhaft Parästhesie der Hände regten den Verdacht auf anämische Erkrankung. In der Tat war der Färbeindex 1,4 bei 50 Hämoglobin und 1,8 Erythrocyten, jedoch war das Blutbild normal. Unter massiver Eisenbehandlung besserte sich der Hämoglobingehalt auf 78 und das subjektive Befinden soweit, daß er als wesentlich gebessert entlassen werden konnte.

Daß auch in diesem, noch unausgesprochenen Falle die Diagnose Perniziösa nahelegende Moment ist eine ausgesprochene Heredität, sofern 3 seiner 5 Geschwister ebenfalls an Perniziösa erkrankt sind; Bruder und Schwester starben und ein Bruder ist jetzt noch in Behandlung von Dr. Custodis in Neuengamme, der so freundlich war, uns das charakteristische Blutbild der Geschwister mitzuteilen. Die auffallende Heredität dieses Falles weist darauf hin, daß in der noch durchaus ungeklärten Pathogenese unserer Erkrankung endogene Anlagen eine entscheidende Rolle spielen können. Ob den Anlaß zur Manifestation dieser Anlage die lange Arbeit im Kühlhaus gegeben hat, ist unsicher.

Fassen wir nun die hier gewonnenen neurologischen Erfahrungen zusammen, so lieferten auch diese Fälle ein zwar mannigfach wechselndes, aber doch durch Hauptzüge charakterisiertes Krankheitsbild. In fast allen Fällen ein vorwiegend spinales Leiden von  $\frac{1}{2}$ —7jähriger Dauer mit den Symptomen einer kombinierten Systemerkrankung, d. h. Steigerung oder noch häufiger Herabsetzung (Sub- oder Areflexie) der Beine in Verbindung mit Pyramidenzeichen, Babinski und Wadenphänomen und mit Steigerung der Armreflexe (Fingerphänomen); motorisch von vornherein allgemeine Schwäche, besonders der Beine, später mit ataktisch-paretischem Gang. Atrophien mäßigen Grades zeigten drei Fälle. Auf sensiblem Gebiet

sind zweifellos die schmerzhaften Parästhesien in Händen, Füßen und eventuell der Zunge besonders charakteristisch, besonders wenn sie, wie im Falle Ma mit Papillaratrophie der Zunge verbunden sind. Charakterisch ist für diese Schmerzen, daß, wie sie durch Erkältung hervorgerufen werden können, sie auch in der Kälte wachsen. Die reißenden Schmerzen der Beine, welche im Falle Wei. „wie ein Ring um die Knie“ empfunden wurden, waren im Falle Hi. so heftig, daß Pat., obwohl reichlich Morphium bekommend, doch flehentlich um Erlösung bat von ihren peinigenden Leiden. Als ihre Ursache sind, ebenso wie die der gelegentlichen Atrophien, neuritische Begleitprozesse anzusehen, soweit nicht etwa Reizzustände in den Seitensträngen in Frage kommen. Die erwähnten geringen Atrophien der Beinmuskulatur mit nur quantitativer elektrischer Veränderung fand ich in drei Fällen (Hi., Ha., Bö.). Recht charakteristisch ist die in sechs Fällen gesehene Papillaratrophie der Zunge. Neigung zu Blutungen zeigten sich vereinzelt, im Erfolg des Rumpel-Leede'schen Versuchs, in Subserosablutungen und einmal als begleitende Pachymeningitis hämorrhagica. Bisher nicht beachtet sind Störungen der Sprache, welche ich in zwei Fällen fand (Bö. und Ma.). Die schon wiederholt bemerkte Ähnlichkeit unserer Krankheit mit der multiplen Sklerose wird dadurch noch größer. Wenn auch Henneberg eine täuschende Ähnlichkeit mit letzterer Krankheit ablehnt, so muß ich doch Bramwell und Löwenberg zustimmen, daß rein neurologisch Verwechslungen durchaus möglich sind. Von unseren Fällen hatten mehrere Nystagmus (auch von None, Henneberg und Bramwell erwähnt), skandierende Sprache, Mangel der Bauchhautreflexe bei Steigerung der Bauchmuskelreflexe (Trömner) und spastisch-ataktische Gehstörungen mit Pyramidenzeichen. Dieser Skleroseähnlichkeit gegenüber spricht für funikuläre Myelose: Späteres Alter, schnellerer, sehr selten remittierender Verlauf, initiale meist schmerzhaftes Parästhesien, z. T. mit objektiven Sensibilitätsstörungen verbunden, ferner nicht selten mäßige Muskelatrophien und meistens Abschwächung der Beinmuskelreflexe.

Zu den, zuletzt von Henneberg als selten genannten Symptomen würden durch meine Beobachtungen also hinzutreten: Muskelatrophien, Störungen der Sprache, besonders Skandieren und eine erhöhte Knochenbrüchigkeit (Fall Ha.).

Daß auch hier Frauen die Männer überwiegen (im Verhältnis 5 zu 3) entspricht häufigen Erfahrungen; wemgleich Strümpell das Verhältnis für annähernd gleich hält. Die Dauer, auch unserer



**Fälle**, war meist eine kurze, nur von wenig Jahren; nur zweimal betrug sie 6 und 7 Jahre. Auf fiel mir, bei Vergleichung der Krankenhausaufenthalte, daß fast sämtliche Fälle eine Zeit von 40—60 Tagen bei uns gelegen hatten, also 5—6 Wochen vor ihrem Tode ins Krankenhaus gekommen waren. Das kann ungewöhnliche Zufallsgruppierung sein, kann aber auch ausdrücken, daß der Krankheitsprozeß gerade in seinen letzten Monaten eine auffallende und besorgniserregende Steigerung erfuhr.

Auch die Blutbefunde unserer Fälle gehören zu den relativen Werten: kein Zeichen, welches an sich pathognostisch wäre und dessen Fehlen die Diagnose ausschloße. Erstaunlich ist, daß 4 unserer Fälle, also die Hälfte, bis zum Tode ein normales rotes Blutbild hatten, obwohl die Sektion Himbeermark und andere Zeichen der PA. aufdeckte, ein dringender Anlaß, die von Nägeli u. a. vertretene Meinung zu korrigieren, daß die Diagnose PA. sich nur auf das Blutbild gründen dürfe. Im Gegenteil zeigen unsere Fälle deutlich, daß hochgradig anämische Zustände in Verbindung mit einem typischen Spinalbefund auch ohne das charakteristische Blutbild oder schon vor seinem Auftreten als PA. diagnostiziert werden können. Das ist in Kreisen der inneren Klinik noch viel zu wenig bekannt, wie ein Blick in die Lehrbücher zeigt.

Auch sonst ist der Blutbefund keineswegs immer typisch und setzt sich meist nur aus einzelnen der bezeichnenden Merkmale zusammen. Die Übersicht unserer Blutbefunde lehrt z. B., daß der immer als kardinal geltende Färbeindex nur viermal über, dagegen viermal 1 war oder darunter. Leukocyten hatten mehrere Fälle 5000 und darüber, und nur einer Leukopenie. Umgekehrt waren die Lymphocytenzahlen in der Hälfte normal oder erhöht, in der Hälfte vermindert. Überhaupt scheinen die Fälle mit Spinalbefund gerade weniger ausgesprochene Blutbilder zu liefern, als die ohne Myelose tödlich verlaufenen, wenn auch die Spinalerkrankung den tödlichen Ablauf an sich beschleunigen könnte. Ja, es wäre sogar denkbar, daß eine Alternanz zwischen Blut- und Markerkkrankung in dem Sinne bestände, daß ein, beiden zugrunde liegendes Gift entweder das Blut oder das Mark vorwiegend schädigt, entweder hämolytisch oder myelotoxisch wirkt, so daß hier ein ähnliches Wechselverhältnis, wie etwa zwischen Haut- und Rückenmarksyphilis, vorläge. Wie hier von der Haut Abwehrkräfte ausgehen, so würden bei der Bluterkrankung vom Knochenmark Regenerationskräfte ausgehen, deren Produkte ja das charakteristische Blutbild liefern. Es wäre dann denkbar, daß eine frühzeitig auftretende Mark- und Nervenerkran-

kung die Blutregenerationsbestrebungen des Organismus beeinträchtigte. Aber das sind Vermutungen, welche an einem größeren Material geprüft werden müßten.

Anämische Spinalerkrankungen ohne typisches Blutbild bieten auch die Möglichkeit manche Fälle des höheren Alters aufzuklären, welche bisher noch unter der Flagge kombinierter Systemerkrankung segelten, z. B.:

9. Br. ein 38 jähr. Mann, hereditär belastet, sofern Vater asthmatisch war und die Mutter an Leberkrebs starb, fühlte vor 8 Jahren zuerst Schwäche und Steifheit der Beine in Verbindung mit rheumatoiden Schmerzen. Seit 5 Jahren war er infolge zunehmender Schwäche meist bettlägerig. In letzten Jahren gesellten sich Schwäche und Schütteln der Arme hinzu und seit Wochen Harnverhaltung. Er machte den Eindruck großer Hinfälligkeit, hatte Zittern der Finger, beiderseits Fingerphänomen, Quadrizepsspannung beider Beine mit gesteigerten Muskelreflexen und Fußklonus, aber ohne Babinski. Vom Becken an war eine diffus begrenzte allgemeine Hypästhesie nachweisbar. Das Blutbild war bei einem Hämoglobingehalt von 55 normal. Die gestellte Diagnose kombinierte Systemerkrankung wurde durch die Sektion bestätigt, die übrige Sektion wurde leider verweigert.

Trotz fehlender Blutveränderungen möchte ich auch diesen Fall ebenso sicher, wie die Fälle Hi. und Eh. zur Klasse der übrigen rechnen. Die Vorgeschichte, die charakteristischen Klagen, das Symptombild, das höhere Alter und die autoptische Bestätigung einer funikulären Myelose sprechen dafür. Daß die PA. auch das Greisenalter nicht verschont, hat u. a. Curschmann gezeigt.

Die ätiologische Auffassung der anämischen Myelose kann natürlich an unseren Fällen nur wenig gewinnen. Wir wissen, vor allem durch Henneberg und Wohlwill, daß sie eine degenerativ-parenchymatöse Erkrankung der weißen Substanz, also eine Leukomyelose ist, welche, falls der Vergleich mit der Nephrose sich bewährt, im wesentlichen biochemisch erklärt werden müßte. Es fragt sich, ist die Markerkrankung eine reine Ernährungsstörung, etwa wie die Erblindung nach starken Blutverlusten, oder nicht? Eine spezifische Folge der Biermer'schen Anämie ist sie jedenfalls nicht, da sie bekanntlich bei verschiedenartigen kachektisierenden Prozessen auftreten kann. Immerhin, wenn sie mit Vorliebe uns so häufig (bis zu 80 %) bei Perniziosa erscheint, so müssen Prädispositionsursachen vorliegen; entweder im Gefäßsystem oder in zirkulierenden Stoffen. Gewiß nimmt die Erkrankung ihren Ursprung von Gefäßen und konfluiert erst allmählich zu größeren sich dann longitudinal ausdehnenden Herden. Aber Erkrankung der Gefäßwände braucht nicht Ursache der Markerkrankung zu

sein, da die Gefäßwände selbst lange intakt bleiben können (Wohlwill). Vielmehr setzt der Prozeß mit symmetrischen Herden ein, welche allmählich zu Strangdegenerationen konfluieren und zwar nur in Randbezirken der weißen Substanz. Das alles spricht dafür, daß die Erkrankung eine toxisch-degenerative ist, bewirkt durch blutkreisende Gifte, Darmgifte (Seyderholm) — daher der Ausgang der Herdbildung von den Gefäßen — welche offenbar die besonders disponierten Seiten- und Hinterstränge schädigen. Auffällig ist daher, daß es gerade die längsten Leitungssysteme des Rückenmarks sind, welche dem Gift erliegen. Jedenfalls muß, wenn auch die Giftwirkung zunächst von den Gefäßen ausgeht und hier somit die Anfangsherde der Erkrankung entstehen (Minnich, Nonne) doch, eine besondere Disposition der längsten Rückenmarksbahnen zu degenerativer Erkrankung angenommen werden, um dieses ziemlich typische und gleichartige Krankheitsbild zu erklären.

#### Literatur.

- M. Behrens, Monatsschrift f. Psychiatrie u. Neurol. 1920, H. 4. — Brouwer u. Blauwkuip, Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1915, H. 5. — Curschmann, Med. Klinik 1920. Ders., Münchener med. Wochenschr. 1921, S. 172. — Dinkler, Vortrag, Baden-Baden, Ref. Neurol. Zentralbl. 1907, S. 616. — Eisenlohr, Primäre Atrophie d. Magen- u. Darmschleimhaut usw. Deutsche med. Wochenschr. 1892, S. 1105. — Hamilton u. Nixon, Arch. of neur. 1921, Nr. 1. — Henneberg, Die funikuläre Myelitis. Lewandowsky's Handbuch d. Neurol. Bd. II, S. 769. Ders., Arch. f. Psychiatrie Bd. 40. Ders., Atypische Formen der funikulären Myelitis. Klin. Wochenschr. 1924, S. 970. — Homen, Strang- u. Systemscherkrankungen d. Rückenmarkes Bd. II. Handbuch d. pathol. Anat. des Nervensystems. Berlin 1904. — Hurst a. Bell, Brain 1922. — Jacob, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1894, H. 6. Ders., Fortschr. d. Med. 1897, Nr. 15. — Marburg, Rückenmarksaffekt. mit schwerer Anämie. Wiener klin. Wochenschr. 1900, Nr. 29. — Marcus, Psychose b. perniz. Anämie. Neurol. Zentralbl. 1902 S. 453. — Norbury, Fr., Med. Journ. 1921, Bd. 40, Nr. 4. — Nonne, Arch. f. Psych. 1893. — Ders., Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1895 u. 1899. Ders., Monatsschrift f. Psych. u. Neurol. 1906. Ders., Mitteilungen a. d. Hamburger Staatskr. 1907. — Pirkelt, Amer. Journ. of med. sciences Bd. 127, S. 1032. — Schroeder, Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 23. — Seyderhelm, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 14, S. 568. — Siemerling, Arch. f. Psychiatrie Bd. 45, S. 567. — Teichmüller, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde 1896. — E. H. Williams, Journ. of amer. med. assoc. 1914, Nr. 11. — Wohlwill, Allgem. Zeitschrift f. Neurol. Bd. 67/69.

Aus der Medizinischen Poliklinik zu Rostock.

## Über das Verhalten des wahren Blutzuckers bei Gesunden und Kranken.

(Untersuchungen mit einer neuen Methode.)

Von

**E. Grafe und K. Sorgenfrei.**

(Mit 2 Abbildungen.)

Sämtliche bisherigen klinischen Methoden zur Bestimmung des Blutzuckers benutzen die Eigenschaft des Traubenzuckers zu reduzieren. Absolut genaue Werte für den wahren Blutzucker könnten auf diese Weise aber nur gewonnen werden, wenn er die einzige reduzierende Substanz im Blute darstellte. Das ist aber nicht der Fall, denn es kommen hier eine große Reihe verschiedenster Substanzen mit gleicher Eigenschaft wie Harnsäure, Kreatin, Kreatinin, Aminosäuren, Glukuronsäure, Oxyproteinsäuren, Purine usw. vor (Lit. bei Stepp).<sup>1)</sup> Um zu entscheiden, ob und in welchem Umfange dadurch Fehler für die Beurteilung des wahren Blutzuckers entstehen, haben zahlreiche Autoren, wie Michaelis und Rona, Oppler, Takahashi (Lit. bei Bang,<sup>2)</sup> ferner Griesbach und Straßner,<sup>3)</sup> sowie C. Maase und H. Tachau<sup>4)</sup> vergleichende Untersuchungen über den Blutzucker mit Reduktionsmethoden und Polarimetrie angestellt. Dabei ergaben sich im allgemeinen recht gut übereinstimmende Werte. Das gilt aber, wie neue eingehende Versuche von W. Stepp<sup>5)</sup> zeigten, nicht für eingengtes Blutfiltrat und vor allem nicht für Diabetikerblut. Stepp<sup>6)</sup> arbeitete dabei

1) Erg. d. Phys. XX, S. 108, 1922.

2) Der Blutzucker. Wiesbaden 1913, Verlag von J. F. Bergmann.

3) Zeitschr. f. phys. Chem. 88, 199, 1913.

4) Zeitschr. f. klin. Med. 81, I, 1905.

5) l. c.

6) Zeitschr. f. phys. Chem. 107, 29, 1919.

mit sehr großen Blutmengen (meist 100 ccm), die mit Phosphorwolframsäure enteiwesigt wurden. Im Filtrat wurde die Phosphorwolframsäure durch Bleiacetat entfernt und letzteres wieder durch Schwefelwasserstoff beseitigt und dann Reduktion und Polarisation im zehnfach eingeeengten, von den Zusätzen befreiten Filtrate miteinander verglichen. Von besonderer Wichtigkeit war die Feststellung, daß Polarisation und Vergärung fast ausnahmslos identische Zahlen ergaben, so daß man in diesen Werten wohl die richtigen Angaben für den wahren Blutzucker erblicken muß.

Es lag daher der Gedanke nahe, die Vergärbarkeit des wahren Blutzuckers zur Ausarbeitung einer klinischen Methode für die Bestimmung dieses Stoffes zu benutzen. Der von Stepp eingeschlagene Weg kam dafür nicht in Betracht, denn er ist viel zu kompliziert und arbeitet mit viel zu großen Blutmengen, wie sie für Reihenuntersuchungen wohl nie zur Verfügung stehen. Mezger<sup>1)</sup> hat versucht, in einem etwas modifizierten Lohnstein'schen Gärungs-saccharometer die Gärung im unvorbehandelten Blute zu bestimmen, aber es arbeitet diese Methode, wie wir aus unseren eigenen Untersuchungen wissen, mit einer derartigen Fülle von Fehlerquellen, daß ihre Resultate völlig illusorisch werden. Abgesehen von allem anderen ist auch das Quecksilber für die geringen Ausschläge, um die es sich bei Blutmengen von 1 ccm handelt, ein viel zu wenig empfindlicher Stoff.

Viel aussichtsreicher schien es, den Druck der gebildeten Gärungskohlensäure im Barcroft'schen Blutmanometer zu bestimmen und daraus in der üblichen Weise nach den Gasgesetzen die gebildete Menge Kohlensäure und dann die vorhandene Zuckermenge zu berechnen. Voraussetzung für die Brauchbarkeit einer derartigen gärungsanalytischen Methode mußte sein, daß einmal das entwickelte Gas nur aus Kohlensäure besteht und daß andererseits im Blute keine anderen vergärbaren Substanzen außer Traubenzucker in irgendwie in Betracht kommender Menge vorhanden sind.

Was den ersten Punkt anbetrifft, so ist es klar, daß die alten Gärungsformeln von Gay Lussac, Pasteur, Liebig, Buchner u. a. (Lit. bei Neuberg und Hirsch)<sup>2)</sup> auch hinsichtlich der Endprodukte keineswegs mehr stimmen, aber es steht doch fest, daß bei genügend großer Wassermenge, die den Alkohol zurückhält, CO<sub>2</sub> das einzige gebildete Gas ist, das quantitativ in Betracht kommt.

---

1) Münchener med. Wochenschr. S. 320, 1920.

2) Erg. d. Phys. XXI, I. Abt., S. 400, 1923.

Wie Neuberg und Hildesheimer<sup>1)</sup> zeigten, vergärt die Hefe außer Zucker auch andere organische Verbindungen, wie z. B. Brenztraubensäure, Milchsäure und einzelne Aminosäuren unter Kohlensäureentwicklung, aber derartige Substanzen sind selbst im diabetischen Blute entweder gar nicht oder nur in so minimalen Mengen vorhanden, daß sie quantitativ nicht ins Gewicht fallen, selbst, wenn sie quantitativ vergärt würden, was nach den bisherigen Untersuchungen in der kurzen Versuchszeit wohl ausgeschlossen ist. Die im Diabetikerblut vorhandenen besonderen Substanzen können auch keine ernstlichen Fehlerquellen bedingen, da sie entweder, wie die Azetonkörper, nicht vergoren werden, wovon wir uns auch selbst durch Versuche überzeugten, oder wie das von Stepp<sup>2)</sup> hier gefundene Acetaldehyd in Alkohol übergeführt werden (Zus. bei Neuberg).<sup>3)</sup>

Versuche, die der eine von uns im Winter 1922/23 mit Herrn Dr. Langhans anstellte, zeigten, daß es im Prinzip möglich ist, in der skizzierten Weise unter Verwendung kleiner Blutmengen (bis zu 0,2 ccm herab) eine brauchbare klinische Methode zur Bestimmung des wahren Blutzuckers auszuarbeiten.<sup>4)</sup> Allerdings mußte darauf verzichtet werden, die nach den Formeln zu errechnende maximale Kohlensäurebildung zu erhalten. Einmal ist dies bisher selbst bei Verwendung großer Zuckermengen noch niemals gelungen, dann aber scheinen bei den für uns in Betracht kommenden kleinen Mengen von Zucker und Hefe die Dinge besonders ungünstig zu liegen. Tatsächlich wurden von Grafe und Langhans günstigenfalls, und auch das nur ausnahmsweise, 84% der theoretischen Menge erhalten. Es hängt das anscheinend damit zusammen, daß ein kleiner Teil des Zuckers als Glykogen abgelagert wird, ein anderer nicht vollständig vergoren wird; etwas Kohlensäure wird ferner trotz des schwach-sauren Mediums, in dem wir arbeiteten, auch physikalisch absorbiert. Diese letzte Fehlerquelle ließe sich wohl beseitigen, aber nur durch Komplizierung des Verfahrens. Außer den genannten Faktoren kommen aber wohl noch andere unbekannte Prozesse in Betracht. Jedenfalls erschien es notwendig, als Testobjekt jedesmal eine genau

1) Bioch. Zeitschr. 31, 170, 1911.

2) l. c.

3) l. c.

4) E. Grafe, Naturf. u. med. Ges. in Rostock. Sitzung vom 8. II. 23. Ref. Münchener med. Wochenschr. S. 82, 1923 und G. Langhans, Versuche zur Mikrobestimmung des wahren Blutzuckers. Inaug.-Diss. Rostock 1922.

**Bekannte Menge chemisch reinen Traubenzuckers zu vergären und die dabei erzielten Manometerausschläge unter Berücksichtigung der Größe der Gefäße der Berechnung der Blutwerte zugrunde zu legen. Auf diese Weise war gleichzeitig eine erhebliche Vereinfachung für die Berechnung gewonnen. Als zweite Kontrolle diente eine Aufschwemmung der Hefe selbst. Diese ist um so wichtiger, als die unvorbehandelte Hefe einen Sauerstoffverbrauch, von uns als biologischer Faktor bezeichnet, besitzt. Als dritte Kontrolle fungierte der Thermobarograph.**

Bei der weiteren praktischen Erprobung der Methode in ihrer ursprünglichen Form ergaben sich bald Schwierigkeiten durch das wechselnde Verhalten der Hefe. Die Gärkraft der käuflichen Präparate, die wir aus den verschiedensten Quellen, auch außerhalb von Rostock, bezogen, schwankte oft außerordentlich und war manchmal sehr gering. Dazu kam die wechselnde, oft sehr beträchtliche Größe des biologischen Faktors. Die Schwierigkeiten, denen wir damals trotz verschiedenster Vorbehandlung der Hefe nicht Herr zu werden vermochten, wuchsen in der warmen Jahreszeit ganz besonders, und da die Buchner'sche Zymase oder sonstige wirksame Hefeextrakte nicht zu erhalten waren, mußten die Versuche zunächst ruhen. Im Frühjahr dieses Jahres nahmen wir sie dann wieder gemeinsam auf, und zwar unter Verwendung von Hefekulturen, die wir teils durch die Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. v. Wasielewski vom hiesigen hygienischen Institut teils durch das Institut für Gärungsgewerbe in Berlin bezogen. Nach vielfach vergeblichen Versuchen, deren Mitteilung nur für die Biologie der Hefe von Interesse wäre <sup>1)</sup>, gelang es dann, eine gut und gleichmäßig vergärende Hefe zu züchten und auch den biologischen Faktor zu beseitigen, d. h. Gärkraft und Atmung der Hefe in einfacher Weise zu trennen.

### I. Beschreibung der Methodik.

Die Methode in ihrer letzten und zuverlässigsten Form gestaltet sich folgendermaßen:

#### a) Herstellung der Blutmischung.

Je nach der Anzahl der zu machenden Untersuchungen werden 1,0—5,0 ccm Blut, bei Verwendung kleinerer Gärgefäße kann man wahrscheinlich bis 0,2 ccm herabgehen, aus der gestauten Armvene ent-

---

1) Es sei dabei auf die Inauguraldissertation von K. Sorgenfrei „Untersuchungen über den wahren Blutzucker mit einer neuen gärungsanalytischen Methode“, Med. Fakultät Rostock 1924, verwiesen.

nommen und in ein Porzellanschälchen ausgespritzt. Mit einer genau geeichten Pipette wird dann ein bestimmter Teil (0,5—5,0 ccm) in ein Reagenzglas quantitativ übergeführt und mit der gleichen Menge Aqua dest. und 1 0/10 ige Essigsäure versetzt. Durch längeres, kräftiges Schütteln kommt es meist sofort zur Hämolyse, gleichzeitig wird die Kohlensäure ausgetrieben und das Hämoglobin maximal mit Sauerstoff gesättigt, beides ist für eine exakte Bestimmung unbedingt erforderlich. Sollte die Hämolyse nicht komplett sein, so kommt das Blutgemisch in eine Gefrier Mischung, in der sie erstarrt. Beim Erwärmen hinterher ist dann eine vollkommene Lösung eingetreten. Stehen nur kleine Mengen Blut zur Verfügung, so werden 1,5 ccm des Gemisches sofort verwandt. Anderenfalls wird die Mischung zum Absetzen der Stromata  $\frac{1}{4}$  Stunde zentrifugiert und dann nur die überstehende klare Mischung in gleicher Menge (1,5 ccm) für den Gärversuch benutzt.

#### b) Die Hefebereitung.

In ein zu  $\frac{2}{3}$  mit frischer Bierwürze aus der Brauerei gefülltes kleines Erlenmeyerkölbchen impft man unter aseptischen Kautelen einige Platinösen von einer gärkräftigen Brennereihefereinkultur auf Bierwürzeagar, die am besten vom Institut für Gärungsgewerbe in Berlin bezogen wird und als Stamm fast beliebig lange, zumal nach Umzüchten, haltbar ist. Nach 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank bei dem Temperatur-optimum der betreffenden Rasse (meist 30° C) zeigt sich unter starkem Schäumen ein dicker Bodensatz von Hefe, der von der Bierwürze abzentrifugiert wird. Nach 2—3 maligem Aufschwemmen und Waschen in lauwarmem Wasser und Abzentrifugieren wird der Bodensatz mit der dreifachen Menge Ringerlösung aufgeschwemmt. Einige Tropfen davon können zur Weiterzüchtung der Hefe in Bierwürze oder auf Bierwürzeagar verwandt werden. Von der Hauptmenge wird 1 ccm mit 5 ccm einer nach a) hergestellten Blutmischung vermischt, wobei es gleichgültig ist, um was für ein Blut es sich handelt, da wir hinsichtlich der Beeinflussung der Gärung zwischen vergorenem Diabetiker- und Normalblut keine sicheren Unterschiede fanden. Nach 4stündigem Aufenthalt im Brutschrank ist diese Blutmischung, die für die Zucker- und Hefekontrolle nach Abzentrifugieren benutzt wird, völlig vergoren, gleichzeitig hat die Hefe ganz oder fast ganz ihre Atmungsfähigkeit verloren, vielleicht unter dem Einfluß giftiger Substanzen, die bei der Hämolyse des Blutes entstehen. Die abzentrifugierte Hefe wird dann ihrerseits in etwa der doppelten Menge Blutgemisch aufgeschwemmt, 0,3 ccm davon werden für den Gärversuch verwandt.

#### c) Apparatur.

Zur Verwendung kamen die Barcroft'schen Blutgasmanometer in ihrer ursprünglichen Form. An den mit einem Hahn F verschließbaren Schenkel B ist ein mit sackartiger Ausbuchtung versehenes Kölbchen E, wie es Siebeck<sup>1)</sup> für seine Harnstoffbestimmung im Blut angegeben hat, luftdicht angeschlossen.

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. 116, 58, 1914



Abb. 1 gibt ein schematisches Bild wieder. Bezüglich aller Einzelheiten der Apparatur und Methodik sei zur Vermeidung von Wiederholungen auf die genaue Beschreibung Siebeck's<sup>1)</sup> in Abderhalden's Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden verwiesen.

Hier finden sich auf genaue Angaben über die sehr einfache Eichung der Apparatur, d. h. die Bestimmung des Volumens. Die von uns benutzten Kölbchen hatten, was sich für die Einfachheit der Berechnung sehr empfiehlt, alle annähernd die gleiche Größe (15—16 ccm). Je kleiner sie genommen werden, desto geringer können die verwandten Blutmengen sein. Das Kölbchen kommt in ein permanentes Wasserbad von ca. 30°, das durch Gas oder elektrisch durch Heizspulen geheizt wird. Die Temperatur muß innerhalb der kurzen Versuchszeit von 30—45' möglichst bis auf 0,1° konstant bleiben, was unter genauer Beobachtung des Manometerstandes des Thermobarographen (Apparat, der zur Bestimmung der Temperatur- und Druckschwankungen nur mit 1,8 ccm Ringerlösung gefüllt ist) durch Ein- und Ausschalten der Heizspulen persönlich oder durch ein gutes Kontaktthermometer elektrisch-automatisch geschieht.

Ein von einem Motor getriebenes Rührwerk sorgt für die gleichmäßige Durchmischung des Wassers. Von dem gleichen Motor wird auch das Hin- und Herschieben der Stange, an der die Manometer mit festem Punkte unterhalb hängen und geschüttelt werden, besorgt.<sup>2)</sup>

Zu jeder Versuchsreihe gehören drei Kontrollen, Nr. 1 Zuckerkontrolle zur Bestimmung der Gärkraft der verwandten Hefe (unter Verwendung reiner Traubenzuckerlösung), Nr. 2 Hefekontrolle zur Beurteilung des biologischen Faktors (Selbstgärung der Hefe oder Sauerstoffzehrung usw.), Nr. 3 Thermobarograph.

#### d) Die Durchführung und Berechnung eines Versuchs.

1,5 ccm der zu untersuchenden, in obiger Weise hergestellten Blutmischung werden mit genau geeichter Pipette auf dem Boden des absolut reinen und lufttrockenen, aus seinem Glasschliff herausgenommenen Kölbchens gebracht, wobei darauf zu achten ist, daß die Flüssigkeit langsam ausfließt, damit nichts an der inneren Pipettenwand hängen bleibt;

1) Abderhalden's Handb. d. Biol. Arbeitsmeth. Abt. IV, T. 10, Lief. 102, S. 251, 1923.

2) Für die Gärversuche ist diese Schüttelvorrichtung nicht unbedingt erforderlich, da das Durchmischen und Austreiben der Kohlensäure auch durch Schütteln des Apparates mit der Hand geschehen kann.

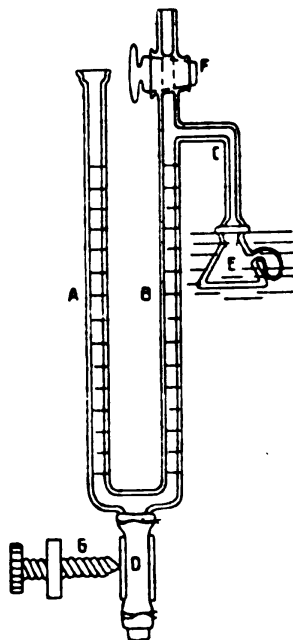


Abb. 1.

Schematische Darstellung eines Barcroft'schen Manometers mit Gärkölbchen.

0,3 ccm der angegebenen Hefeaufschwemmung werden dann mit abgebogener Pipette in die sackartige Ausbuchtung eingefüllt, wobei streng darauf zu achten ist, daß kein Tropfen daneben gerät oder an der Wand in die Blutmischung hineinrinnt, was sofort den Versuch unbrauchbar macht. Daher ist hinterher die Umgebung der Einmündung des Sackes sorgfältig mit Fließpapier abzutupfen. In analoger Weise wird der Manometer für die Zuckerkontrolle gefüllt, jedoch kommen hier nur 1,4 ccm einer vergorenen Blutmischung dazu, ferner 0,1 ccm einer 0,5 %igen reinen Traubenzuckerlösung an Stelle des Blutes. Für die Hefekontrolle werden 1,5 ccm einer vergorenen Blutmischung verwandt, für den Thermobarographen lediglich 1,8 ccm Ringerlösung ohne Hefe. Die Kölbchen werden dann luftdicht auf das gut eingefettete Ansatzstück aufgesetzt, und die fertigen Apparate an die Wand des Wasserbades eingehängt, so daß das Wasser die Kölbchen gerade bedeckt. Um einen vollständigen Temperatur- und Druckausgleich zu schaffen, werden die Apparate nach vorheriger Einstellung der Manometersperrflüssigkeit (Brodie'sche Lösung) auf 30 Strich mit offenen Hähnen langsam geschüttelt, nach etwa 10' wird der Hahn des Thermobarographen geschlossen und falls der Druck während weiterer 5 Minuten konstant bleibt, wird die Einstellung der anderen Apparate auf den Ausgangspunkt beiderseits noch einmal kontrolliert und auch hier der Hahn geschlossen. Nun beginnt der eigentliche Versuch. Die Manometer werden vorsichtig herausgenommen und in schräger Haltung läßt man unter Verschuß des freien Schenkels A mit dem Finger, um ein Auslaufen der Flüssigkeit zu verhindern, die Hefe aus der sackförmigen Ausbuchtung in das Innere des Kölbchens ausfließen und spült den Sack dann nochmals mit der Gesamtflüssigkeit aus. Dann werden die natürlich stets luftdicht abgeschlossenen Apparate bei wieder offenem Schenkel A in das Wasserbad gebracht und geschüttelt. Gewöhnlich beginnt schon in den nächsten Minuten ein deutlicher Anstieg der Sperrflüssigkeit im freien Schenkel. Alle 5 Minuten wird nach Abstellung der Schüttelvorrichtung, aber ohne Anhalten des Rührwerks, eine Ablesung vorgenommen, indem in dem geschlossenen Schenkel B mittels der Schraube C die Flüssigkeit genau auf den Ausgangspunkt (z. B. 30 Strich) eingestellt und dann der gleichzeitige Stand am offenen Rohr A notiert wird.

Sofern nicht sehr hohe Blutzuckerwerte vorhanden sind, ist die Gärung meist schon nach 20—30 Minuten beendet, was sich dadurch zu erkennen gibt, daß bei gleichen Thermobarographenstand innerhalb von 5 Minuten kein weiterer Anstieg der Flüssigkeit in A erfolgt. Der Versuch ist erst zu Ende, wenn wenigstens 2 dieser Ablesungen in den Manometern, welche das zu untersuchende Blut enthält, bei gleichem Thermobarographenstand sich decken.

Ein Beispiel für den Verlauf eines solchen Versuchs bringt Tabelle I.

In diesem Versuche sollte entschieden werden, ob Unterschiede

Tabelle I.

18. VI. 24 bei M. 45jähr. schw. Diab. mit Sepsis (z. Zt. Spur Acidose)  
(1,5 ccm Blutmisch. = 0,5 ccm Blut + 0,5 ccm 1% ige Essigs. +  
0,5 ccm A. d.)

Zeit	Temperat. des Wasser- bades	1,5 ccm Blut- misch. nicht- zentrifugiert + 0,3 ccm Hefeaufschw.	1,5 ccm Blut- misch. zen- trifugiert + 0,3 ccm Hefeaufschw.	Zucker- kontrolle 1,4 ccm ver- gorene Blut- mischung + 0,1 ccm 0,5% ige Zuckerlösung + 0,3 ccm Hefeaufschw.	Hefe- kontrolle 1,5 ccm ver- gorene Blut- mischung + 0,3 ccm Hefeaufschw.	Thermo- barograph (1,8 ccm Ringer- lösung)
8 <sup>00</sup>	31,2°	30 Strich	30 Strich	30 Strich	29 Strich	30 Strich
8 <sup>40</sup>	31,2°	189 "	184 "	92 "	31 "	30 "
8 <sup>45</sup>	31,1°	223 "	218 "	98 "	32 "	30 "
8 <sup>50</sup>	31,0°	232 "	230 "	100 "	30 "	30 "
8 <sup>55</sup>	31,0°	234 "	233 "	101 "	30 "	30 "
9 <sup>00</sup>	31,0°	240 "	239 "	104 "	31 "	30 "
9 <sup>05</sup>	31,0°	240 "	238 "	101 "	29 "	28 "
Unterschied gegenüb. Anfang		+210 "	+208 "	+71 "	0 "	-2 "
% Zucker		0,297 %	0,288 %	0,100 %	—	—

in den Blutzuckerwerten vorhanden sind, je nachdem die Stromata der lackierten Blutkörperchen abzentrifugiert sind oder nicht. Die gleichen Ausschläge in den beiden ersten Apparaten zeigen, daß das nicht der Fall ist. Gleichzeitig geht aus diesem Versuche hervor, daß der biologische Faktor (Hefekontrolle Apparat 4) = 0 ist und daß der Thermobarograph gleichfalls kaum Veränderungen (nur in den letzten 5 Minuten - 2) aufweist. Es ist sehr wünschenswert, diese beiden Korrekturen, welche bei den Gärungsausschlägen angebracht werden müssen, möglichst niedrig zu halten.

Die Berechnung eines Versuchs ist außerordentlich einfach. Zunächst müssen die in den Gärgefäßen abgelesenen Steigerungen des Druckes (Differenz zwischen Anfang- und Endablesung im Schenkel A bei dauernd beibehaltenen Anfangsstande im Schenkel B) nach den Veränderungen der Hefekontrolle, die gleichzeitig die Schwankungen des Thermobarographen mit zum Ausdruck bringt (Nr. IV im angeführtem Versuche) korrigiert werden. Ist die Hefekontrolle unter den Ausgangswert abgesunken, so ist die Differenz zwischen Anfang und Ende als positive Korrektur bei den Gärungsausschlägen anzubringen, im anderen Falle als negativer Wert.



bei der 0,5 ccm einer 0,1, 0,15, 0,2 und 0,3 % igen reinen Traubenzuckerlösung zu vergorener Blutmischung von drei verschiedenen Kranken hinzugesetzt und nebeneinander vergoren wurden.

	Versuch I	Versuch II	Versuch III	Versuch IV
vorhandener Zuckergehalt:	0,10 %	0,15 %	0,200 %	0,300 %
gär.-analyt. gef. „	0,10 %	0,152 %	0,209 %	0,303 %

Der Versuch zeigt gleichzeitig, daß die Herkunft des vergorenen Blutes auf den Gärungsvorgang ohne Einfluß ist.

Je mehr es mit zunehmender Übung und bei Verwendung einer guten, gärkräftigen Hefereinkultur und der gleichen Messuren gelingt, die Schwankungen in der Hefekontrolle und im Thermo-barographen zu vermeiden, desto besser werden die Resultate, so daß dann die Methode den bisherigen klinischen Reduktionsmethoden weder an Einfachheit noch an Genauigkeit nachsteht. Vor allem eignet sie sich für Serienuntersuchungen sehr gut. Gewisse Voraussetzungen in der Einrichtung der Laboratorien müssen natürlich erfüllt sein.

## II. Untersuchungen an Gesunden und Kranken.

Mit der geschilderten Methode haben wir bisher drei Versuche bei Gesunden, 24 bei Diabetikern, 30 bei anderen Kranken ohne Hyperglykämie, 6 bei anderen Kranken mit Hyperglykämie angestellt und zwar, indem in einer weiteren Probe von der gleichen Blutentnahme gleichzeitig das Reduktionsvermögen nach der kolorimetrischen Methode von Benedict<sup>1)</sup> bestimmt wurde. Sämtliche Blutentnahmen sind, soweit nicht besondere Zwecke verfolgt wurden, morgens nüchtern vorgenommen worden.

Wie es nach den Angaben der Literatur zu erwarten war, ergab die Gärungsmethode bei Gesunden die gleichen Werte wie Benedict's Verfahren, wenn man in Betracht zieht, daß beide Methoden mit maximal je 5 % Fehler rechnen. Die Reduktionsmethoden ergeben also hier einen guten Anhaltspunkt für die Menge des wahren Blutzuckers, die minimalen, tatsächlichen Unterschiede fallen in das Bereich der Fehlerquellen.

Nicht wesentlich anders gestalten sich die Versuche bei nicht diabetischen Kranken, für die Tabelle II 14 Beispiele bringt, je 7 für Kranke ohne und mit Hyperglykämie. Wenn die Gärungs-

1) Journ. of biol. Chem. 34, 1918, S. 203.

Tabelle II.

Beispiele für vergleichende Blutzuckeruntersuchungen mit Reduktionsmethode (Benedict) und Gärungsmethode.

I. bei nicht diabetischen Kranken.

a) ohne Hyperglykämie.

Kranker:	D. (Tbc.)	Ho. (Tbc.)	Sch. (Dys-peps.)	B. (Tbc.)	Sch. (Emph)	A. (Tbc.)	B. (Tbc.)
reduz.	0,088 ‰	0,075 ‰	0,105 ‰	0,097 ‰	0,105 ‰	0,103 ‰	0,097 ‰
gär.	0,082 ‰	0,758 ‰	0,100 ‰	0,071 ‰	0,100 ‰	0,098 ‰	0,084 ‰

b) mit Hyperglykämie.

Kranker:	Fr. (Tbc.)	St. (Tbc.)	J. (Neph.)	B. (Isch.)	B. (Ulc.)	E. (Rheum.)	E. (Obst.)
reduz.	0,135 ‰	0,11 ‰	0,11 ‰	0,130 ‰	0,111 ‰	0,150 ‰	0,125 ‰
gär.	0,125 ‰	0,111 ‰	0,11 ‰	0,133 ‰	0,106 ‰	0,154 ‰	0,129 ‰

II. bei Diabetikern.

Kranker:	H. (leicht)	W. (mittelschwer)	H. (mittelschwer)	M. (leicht)	B. (mittel)	J. (leicht)	G. (schwer)
reduz.	0,19 ‰	0,325 ‰	0,272 ‰	0,33 ‰	0,278 ‰	0,155 ‰	0,26 ‰
gär.	0,184 ‰	0,28 ‰	0,218 ‰	0,32 ‰	0,171 ‰	0,139 ‰	0,243 ‰

Kranker:	Pn (leicht)	B. (leicht)	B. (schwer)	M. (schwer)	H. (leicht)	J. (mittel)	Fl. (mittel)
reduz.	0,210 ‰	0,240 ‰	0,330 ‰	0,31 ‰	0,190 ‰	0,195 ‰	0,225 ‰
gär.	0,216 ‰	0,210 ‰	0,231 ‰	0,28 ‰	0,184 ‰	0,141 ‰	0,209 ‰

werte auch meist etwas unter den Reduktionszahlen lagen, im Mittel um ca. 4 ‰, so kommt vereinzelt auch das Gegenteil vor. Deutliche Differenzen bestanden aber nur in einem Falle (dem 4. der 1. Reihe), bei dem es sich um eine Tuberkulose handelte, Leider konnte nur dieser eine Versuch an dieser Kranken, die in ihrem klinischen Bilde keine Besonderheiten bot, angestellt werden. so daß wir daraus keine weitgehenden Schlüsse ableiten möchten.

Wir glauben daher, daß auch bei nicht diabetischen Kranken in der Regel die Reduktionswerte einen genügend genauen Anhaltspunkt für den wahren Blutzucker ergeben. Stepp<sup>1)</sup> fand besonders bei Nephritikern, vereinzelt merkwürdigerweise auch bei Normalen, im eingengten eiweißfreien Blutfiltrat deutliche Unterschiede. Da wir derartige Differenzen im genuinen, durch Essigsäure lackierten Blute bisher nicht feststellen konnten, so möchten

1) l. c.

wir für möglich halten, daß die eingreifende Vorbehandlung der untersuchten Blutflüssigkeit in Stepps Versuchen auf deren Zusammensetzung nicht ganz ohne Einfluß geblieben ist. Tatsächlich ist es schwer vorstellbar, daß, wie in einem Falle von Stepp (l. c. S. 124 Nr. 20) im genuinen Blute eines Gesunden ca.  $\frac{1}{3}$  der reduzierenden Substanz (0,044 %) aus Nichtzucker bestanden haben soll.

Prinzipiell anders gestaltet sich der Vergleich zwischen Reduktions- und Gärungswerten bei vielen Diabetikern.

Die 2. Hälfte der Tabelle gibt dafür 14 Beispiele. Ein Teil dieser Kranken lag auf der Medizinischen Klinik und wurde uns für unsere Studien von Herrn Prof. Curschmann zur Verfügung gestellt, wofür wir ihm zu großem Danke verpflichtet sind. Im allgemeinen divergieren mit zunehmender Schwere der Erkrankung die Paralleluntersuchungswerte in steigendem Maße. Bei leichten Fällen ist die Differenz manchmal nur angedeutet, in einzelnen mittelschweren und schweren Fällen liegen die mit unserer Methode gewonnenen Werte bis um 0,1 %, das sind bis zu 40 %, tiefer als die Reduktionszahlen. Hier haben wir also im genuinen lackierten Blute das gleiche Verhalten, wie es Stepp zuerst im eingeengten, enteiweißten Blutfiltrate bei Diabetikern fand.

In diesen Fällen geben also die üblichen Reduktionsmethoden nachweislich falsche Resultate für den wahren Blutzucker, so daß hier das Hauptarbeitsgebiet für unsere neue Methode liegt.

Die chemische Natur dieser reduzierenden, aber nicht gärfähigen Differenzsubstanzen ist vorläufig noch dunkel. Nach den schönen Untersuchungen von Stepp (l. c.) befindet sich wohl sicher das Acetaldehyd und Glukuronsäuren darunter, aber es ist sehr wahrscheinlich, daß noch andere, vielleicht z. T. noch unbekannte Produkte des pathologisch veränderten intermediären Kohlehydratstoffwechsels dazu gehören.

Von besonderem Interesse war es, den wahren Blutzucker mit unserer Methode nach Nahrungs- und Insulinzufuhr bei Diabetikern zu verfolgen, um gleichzeitig die Einwirkung dieser Faktoren auf die Menge der Differenzsubstanzen kennen zu lernen.

Wir stellten eine Versuchsreihe nach Brotzufuhr, 3 nach Karamelgaben, 1 nach Lävoglucosanzufuhr und 7 nach Insulininjektionen an.

Die Tabelle III bringt einige Beispiele aus unserem Materiale.

---

1) l. c.

Tabelle III.

Beispiele für vergleichende Blutzuckeruntersuchungen nach Nahrungs-  
bzw. Insulinzufuhr bei Diabetikern.

Name	Art der Zufuhr	nüchtern vor Zufuhr		1 Stunde nach Zufuhr		2 (3) Stunden nach Zufuhr	
		reduz.	gär.	reduz.	gär.	reduz.	gär.
M. Pn. (leicht)	100 g Brot	0,21 % + 0,006	0,216 %	0,28 % ± 0	0,28 %	(0,26 %) ± 0	(0,26 %)
J. (leicht)	100 g Traubenzuckerkaramel (ver-goren)	0,155 % - 0,016	0,139 %	0,16 % + 0,010	0,17 %	0,112 % - 0,003	0,109 %
R. (mittelschwer)	100 g Traubenzuckerkaramel (ver-goren)	0,278 % + 0,107	0,171 %	0,24 % + 0,112	0,128 %	0,142 % - 0,001	0,143 %
Dr. G. (schwer, mit Insulin behandelt)	30 g Lävoglucosan	0,218 % - 0,007	0,225 %	0,20 % - 0,008	0,208 %	0,21 % ± 0	0,21 %
B. (leicht)	10 Einheiten Insulin	0,24 % + 0,040	0,20 %	0,175 % + 0,017	0,158 %	0,088 % - 0,005	0,093 %
W. (mittelschwer)	10 Einheiten Insulin	0,325 % + 0,045	0,28 %	0,248 % + 0,008	0,24 %	-	-
B. (schwer)	10 Einheiten Insulin	0,33 % + 0,10	0,231 %	0,23 % + 0,094	0,136 %	0,156 % + 0,054	0,102 %
Dr. G. (schwer, mit Insulin behandelt)	15 Einheiten Insulin	0,26 % + 0,020	0,24 %	0,19 % - 0,014	0,204 %	0,145 % - 0,011	0,156 %
R. (mittelschwer, mit Insulin behandelt)	20 Einheiten Insulin. 2 Stunden später noch einmal 40 Einheiten Insulin	0,195 % + 0,007	0,188 %	0,195 % + 0,068	0,167 %	3 Stunden nach weiteren 40 Einheiten 0,154 % ± 0	0,154 %



Bei dem leichten Diabetiker Pu. decken sich schon die Nüchternwerte für Reduktion und Gärung, die Kohlehydratzufuhr erhöht beide Zahlen um den gleichen Betrag und nach der 3. Stunde sinken sie beide langsam ab. Für die Karamelversuche wurde ein ziemlich stark geröstetes und hinterher vergorenes Traubenzuckerkaramel benutzt.

In der ersten Reihe bei einem leichten Diabetiker differieren die Nüchternwerte nur wenig, wenn auch mit Sicherheit ( $+ 0,016\%$  für die Reduktion). In der 1. Stunde nach 100 g Karamel kommt es dann zu geringen, früher schon von Magin und Turban<sup>1)</sup> beschriebenen Erhöhungen, bei der die Werte für beide Methoden bereits zusammenfallen. Nach 2 Stunden ist es dann zu einem kompensatorischen Abfall unter die Nüchternzahlen gleichzeitig für beide Methoden gekommen.

Von großem Interesse ist der Ausfall des 2. Versuchs mit Karamel bei einem mittelschweren Diabetiker. Hier besteht zwischen den Nüchternwerten eine Spanne von  $0,11\%$ , die auch am Ende der 1. Stunde nach Karamel bestehen bleibt, während 1 Stunde später die Zahlen sich völlig decken. Sehr bemerkenswert ist in diesem Falle das Ausbleiben jeder Steigerung nach Karamel. Diese Substanz wirkt hier ähnlich wie das Insulin. Während aber die Reduktionswerte langsam abfallen, ist das Absinken des wahren Blutzuckers so jäh, daß schon nach 1 Stunde die tiefsten Werte erreicht sind. Ob die besonders günstige Wirkung des Karamels in diesem Versuche von dieser Substanz als solcher oder von Stoffwechselprodukten der Hefe, die vom Vergärungsprozeß zurückblieben (etwa entsprechend Vahlen's Metabolin) und mitresorbiert wurden, ausging, ließ sich nicht entscheiden. Ein Versuch mit Lävoglucosan, einer der Substanzen, die nach den Versuchen von E. Grafe und E. v. Schröder<sup>2)</sup> die Träger der günstigen Karamelwirkung sind, zeigt nach 1 Stunde einen geringen aber deutlichen Abfall der Zuckerwerte, ohne daß dabei die Zahlen der beiden angewandten Methoden sichere Differenzen aufweisen.

Von unseren 7 Versuchen mit Insulin bringt Tabelle III 5 Beispiele und zwar für solche Fälle, in denen die Reduktions- und Gärungswerte nüchtern vor Insulin voneinander differierten. Die in der Tabelle angegebenen Differenzzahlen beziehen sich auch hier auf die Gärungswerte und geben an, um wieviel niedriger oder höher letztere gegenüber den Reduktionszahlen liegen.

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. 143, S. 97, 1923.

2) Deutsches Arch. f. klin. Med. 144, S. 156, 1924.

Während diese Differenzen in sämtlichen hier mitgeteilten Versuchen vor Insulin positiv sind, bis maximal 0,107, beeinflußt das Insulin in charakteristischer Weise diese Spanne.<sup>1)</sup> Viermal verschwindet die Differenz ganz, wenn man in Betracht zieht, daß  $\pm 0,010$  Differenz nach als Bereich der Fehlergrenzen beider Methoden gelten müssen, im 5. Fall, der einen besonders schweren Diabetiker betraf, sank sie auf etwa die Hälfte ab (von 0,10 auf 0,054 ‰). Meist ist diese Wirkung schon nach 1 Stunde deutlich ausgesprochen, nur einmal wurde sie zu dieser Zeit etwas größer.

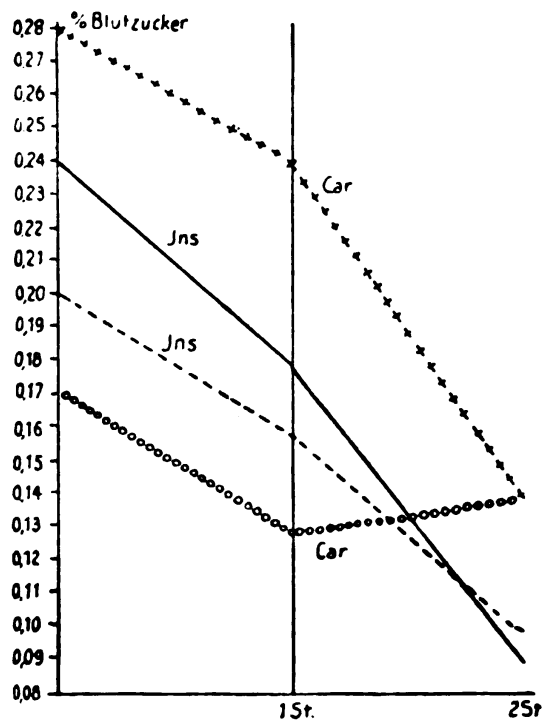


Abb. 2.

++++ Reduktionswerte nach Karamel.  
 oooo Gärungswerte " "  
 — Reduktionswerte nach Insulin.  
 --- Gärungswerte " "

Dies anscheinend charakteristische Verhalten tritt bei kurvenmäßiger Darstellung in Abb. 2 noch deutlicher in die Erscheinung. Auch der 2. Karamelversuch, bei dem die Konvergenz der Kurven noch stärker ist, ist hier zur Darstellung gebracht.

Aus diesen Befunden muß man den Schluß ziehen, daß das Insulin, und in dem einen Falle auch das vergorene Karamel, nicht zuckerartige, reduzierende Substanzen ganz oder z. T. aus dem Blute zum Verschwinden gebracht hat. Über die Natur dieser Substanzen lassen sich vorläufig nur die schon vorher erwähnten Angaben und Vermutungen machen. Daß die Wirkung im Blute

selbst sich abspielt, ist natürlich äußerst unwahrscheinlich, vielmehr haben wir hier wohl nur die Folge der Einwirkung des In-

1) Da Isaac und Adler (Kongr. f. inn. Med. 1924, Verh. S. 110) eine Zunahme der Blutmilchsäure nach Insulin fanden und Milchsäuresalze nach Neuburg und Hildesheimer l. c. von manchen Hefen in 24 Stunden vergoren werden, so liegt der wahre Blutzucker hier vielleicht noch etwas tiefer, doch spricht nichts dafür, daß dabei die Fehlergrenzen der Methode überschritten werden.

sulins auf den pathologisch veränderten intracellulären Kohlehydratstoffwechsel vor uns. Der intermediäre Zuckerstoffwechsel, bei dem normalerweise reduzierende, aber nicht vergärbare Substanzen nur in minimalen, nicht sicher faßbaren Mengen ins Blut gelangen, beginnt nun wieder in normale Bahnen einzulenken, wobei bemerkenswert ist, wie rasch diese günstige Wirkung im Blute nachweisbar ist.

Für die Theorie der Insulinwirkung ist durch diese Feststellung nicht allzuviel gewonnen. Sie lenkt nur den Blick auf bisher noch nicht näher bekannte Vorgänge, deren Aufklärung vielleicht erst von Bedeutung sein wird.

#### Zusammenfassung.

Es wird eine gärungsanalytische Methode beschrieben, bei der es unter Benutzung von Barcroft'schen Blutgasmanometern bei konstanter Temperatur gelingt, aus der bei der Gärung entstehenden Drucksteigerung den wahren Blutzuckergehalt des Blutes mit genügender Genauigkeit zu bestimmen. Vergleichende Untersuchungen mit einer genauen Reduktionsmethode (Benedict) ergaben, daß bei Nichtdiabetikern Reduktions- und Gärungswerte innerhalb der Fehlergrenzen der Methoden sich decken, im Durchschnitt liegen die Zahlen mit der neuen Methode eine klein wenig (ca. 4 %) niedriger. Größere, bis zu 40 % betragende Differenzen finden sich manchmal bei Diabetikern und zwar mit zunehmender Schwere der Erkrankung steigend häufig, indem die Gärungswerte unter den Reduktionszahlen liegen.

Hier lassen also, wie früher schon Stepp es angegeben hat, die gewöhnlichen Reduktionsmethoden zur Beurteilung des wahren Blutzuckers im Stich.

Durch Insulininjektion, einmal auch durch vergorenes Karamel, wird die Differenz der Zahlen schon nach 1—2 Stunden z. T. oder ganz beseitigt.

Daraus muß man schließen, daß pathologische Intermediärprodukte des Kohlehydratstoffwechsels unter Insulinwirkung in der Zelle durch Oxydation oder auf andere Weise zum Verschwinden gebracht werden. Die Natur dieser Substanzen bedarf noch weiterer Aufklärung.

Aus der II. medizinischen Universitätsklinik zu München.  
(Vorstand: Prof. Friedrich Müller.)

## Blutdruckstudien II.<sup>1)</sup>

**Zur Dynamik des peripheren Kreislaufs  
(nach tierexperimentellen Untersuchungen).**

Von

**W. H. Jansen, W. Tams und H. Achelis.**

(Mit 1 Abbildung.)

Der Blutdruck ist bekanntlich das Resultat aus der Füllungsgröße des Herzens, aus der Herzkraft und dem Widerstand in den Gefäßen. Bei ausreichender Herzkraft wird eine Größenänderung eines der beiden anderen Faktoren sofort ein Mißverhältnis zwischen der Auswurfmenge des Herzens und ihrer Abflußgeschwindigkeit in den Gefäßen hervorrufen. Unsere bisherigen dynamischen Blutdruckstudien zeigten, daß dieses Mißverhältnis in der Hauptsache durch das Splanchnikusstromgebiet unter Beibehaltung des normalen Blutdrucks ausgeglichen wird. Bei Störungen in diesem Gebiet wird das Mißverhältnis nur durch Blutdrucksteigerung überwunden.

Wir beobachteten bei unseren Sperrungsversuchen peripherer Arteriengebiete an Hunden jedesmal sofort nach erfolgtem Verschuß der Arterie eine transitorische Blutdrucksteigerung, die um so größer ausfiel, je größer die gesperrte Arterie war. Alle Autoren, welche diese vorübergehende Blutdrucksteigerung bei Arterien-sperrung beobachteten, erklären sie als einen durch den Verschuß ausgelösten Reflexvorgang, in dessen Folge es zu einer allgemeinen Kontraktion der Körperarterien kommt.

Wie es mit der reflektorischen Erklärung dieser Blutdrucksteigerung bestellt ist, zeigt folgender Versuch:

Bei einem Hunde wurde das Halsmark durchschnitten. Der Blutdruck in der Carotis sank sofort von 160 auf 50 mm Hg und hielt sich während der nächsten halben Stunde auf dieser Höhe. Bei der alsdann

---

1) Vgl. Blutdruckstudien I, Deutsches Arch. f. klin. Med. 144, S. 1, 1924.

erfolgten Sperrung der Aorta abdominalis unterhalb des Abgangs der Nierenarterien stieg der Blutdruck sofort um 20 auf 70 mm Hg, um sich dann wieder auf 56 mm Hg zu senken. In einem entsprechend angelegten Versuch machte Katzenstein<sup>1)</sup> schon früher dieselbe Beobachtung.

Die transitorische Blutdrucksteigerung tritt also auch bei Ausschaltung des übergeordneten Reflexzentrums in der Medulla oblongata auf. Demnach konnte der reflektorische Reiz über den kurzen Reflexbogen im Rückenmark oder auf dem Wege über die in der Gefäßwand verlaufenden Nervenbahnen, unabhängig von übergeordneten Zentren, als sog. Axonreflex pressorisch auf das jenseits der Ligatur befindliche Arteriensystem gewirkt und dadurch den Druckanstieg hervorgerufen haben.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß der künstliche Verschuß einer großen Arterie eine geringere Wirkung auf den Blutdruck ausübt, als die direkte Reizung des diese Arterie versorgenden Nerven. Nach Tigerstedt<sup>2)</sup> erklärt sich „diese anscheinend paradoxe Erscheinung dadurch, daß bei einer Gefäßkontraktion das in den Gefäßen enthaltene Blut nach dem Herzen zu getrieben wird, welches also eine größere Blutmenge als vorher zu seiner Verfügung bekommt, während bei der Bindung des entsprechenden Gefäßgebietes das Blut in den peripheren Verästelungen jenseits der Ligatur und in den dazugehörigen Venen stauen bleibt.“

Verweilt das Blut bei Arteriensperrung jenseits der Ligatur wirklich ohne herzwärts abzufließen? Zu dieser Frage mögen zunächst folgende Beobachtungen im Tierexperiment kurze Erwähnung finden:

Wenn man beim Hund den vorher gesetzten künstlichen Verschuß einer Arterie (vgl.: „Blutdruckstudien I“) wieder aufhebt, so erfolgt plötzlich ein Sturz des Blutdrucks, gemessen in einer Carotis. Diese Drucksenkung ist um so größer, je größer die gesperrte Arterie war. Nach dem plötzlichen Abfall des Blutdrucks erhebt sich dieser allmählich zu einer Höhe, die vorerst noch unterhalb der Normalhöhe liegt. Ein Beispiel möge dieses illustrieren:

Bei Verschuß der Bauchaorta (oberhalb des Abgangs der Nierenarterien und unterhalb desjenigen der Mesenterialarterien) beträgt der Carotisdruck = 134 mm Hg.

Nach Aufhebung dieses Verschlusses treten folgende Druckschwankungen ein:

Carotisdruck = 122—126—130 mm Hg.

1) Katzenstein, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 77, 1905.

2) Tigerstedt, Physiologie des Kreislaufs Bd. III, 1922, S. 89.

Die mit der Aufhebung eines Arterienverschlusses einsetzende, vorübergehende Blutdrucksenkung erklärt sich aus dem plötzlichen Bluteinstrom in das vorher gesperrte Stromgebiet. Dieser Bluteinstrom und somit die plötzliche Drucksenkung wären aber nicht möglich, wenn das peripherwärts von der Verschlußstelle befindliche Stromgebiet noch mit Blut angefüllt gewesen wäre. Dieses muß für das mit Aufhebung des Arterienverschlusses andrängende Blut wieder ein größeres Fassungsvermögen besitzen, sei es durch Leerlaufen während der Dauer des Verschlusses, sei es durch Tonusverlust der Gefäßwand infolge örtlichen Stillstandes des Kreislaufs (Johansson und Tigerstedt<sup>1)</sup>).

Zur eindeutigen Klärung der Frage, ob in dem peripherwärts vom Arterienverschlusse liegenden Stromgebiet eine Blutverschiebung herzwärts wirklich stattfindet, wurde folgender Versuch am Hunde mehrfach ausgeführt:

Wenn man z. B. als größte Arterie die Bauchaorta möglichst hoch, also oberhalb des Abgangs der Nierenarterien, aber noch unterhalb des Abgangs der Mesenterialarterie, abklemmt und gleichzeitig in derselben Höhe auch die untere Hohlvene, um auch den möglichen Kollateralkreislauf in den unteren Extremitäten in der Hauptsache auszuschalten, bleibt der Blutdruck, in einer Carotis gemessen, abgesehen von den üblichen geringen Schwankungen unverändert derselbe, im Gegensatz zu dem plötzlichen Anstieg bei alleinigem Bauchaortenverschluß (vgl. „Blutdruckstudien I“).

Versuch: gleichzeitiger Verschluß der Bauchaorta und unteren Hohlvene.

	vorher =	b. Verschluß =	bis 3 Min. später =
Carotisdruck: 1)	120—124	125	122—120 mm Hg.
2)	103—105	108	108—110—108 mm Hg.

Wenn man im weiteren Verlauf des Versuchs die untere Hohlvene allein öffnet, wobei der Aortenverschluß unverändert fortbesteht, steigt der Druck allmählich wieder an.

Versuch: alleinige Öffnung der unteren Hohlvene bei verschlossen bleibender Bauchaorta.

	währ. d. Verschl. v. Arterien u. Vene	bei Venen- öffnung	bis 10 Min. später
Carotisdruck = 1)	120—118	120—128—126	126 mm Hg.
2)	103—102	110—114—112	112 mm Hg.

Diese beiden letzteren Versuchsgruppen lehren eindeutig, daß die transitorische Drucksteigerung bei künstlichem Verschluß eines

1) Johansson u. Tigerstedt, Skand. Arch. f. Physiol. 2, 405, 1890.

arteriellen Stromgebiets ausbleibt, sofern der zugehörige Venenstamm auch abgeklemmt war, daß aber ein Druckanstieg (im Versuch um 7—10 %) sofort mit alleiniger Öffnung der Vene bei fortbestehender Arteriensperre einsetzt. Das Ausbleiben der Druckschwankungen im ersteren Falle erklärt sich durch die Ausschaltung eines Gefäßbezirkes samt seinem Inhalt aus dem Kreislauf. Der Druckanstieg im letzteren Falle kann nur seine Erklärung in einer Verschiebung der Blutmenge aus dem vorher arteriell und venös gesperrten Stromgebiet zum Herzen hin finden, die im Moment der Venenöffnung eintritt.

Die oben aufgeworfene Frage, ob bei künstlicher Arterienspernung die Blutmenge im jenseits der Ligatur befindlichen Gefäßgebiet liegen bleibt, ohne herzwärts abzufießen, muß eindeutig verneint werden.

Bei diesem Versuchsergebnis entsteht die Frage, welche Kräfte bei gleichzeitiger Sperrung von Arterie und Vene nach Öffnung des Venenstammes das Blut aus dem gesperrten System zum Herzen hin treiben. Da die vis a tergo von seiten des Herzens ausgeschaltet ist, liegt die Annahme nahe, daß in erster Linie periphere Arbeitskräfte diese Blutbewegung bewirkt haben können. Worin diese fördernden Kräfte für die Blutbewegung zu suchen sind, ob in einer aktiven Arterienkontraktion, ob in einer bewegungsfördernden Kapillaraktivität, ob die Venen und inwieweit der Aspirationsdruck bei der Atmung, oder gar ob schließlich eine aktive Diastole eine ursächliche Rolle bei der Blutströmung spielen, das alles sind schon sehr alte, bis heute viel umstrittene Fragen. Man hat das Problem von der Existenz eines „peripheren Herzens“, sowohl rechnerisch, als auch experimentell zu lösen versucht (Hasebroek<sup>1)</sup>, Hürthle<sup>2)</sup>, Hess<sup>3)</sup>, Mareš<sup>4)</sup>, Hühne<sup>5)</sup>, Schäfer<sup>6)</sup>, Fleisch<sup>7)</sup>, Schleier<sup>8)</sup>). Man hat die an lebenden und überlebenden Arterien beobachteten Kontraktionserscheinungen als Stütze für die Hypothese einer aktiven Fördertätigkeit der Arterienwand herangezogen

1) Hasebroek, Über den extrakardialen Kreislauf des Blutes. Jena 1914.

2) Hürthle, Pflüger's Arch. 147, 582, 1912; 162, 104, 301, 338, 413, 1915.

3) Heß, Pflüger's Arch. 168, 439, 1917; 173, 243, 1918.

—, Erg. d. inn. Med. u. Kinderhik. 23, 1, 1923.

4) Mareš, Pflüger's Arch. 165, 159, 1916.

5) Hühne, Pflüger's Arch. 163, 180, 1916.

6) Schäfer, Pflüger's Arch. 151, 97, 1913; 162, 378, 1915.

7) Fleisch, Pflüger's Arch. 180, 138, 1920; 174, 177, 1919.

8) Schleier, Pflüger's Arch. 193, 610, 1922.

(Bayliss<sup>1)</sup>, Apitz<sup>2)</sup>, Müller<sup>3)</sup>, Schiff<sup>4)</sup>, Full<sup>5)</sup>, Wachholder<sup>6)</sup>) und schließlich auf Grund neuerer kapillaroskopischer Befunde auch den Kapillaren eine eigene Motilität für die Fortbewegung des Blutstroms zugeschrieben. Trotz eifriger Bemühungen zur Lösung des Problems stehen Behauptung und Gegenbehauptung sich gegenüber. Ein exakter physiologischer Beweis ist als eindeutige, klare Antwort auf die Frage bis heute noch nicht erbracht.

Wir haben deshalb die schon genannten Erscheinungen des Druckanstiegs in der Carotis nach Venenöffnung bei fortbestehendem Arterienverschluß auf die zugrunde liegende Ursache experimentell geprüft. Die hierfür angestellten Versuche stellen somit einen Beitrag zur Frage nach der Existenz eines „peripheren Herzens“ dar.

**Versuch:** Bei einem narkotisierten Hunde wurde der Blutdruck in der rechten Carotis in üblicher Weise gemessen. Gleichzeitig wurde der arterielle Druck seiteständig in der linken Art. femoralis und der Venendruck seiteständig in der rechten Vena iliaca communis registriert. Die Messungen des arteriellen Drucke in den Arteriae carotis und femoralis erfolgte mit gedämpften Quecksilbermanometer, die Messungen des Venendrucks mit Hilfe eines Manometers, das mit Sodalösung beschickt war, und dessen Ausschläge durch eine Marey'sche Kapsel übertragen wurden. Die Manometerschwankungen wurden auf zwei Kymographiontrommeln registriert. Nach Beendigung dieser präparatorischen Maßnahmen für die Druckmessungen wurde von der Bauchhöhle aus jener Teil der Bauchorta und der unteren Hohlvene freigelegt, der sich zwischen den Abgang der Nierengefäße und demjenigen der Mesenterialarterien befindet, wobei die Darmkonvolute in toto nach der rechten Seite gewälzt, in mit warmer Ringerlösung durchtränkte Gazekompressen sorgfältig eingeschlagen und dieses Ganze dann unter einem elektrischen Wärmekissen von 38° Celsius gut eingedeckt wurde. Dann wurden die Bauchorta und die untere Hohlvene in ihren obengenannten Abschnitten aus ihrem Bett frei präpariert, wobei die Gefäßhüllen möglichst geschont wurden, und soweit emporgehoben, daß man bequem an jede je eine Stielklemme mit offenen Branchen legen und unter sie hindurch einen dünnen, sehr stabilen Druckschlauch ziehen konnte. Mit diesem unter den beiden Gefäßstämmen hindurchgezogenen Druckschlauch wurden die Weichteile des Tieres im Sinne einer Momburg'schen Blutleere fest umschnürt, um möglichst einen Kollateralkreislauf nach den unteren Extremitäten zu unterbinden. Wichtig ist, daß während des Versuchs die Bauch-

1) Bayliß, Journ. of physiol. 28, 220, 1902.

2) Apitz, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 85, 270, 1920.

3) Müller, Fr., Virchow's Arch. Supplem. 1906, S. 411.

4) Schiff, Arch. f. physiol. Heilk. 13, 523, 1854.

5) Full, Zeitschr. f. Biol. 61, 287, 1913.

6) Wachholder, Pflüger's Arch. 190, 222, 1921.



höhle samt Inhalt nicht austrocknet oder abkühlt, weshalb obiger Vorrichtung mit Ringerlösung und Wärmekissen besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden muß. Man kann danach durch Schließen und Öffnen der Klemmenbranchen die Versuchsbedingungen beliebig variieren.

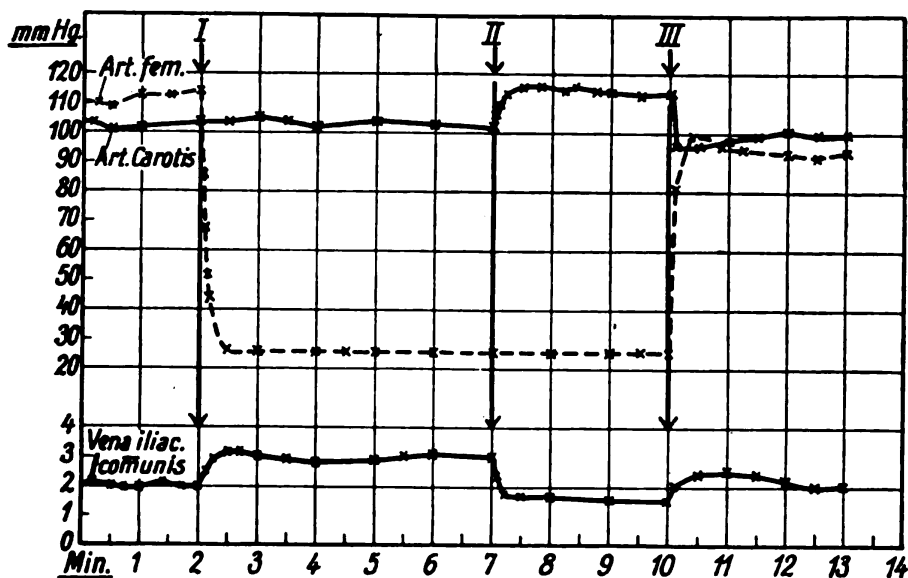


Abb. 1.

Druckschwankungen in der Arteria carotis, Arteria femoralis und Vena iliaca communis bei Sperrung und Öffnung der Bauchaorta und unteren Hohlvene.

- Bei Vertikale I = gleichzeitige Sperrung der Bauchaorta und unteren Hohlvene,  
 " " II = alleinige Öffnung der gesperrten unteren Hohlvene bei Fortdauer des Bauchaortenverschlusses,  
 " " III = Öffnung der bisher gesperrten Bauchaorta.

Versuchsergebnisse: Nachdem alle vorbereitenden Operationen beendet und das Versuchstier zur Ruhe gekommen war, schwankte der Druck in der Carotis zwischen 100 und 104 mm Hg, derjenige in der Arteria femoralis zwischen 109 und 114 mm Hg und derjenige in der Vena iliaca communis zwischen 2 und 2,2 mm Hg. Es erfolgte dann plötzlich und gleichzeitig der Verschluss der Bauchaorta und der unteren Hohlvene in gleicher Höhe (vgl. Fig. I, Vertikale I). Der Druck in der Carotis zeigte darauf keine nennenswerte Veränderung (vgl. S. 312) und schwankte zwischen 104, 106 und 102 mm Hg. Dagegen fiel der Druck in der Arteria femoralis plötzlich ab, von 104 auf 25 mm Hg, und verweilte während der Sperrung auf dieser Höhe, wogegen der Druck in der Vena iliaca communis von 2,0 auf 3,2 mm anstieg. Mit der Öffnung der unteren

Hohlvene allein, bei fortbestehendem Verschuß der Bauchaorta, (vgl. Fig. I, Vertikale II) steigt der Druck in der Carotis sogleich von 102 auf 114 mm Hg an und verweilt mit geringen Schwankungen auf dieser Höhe (vgl. S. 312), während der Venendruck von 3,0 auf 1,7 mm Hg plötzlich absinkt. Der Druck in der Arteria femoralis bleibt bei alleiniger Öffnung der unteren Hohlvene unverändert. Bei der späteren Aufhebung des Bauchaortenverschlusses schießt das Blut plötzlich in das vorher gesperrte Gebiet ein (vgl. Fig. I, Vertikale III), der Druck in der Carotis fällt von 114 auf 96 mm Hg, d. h. um etwa 16 % (vgl. S. 311), um dann allmählich zur Norm von 100—102 mm Hg zurückzukehren. Der Druck in der Arteria femoralis dagegen steigt steil an von 25 auf 110 mm Hg, senkt sich dann aber wieder auf 98—96 mm Hg. Der Druck in der Vena iliaca communis erhebt sich auch allmählich wieder von 1,6 auf 2,6 mm Hg, um dann auf die ursprüngliche Normalhöhe von 2,0 bis 2,2 mm Hg abzusinken.

Kritik der Versuchsergebnisse: Bei der gleichzeitigen Sperrung der Bauchaorta und der unteren Hohlvene entsteht im Gefäßgebiet jenseits der Ligatur die zu erwartende arterielle Drucksenkung und gleichzeitig die venöse Drucksteigerung. Da die rückwärtig wirkende motorische Kraft des Herzens ausgeschaltet ist, liegt zur Erklärung der venösen Drucksteigerung der Gedanke an eine aktive Fördertätigkeit der Gefäßwandung des gesperrten Bezirkes nahe. Jedoch läßt sich die nachweisbare Blutverschiebung im gesperrten Gebiet vom arteriellen nach dem venösen System hin zwanglos aus physikalischen Ursachen erklären. Im Moment des Verschlusses der Bauchaorta verschiebt das an der Ligaturstelle noch befindliche, von der systolischen Herzarbeit stammende Übergewicht des höheren Drucks das Blut peripherwärts nach dem Ort des niedrigeren Drucks. Die Differenz zwischen einer höheren und einer niedrigeren Drucklage dividiert durch ihre Entfernung, ist bekanntlich das Druckgefälle. Dieses ist in den kleinsten Arterien, im sogenannten präkapillaren System, besonders groß, weshalb wir hier auch den größten Druckverbrauch finden. Die in diesem System besonders erschwerte Strömung erzeugt Reibung, die als Gegenkraft dem strömunggebenden Überdruck entgegenwirkt. Das hydrodynamische Gleichgewicht im System ist erreicht, wenn ein Druckausgleich zwischen den arteriellen und den kapillären Bahnen hergestellt ist. Das ist in unserem Versuch bei 25 mm Hg erreicht. Von den meisten Autoren, die den Blutdruck in den Kapillaren zu bestimmen sich bemühten, wird dieser zwischen 20

und 30 mm Hg angegeben. Es besteht somit im peripherwärts von der Verschlusstelle liegenden Gefäßgebiet ein Gleichgewichtszustand zwischen der Drucklage in den arteriellen Leitungsbahnen und derjenigen im kapillaren System. Das Druckgefälle allein genügt als physikalischer Faktor, um die mit diesem Druckausgleich einhergehende Blutbewegung aus dem arteriellen System ins Kapillargebiet zu bewerkstelligen.

Wenn in dem gesperrten Gebiet eine aktive Fördertätigkeit der Arterienwandung für die Blutströmung wirklich in Frage käme, könnte sich diese unter Umständen als Druckschwankung in der ausgeschalteten Arteria femoralis bemerkbar machen, analog jenen spontanen oder rhythmischen Kontraktionszuständen an überlebenden ausgeschnittenen Arterienstreifen. Unsere Versuche aber lehrten, daß nach dem mit dem Verschuß der Bauchorta und der unteren Hohlvene erfolgten Druckabfall in der Arteria femoralis die Druckkurve dieser Arterie völlig linear-horizontal verläuft und keinerlei Schwankungen als Ausdruck für etwaige Kontraktionszustände im gesperrten Arteriensystem auftreten.

Wir haben in einem besonderen Versuch, ähnlich wie Heß<sup>1)</sup> dies tat, ein Stück der Arteria femoralis aus der Zirkulation zeitweilig ausgeschaltet, indem wir zentral- und peripherwärts eines Arterienabschnittes das Gefäß aus seinem Bett soweit freipräparierten, daß man die dünnen Branchen einer Klemme unterschieben konnte. Im übrigen blieben der eigentliche Arterienabschnitt sowie seine Hüllen möglichst intakt. Die wenigen nach hinten—unten verlaufenden Muskeläste des Arterienstückes wurden möglichst weit von ihren Abgangsstellen mit Ausnahme von zwei Ästen abgebunden. Der eine dieser Äste wurde mit einem gedämpften Manometer verbunden, dessen Schwankungen durch eine Marey'sche Kapsel auf eine Kymographiontrommel übertragen wurden, der andere Ast mit einer Spritze verbunden, die mit ungerinnbarem, körperwarmem Blut des betreffenden Tieres gefüllt war. Dann wurden die zentral- und peripherwärts an das Arterienstück angelegten Klemmen plötzlich und gleichzeitig geschlossen und der Innendruck fortlaufend registriert. Er verlief für eine Zeitdauer von 5 Minuten geradlinig ohne Druckschwankungen. Dann wurde der Innendruck durch Einspritzen des körpereigenen Blutes bzw. späteres Aspirieren jeweilig erhöht oder erniedrigt. Die Druckkurven auf dem erhöhten, bzw. erniedrigten Niveau zeigten ebenfalls keine Druckschwankungen in dem ausgeschalteten Arterienstück an.

Dieser Versuch läßt eine aktive Arbeitsleistung der Gefäßwand, die sich als Druckwirkung auf den Gefäßinhalt markieren müßte, nicht erkennen. Selbst wenn diese Arbeitsleistung der Gefäßwand

---

1) l. c. S. 313.

bestände, „so führt sie nicht ohne weiteres zu einem nach der Peripherie gerichteten Strömungsantrieb“ (Heß).

Wir bleiben uns bewußt, daß im letztgenannten Versuch trotz weitgehender Beibehaltung der natürlichen Lageverhältnisse der Arterie eine etwaige aktive Gefäßwandtätigkeit durch die Schwere des experimentellen Eingriffs zerstört sein kann. Denn wir wissen, daß das Stromvolumen bei rhythmischer Durchströmung größer ist als bei konstanter, daß der aktive Venenpuls z. B. bei den Fledermausflügeln erst bei einer bestimmten Höhe des Innendrucks auftritt. Wir wissen aber nichts über die Rolle, welche z. B. der Außendruck der benachbarten Gewebe im Verein mit anderen Faktoren, wie z. B. der Strömungsgeschwindigkeit, dem Innendruck, dem Elastizitätsmodul der Gefäßwand spielt. Es ist denkbar, daß eine gewisse Korrelation von bestimmter Reichweite zwischen Strömungsgeschwindigkeit, Wandelastizität, Innendruck und Außendruck Wandschwingungen hervorrufen kann, die in Form des tierexperimentellen Versuchs gar nicht nachweisbar sind.

Die strömunggebende Kraft, die wir vorerst physikalisch als Druckgefälle definierten, wirkt sich als Kapillardruck aus, wie wir oben ausführten. Im übrigen aber ist das Verhalten der Kapillaren weitgehend unabhängig vom arteriellen und venösen Leitungssystem. Aus vorliegendem Versuch ist nicht ohne weiteres ersichtlich, ob und inwieweit eine selbständige Kapillaraktivität die Blutströmung ins venöse Gebiet hineintreibt. Aus dem Kapillargebiet als dem Ort des höheren Drucks muß allein aus physikalischen Gründen eine Strömung des Bluts ins venöse Gebiet als dem Ort des niedrigeren Drucks erfolgen. Da der Abfluß aus dem venösen Gebiet durch Sperrung der unteren Hohlvene behindert ist, tritt in dieser ein Druckanstieg bis zu einer Höhe auf, bei welcher das dynamische Gleichgewicht zwischen den Orten verschieden hoher Drucklagen wieder hergestellt ist. Mit dieser Drucksteigerung im venösen System wird in diesem potentielle Energie aufgespeichert.

Im Moment der alleinigen Öffnung der unteren Hohlvene wird diese aufgestapelte potentielle Energie in die kinetische Form im Sinne einer vermehrten Strömungsarbeit umgesetzt. Diese bewirkt eine vermehrte Füllungsgröße des Herzens und ceteris paribus auch eine Erhöhung des Blutdrucks. So erklärt sich aus dem erhöhten venösen Angebot an das Herz in unserem Versuch die arterielle Blutdrucksteigerung, wobei der Druck im venösen Gebiet soweit sinkt, bis er sich mit dem Druck im ungesperrt gebliebenen Teil der unteren Hohlvene bis zu einem gewissen Grad

ausgeglichen hat. Der Druck im gesperrt erhaltenen arteriellen System, gemessen an der Arteria femoralis, bleibt bei Öffnung der unteren Hohlvene völlig unverändert. Das ist ebenfalls wohl ein Beweis für die Selbständigkeit des zwischen den arteriellen und venösen Leitungsbahnen eingeschalteten Kapillarsystems. Der Versuch lehrt, daß ein Druckabfall im venösen Gebiet noch keine Druckentlastung im zugehörigen arteriellen Gebiet zur Folge haben muß.

Der vorliegende Versuch berücksichtigt die Einwirkung der venösen Stauung und ihrer Aufhebung auf den arteriellen Blutdruck bei gleichzeitig bestehendem Verschuß des zugehörigen Arterienabschnittes. Welchen Einfluß solche vorübergehenden venösen Stauungen bei nicht unterbrochenem arteriellem Zufluß auf die Herzfüllung, den Blutdruck und somit auf die gesamte Zirkulationsgröße ausüben, zeigt folgender Versuch:

Wenn man bei einem Hunde die untere Hohlvene unmittelbar über der Vereinigung der beiden Venae iliacae communes allein sperrt, ohne zunächst ihren arteriellen Zufluß zu unterbinden, sinkt der Carotisdruck von 110 mm Hg nach 2 Sekunden auf 85 mm Hg, um nach weiteren 2 Sekunden sich auf einem Niveau von 76 mm Hg zu halten. Verschließt man jetzt die zugehörige Bauchaorta, so erhebt sich der Carotisdruck sofort wieder auf 82 mm Hg, um aber nach 20 Sekunden wieder auf 76 mm Hg abzusinken. Bei nunmehriger Öffnung der gesperrten Vene, wobei aber die zugehörige Arterie geschlossen bleibt, steigt der Carotisdruck allmählich wieder auf 90, dann 96, bis zu 106 mm Hg an und erreicht somit beinahe das Druckniveau vor der Sperrung.

Bei der Aufhebung der Venensperre war die vis a tergo seitens des Herzens ausgeschaltet, da die zugehörige Bauchaorta weiter verschlossen gehalten wurde. Wir können den Druckanstieg in der Carotis von 76 auf 106 mm Hg, der im Moment der Venenöffnung einsetzt, nur aus der venösen Druckerhöhung in den peripherwärts von der Verschußstelle befindlichen venösen System und dem dadurch erzeugten größeren venösen Druckgefälle zum Herzen hin erklären. Dadurch wurde die Druckleistung des Herzens so weit gesteigert, daß die ursprüngliche arterielle Druckhöhe von etwa 110 mm Hg beinahe wieder erreicht wurde. Daraus geht die bedeutsame regulatorische Wirkung des venösen Strömungsimpulses für die gesamte Zirkulationsgröße hervor.

Es liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit, auf die Bedeutung der Tätigkeit der Skelettmuskulatur und der Bewegungen in den Gelenken als Antriebsmechanismen für die periphere venöse Strömung einzugehen. Denn entsprechend der künstlich gesetzten Sperre einer großen Vene in unseren Versuchen beobachten wir

hier dauernd pressorische Einflüsse wechselnder Intensität auf die peripheren Venenstämme infolge der stetigen Bewegungsänderungen, die ein An- und Anschwellen des venösen Innendrucks in den verschiedenen Venenabschnitten bewirken. Es sei in diesem Zusammenhang kurz auf die Beobachtungen beim Aderlaß hingewiesen, nach welchen die Strömungsgeschwindigkeit des venösen Blutes aus der Punktionskanüle je nach den Bewegungen in den Finger- und Handwurzelgelenken wechselt.

Mit dem Eintritt des Blutes in die großen Zentralvenen treten weitere Hilfsmechanismen für die venöse Strömung in Tätigkeit, wie z. B. die Atembewegungen. Ohne auf die umfangreiche Literatur zu dieser Frage einzugehen, sei nur kurz auf die letzte Arbeit zu diesem Problem von Mettenleiter<sup>1)</sup> hingewiesen. Dieser Autor konnte nachweisen, daß Größenveränderungen des Foramen quadrilaterum, die nach Eppinger und Hofbauer<sup>2)</sup> mit jeder Atembewegung auftreten und einen hemmenden, bzw. fördernden Einfluß auf den Blutabfluß in der unteren Hohlvene ausüben sollen, gar nicht auftreten und wegen der Faseranordnung der das Foramen begrenzenden Fascienschichten auch nicht möglich sind. Demselben Autor gelang es, zu zeigen, daß mit der Senkung des Zwerchfells (Inspirationsphase) eine Verlängerung des rein elastischen Cavaabschnittes oberhalb des Zwerchfells auftritt, somit eine Volumvermehrung dieses Gefäßabschnittes und Strömungsbeschleunigung des venösen Blutes. Der Druck in diesem Cavaabschnitt nähert sich in der Inspirationsphase dem Donder'schen Druck von ungefähr — 2 und — 4 mm Hg. Die Ansaugwirkung dieses Cavaabschnittes oberhalb des Zwerchfells dürfte sich peripherwärts nur auf einen kurzen Venenabschnitt erstrecken, da der venöse Druck im Anfangsteil der Cava inferior nach unseren eigenen Messungen + 2 bis + 2,5 mm Hg beträgt. Die Gegenüberstellung der Drucklagen am Anfangs- und Endteil der unteren Hohlvene zeigt am besten die Größe des Strömungsantriebs in dieser Zentralvene. Für die obere Hohlvene liegen die Verhältnisse insofern anders, als die venöse Blutsäule in ihr durch ihre Schwerkraft stromerzeugend mitwirkt.

Wir können den Pfortaderkreislauf nicht in den Rahmen unserer Ausführungen spannen. Denn hier liegen ganz andere anatomische und physiologische Verhältnisse gegenüber dem peripheren Kreislauf vor, insbesondere durch die Zwischenschaltung der Leber zwischen Quell- und Mündungsgebiet.

1) Mettenleiter, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 188, 1924.

2) Eppinger u. Hofbauer, Zeitschr. f. klin. Med. 72, H. 1/2.

Nach diesen kurzen Bemerkungen über den Strömungsantrieb des venösen Blutes bedarf die letzte Phase unseres obigen Versuchs (Fig. I, Vertikale III) noch einer kurzen kritischen Bemerkung.

Mit der Öffnung der bisher geschlossen gehaltenen Bauchaorta steigt der Druck in der Arteria femoralis spontan von 24 auf 100 mm Hg, ohne aber zunächst seine ursprüngliche Höhe (112 mm Hg) wieder zu erreichen, und gleichzeitig sinkt der arterielle Druck in der Carotis von 114 auf 96 mm Hg, um dann auf seine ursprüngliche Höhe von 102 mm anzusteigen. Es ist ohne weiteres erklärlich, daß bei der Wiederfüllung der peripherwärts vom Bauch-aortenverschluß gelegenen Arterien und dem damit einhergehenden Druckanstieg in diesem auch der Druck im zugehörigen venösen Abschnitt wieder ansteigt von (1,6 auf 2,6 mm Hg), um dann auf seine ursprüngliche Höhe von etwa 2,2 mm Hg abzusinken. Dieser Befund der Steigerung des Venendrucks bei vermehrter arterieller Zufuhr wurde in neuerer Zeit auch von amerikanischer Seite erhoben, indem Burton-Opitz<sup>1)</sup> bei größerer Blutzufuhr zu den Arterien der unteren Extremitäten den Druck in der Vena femoralis von 4,9 auf 5,9 mm Hg ansteigen sah.

---

1) Burton-Opitz, Americ. Journ. of physiol. 45, S. 63, 1917.

Aus der Deutschen Heilstätte zu Davos.  
(Leitender Arzt: Dr. E. Peters.)

## Wirbelsäulendeformierung eine Folge von Dysenterie.

Von

**Dr. Karl Diehl,**

ehem. Assistenzarzt an der I. mediz. Abtlg. der Universität Hamburg (Prof. Brauer).

Unter Mitarbeit

Von

**Dr. Alfred Krause.**

In letzter Zeit hatten wir Gelegenheit folgenden Fall zu beobachten:

K. S. weibl. 39 J. mit 1½ Jahren erste Gehversuche. Normale Zahnentwicklung. Mit 15 Jahren wegen „schlechter“ Körperhaltung Turnen in einer orthopädischen Turnanstalt. 1915 Eintritt ins Heer als Schwester: 1,56 m groß, normal gebaut. Ende August 1917 Shiga-Kruse-Ruhr, die sich über 5 Monate unter ausgesprochenen toxischen Erscheinungen hinzieht. Im November 1917 machen sich zum erstenmal Rückenschmerzen bemerkbar, die zu beiden Seiten der Wirbelsäule im Brust- und Lendenteil lokalisiert sind. Im Dezember sind die Beschwerden so heftig, bes. links, daß eine Pleuritis sinistra angenommen wird. Unter allmählicher Entfieberung tritt Besserung ein, nur Rückenschmerzen dauern an. — Im Verlaufe der folgenden Jahre wechseln Obstipationen mit ruhrartigen Darmerscheinungen ab. Shiga-Kruse-Bazillen im Stuhl stets negativ. Allmählich bildet sich eine hochgradige Kyphoskoliose aus, so daß Pat. im Mai 1922 nur noch 1,51 m mißt. Im Anschluß an Obstipationen treten häufig Kopfschmerzen, Übelsein, Appetitlosigkeit und tagelanges Erbrechen auf. Die Urinmengen schwanken sehr, an den Tagen mit kleiner Urinausscheidung bestehen z. T. fast urämische Erscheinungen. Nierenfunktion ist normal. Ein Röntgenbefund vom Mai 1922 bietet folgenden Befund, der auch heute noch besteht: 1. und 2. Lendenwirbel sind rechterseits keilförmig eingeknickt. Am 2. Lendenwirbel bestehen deutliche spaltförmige und runde Aufhellungen. Die übrigen Wirbel lassen deutliche Veränderungen der Knochenstruktur nicht erkennen. — Pat. wird Anfang 1924 in unsere Anstalt wegen Verdachtes



einer Lungentuberkulose aufgenommen. 1,51 m groß. Körperhaltung gebückt, Knochenbau sehr zart. Vom 7. Cervikalwirbel abwärts hochgradige Kyphoskoliose mit stärkster linksseitiger Ausbiegung der Wirbelsäule im unteren Brust- und oberen Lendenteil. Stauchungsschmerz und Gibbus fehlt. Ausgesprochene Druckempfindlichkeit der linken, wallartig vorgewölbten Rückenstrecker im Bereich der Skoliose. Bewegungen in der Lendenwirbelsäule sehr klein, äußerst schmerzhaft. Extremitäten und Becken ohne Besonderheiten. Brustkorb stark deformiert. Lungenbefund bietet keinen Anhaltspunkt für eine Tuberkulose. Innere Organe entsprechend der Kyphoskoliose verlagert, ohne pathol. Befunde. Im Bereiche des Cöcums und der Colonflexur umschriebene Druckempfindlichkeit. Keine Anhaltspunkte für innersekretorische Ausfälle. Blutdruck normal. Urin o. B. Harnindikan nicht erhöht. Nierenfunktion normal. Stuhl: schwankende Befunde; meist grobkalibriger, dunkelbrauner Obstipationsstuhl. Hin und wieder diarrhoischer Stuhl mit schleimig-blutigen Beimengungen, oder nur Schleim und Blut, reichlich Sagokörner enthaltend. Keine Shiga-Kruse-, Ty.- und Paraty.-Bazillen, Wurmeier und Amöben. Blutserum agglutiniert in 2 Std. 1:50 auf Shiga-Kruse, in 24 Std. 1:200. Röntgenologisch weisen Extremitätenknochen an den Knochenenden sehr deutliche, ziemlich grobmaschige Spongiosazeichnung ohne ausgesprochene Kompaktgrenze auf.

Es handelt sich somit anamnestisch wie klinisch um eine chronisch-ulceröse Colitis, die mit einer vor 7 Jahren durchgemachten Shiga-Kruse-Ruhr in engem Zusammenhang steht. Gestützt auf die pathologisch-anatomischen Befunde Sikl's und die Angaben zahlreicher anderer Autoren, halten wir es für sehr wahrscheinlich, daß noch heute, wenn auch der direkte Nachweis nicht gelungen ist, eine spezifische Shiga-Kruse-Infektion besteht, die mit den immer wiederkehrenden Recidiven in direkt ursächlichen Zusammenhang steht. Wir fassen den heute noch bestehenden Agglutinationsbefund nicht als ein Überdauern der Agglutinationskraft im Serum auf, sondern sehen darin eine Folge der, wenn auch eventuell in ihrer Intensität schwankenden, Überschwemmung des Körpers mit Shiga-Kruse-Toxinen.

Der Krankheitsverlauf zwingt einen direkten Zusammenhang zwischen Ruhrinfektion und Wirbelsäulendehormierung anzunehmen. 8 Wochen nach Ausbruch der Ruhr setzten die Rückenschmerzen ein und steigerten sich im weiteren Verlauf dieser mehr und mehr. Trotz Besserung der Darmerscheinungen kam es zu keinem Abschluß der Schmerzen, sondern sie bildeten bald ein führendes Symptom im Krankheitsbild. Die Intensität der Rückenschmerzen schwankte insofern, als bei jedem Rezidiv eine Steigerung, die allmählich wieder abklang, auftrat, ohne daß Pat. je beschwerdefrei wurde. Seit 2 Jahren scheint eine langsame Besserung insofern einzusetzen,

als Pat. zu geringen Anstrengungen fähig ist. Wenn sie auch noch nicht völlig frei von Beschwerden ist, so sind diese mehr als eine Folge der jetzt bestehenden Wirbelsäulendehformierung aufzufassen. Pat. trägt mit gutem Erfolg ein Stützkorsett.

Durch die Untersuchungen E. Fraenkel's und anderer Autoren ist es bekannt, daß im Verlaufe einer größeren Reihe von Infektionskrankheiten „sekundär“ metastatische Osteomyelitiden und Periostitiden auftreten können, bei denen entweder die der betreffenden primären Krankheit zugrunde liegenden spezifischen Bakterien allein, oder sekundär hinzugekommene Krankheitserreger eine ätiologische Rolle spielen. Das Knochenmark ist infolge seines Gefäßreichtums vorwiegend zur Aufnahme von Infektionserregern geeignet. Grundbedingung ist hierbei, daß die Bakterien ins Blut übertreten.

Über den Nachweis von Dysenteriebazillen im Blut liegen bisher nur wenige Mitteilungen vor, doch ist dieser vereinzelt gelungen, so daß Rosenthal an Hand eines Falles von einer Dysenterie-Septikämie spricht. Die Befunde I. Rauch's, die über periostale Späterkrankungen nach Shiga-Kruse-Ruhr an den unteren Extremitäten berichtet, sind nur hämatogen entstanden denkbar. Wir halten es so für wahrscheinlich, daß es sich in unserem Falle um eine spezifische Metastasierung in die Lendenwirbelsäule handelt, die eine chronische umschriebene Osteomyelitis des 1. und 2. Lendenwirbels zur Folge hatte. Quincke teilte Fälle von Spondylitis typhosa mit, und betont, daß solche typhösen Osteomyelitiden sich durch eine relative Gutartigkeit, durch geringe Tendenz zur Eiterung und Nekrose auszeichnen. In unserem Falle ist es wahrscheinlich, daß es sich um einen analogen Prozeß gehandelt hat. Durch Entstehen dieser chronischen, entzündlichen Osteoporose ist es zu einem Zusammenbruch der erkrankten Wirbelkörper gekommen.

Während uns diese Erklärung ein völliges Verständnis für die Erkrankung nur zweier Wirbelkörper gibt, halten wir die Annahme, daß die Skelettdeformierung nur eine Folge des allgemeinen Marasmus sei, der sich auf dem Boden der chronischen Dysenterie entwickelte und mit Erscheinungen von schwerster Autointoxikation verbunden war, nicht für zwingend genug. Wir nehmen so in unserem Falle eine chronische dysenterische Osteomyelitis als Ursache der Wirbelsäulenverkrümmung an.

---

### Literatur.

- 1) U m b e r, Münchener medicin. Wochenschrift 1924, Nr. 16, S. 524. —
- 2) S c h m i d t - v. N o o r d e n, Klinik der Darmkrankheiten. — 3) B r a u e r - T h e i ß, Die Ruhr. Fischer's mediz. Buchhandl. Kornfeld-Berlin — 4) H. S t r a u ß, Deutsche med. Wochenschr. 1915, Nr. 36. — 5) S i k l, Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankh. Bd. 90, 1920. — 6) S c h m i d t - K a u f f m a n n, Münchener med. Wochenschr. 1917, S. 753. — 7) K a u f m a n n, Lehrbuch der spez. path. Anatomie. — 8) K o l l e - H e t s c h, Experim. Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. — 9) L o o s e r, Verhandlungen d. Deutschen Patholog. Gesellsch. 1907, S. 291. — 10) S e i d e l, 39. Vers. d. Deutsch. Ges. f. Chir. 1910. Ref.: Münchener med. Wochenschr. 1910, Nr. 16, S. 876. — 11) S a u r b o r n, Virch. Archiv Bd. 201, H. 3. Ref.: Münchener med. Wochenschr. 1910, Nr. 39, S. 2056. — 12) E. K o l l, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1910, Bd. 100. — 13) C o m b e, Die intestinale Autointoxikation u. ihre Behandlung 1909. — 14) S a u e r, Deutsche med. Wochenschrift 1920, S. 45: Ein Fall von Hungerosteomalacie u. Tetanie. — 15) A. W e i l, Die innere Sekretion. Springer, Berlin 1921. — 16) B i e d l, Lehrbuch d. inneren Sekretion. — 17) S i c k, Münchener medicin. Wochenschrift 1918, S. 1152. — 18) I. R a u c h, Med. Klinik 1915, Nr. 24. — 19) S c h ü r e r - W o l f f, Deutsche med. Wochenschr. 1918, S. 915: Nachweis der Ruhrbazillen bei chronischer Ruhr. — 20) S c h r o e d e r, Deutsche med. Wochenschr. 1917, S. 1162: Über Folgezustände der Ruhr. — 21) R a b l, Münchener med. Wochenschr. 1924, Nr. 15, S. 468: Die Theorie der Kalkablagerung im Orig. u. ihre prakt. Bedeutung. — 22) S t e t t n e r, Münchener med. Wochenschr. 1917, S. 854: Gelenkrheumatismus und Ruhr. — 23) S c h e m e n s k y, Münchener med. Wochenschr. 1918, Nr. 42, S. 1150: Ruhrkomplikationen und ihre Behandlung. — 24) U m b e r, Deutsche med. Wochenschr. 1917, Nr. 49, S. 1521: Krankheitsbild u. Behandlung d. Ruhr im Heimatgebiet. — 25) F r i e d e m a n n, Deutsche med. Wochenschr. 1917, Nr. 19: Bakteriologie d. Ruhr. — 26) K r o n e, Med. Klinik 1912, Nr. 33, S. 1350. — 27) H. U r y, Deutsche med. Wochenschr. 1904: Über den quantitativen Nachweis von Fäulnis- u. Gärungsprod. i. d. Fäces. — 28) L. H e i m, Bakteriologie 1922. — 29) A s c h o f f, Lehrbuch d. pathol. Anatomie 1921. — 30) B i t t o r f, Deutsche med. Wochenschr. 1918, S. 567: Die Ruhrneuritis. — 31) G r o e d e l, Grundriß der Röntgendiagnostik 1909. — 32) A ß m a n n, Die Röntgendiagnostik. — 33) H. S t r a u ß, Nachkrankheiten der Ruhr. Marhold, Berlin 1921.

## Zur Kenntnis der Pentosurie.

Von

Priv.-Doz. Dr. Oskar Adler (Karlsbad).

Die Frage der Pentosurie ist bisher noch nicht geklärt. Es ist zweifellos, daß mit dem klassischen Neuberg'schen<sup>1)</sup> Typus, der durch die Ausscheidung von inaktiver Arabinose charakterisiert ist, das Auslangen nicht gefunden werden kann. Es ist sicher, daß Fälle vorkommen, bei denen ein anderer Zucker als d,l-Arabinose zur Ausscheidung gelangt.

So nahm Luzatto<sup>2)</sup> an, daß neben inaktiver Arabinose in seinem Falle noch l-Arabinose vorhanden sei. Schüler<sup>3)</sup> deutete in seinem Falle den Zucker als l-Arabinose. In einem Falle von Brat<sup>4)</sup>, desgleichen bei einem Pentosuriker von Klercker<sup>5)</sup> wurde eine geringe Rechtsdrehung beobachtet. Zerner und Waltuch<sup>6)</sup> betrachteten den Zucker als d-Xylose in einer späteren Mitteilung als eine Ketoxylose. Elliot und Raper<sup>7)</sup> denken an dl-Ribose, Levene und Forge<sup>8)</sup> an l-Ribose; später nahmen diese Forscher an, daß eine Ketoxylose vorliege.

Aus diesen durchaus nicht erschöpfenden Beispielen der Literatur geht hervor, daß von den verschiedenen Forschern nahezu alle theoretisch möglichen Pentosen in Anspruch genommen wurden. Es erscheinen daher weitere Beobachtungen, die zur Klärung der Frage beitragen können, erforderlich.

- 
- 1) C. Neuberg, Berichte d. Deutsch. Chem. Ges. 33, 2243 (1900).
  - 2) R. Luzatto, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 6, 87 (1905).
  - 3) L. Schüler, Berliner klin. Wochenschr. Nr. 28, 1322 (1910).
  - 4) H. Brat, Zeitschr. f. klin. Med. 47, 499 (1902).
  - 5) O. v. Klercker, Nordisches Medizin. Archiv Abt. II, H. 1 u. 2, S. 1 u. 54 (1905).
  - 6) E. Zerner u. H. S. Waltuch, Sitz.-Ber. d. Akad. d. Wissensch. in Wien, math.-naturw. Klasse, 122, Abt. II b, S. 879 (1913). Monatshefte f. Chem. 34 (1913).
  - 7) J. H. Elliot u. H. S. Raper, Journ. of biolog. Chem. 11, 211 (1912).
  - 8) P. A. Levene u. F. B. La Forge, Journ. of biolog. Chem. 15, 481.

Der Fall, über welchen ich im folgenden berichten will, wurde mir liebenswürdigerweise von meinem Lehrer, Herrn Professor Dr. Rudolf Schmidt in Prag überwiesen.

Aus der Krankengeschichte des Falles sei in Kürze das Folgende berichtet:

Frau N. H., 57jährig, litt in den letzten Jahren häufig an Schmerzen in der linken Großzehe, außerdem an Schmerzen in verschiedenen Muskeln, häufigen Migräneanfällen, Kribbeln in den Händen, ist sehr witterungsempfindlich, fröstelt leicht, bekommt Herzklopfen beim Stiegensteigen. Die Patientin weist kein diabetisches Symptom auf, auch in der Familie kein Fall von Diabetes bekannt. Die zwei Kinder der Patientin sind gesund. Die Mutter der Patientin starb 76jährig an Altersschwäche, der Vater mit 56 Jahren an einer „mit Diarrhöen einhergehenden Krankheit“.

Aus dem Untersuchungsbefund sei auszugsweise erwähnt:

Erhebliche Fettleibigkeit, Körpergewicht der mittelgroßen Patientin: 92,5 kg. An den Händen wohlausgebildete Heberden'sche Knoten. 2. Aortenton akzentuiert. Blutdruck: 190 mm Hg. Linke Großzehe druckschmerzhaft, daselbst keine pathologische Veränderung nachweisbar. Der sonstige Körperbefund bot nichts Abnormes.

Die Diagnose lautete: Konstitutionellé Fettsucht, uratische Dyskrasie, konstitutionell sklerotischer Hochdruck.

Harnbefund: Der Harn reduzierte deutlich, er gab die üblichen Farbenreaktionen der Pentosen. Seliwanoff'sche Reaktion für Ketosen negativ. Im Destillat des mit Salzsäure angesäuerten Harns war weder  $\omega$ -Oxymethylfurfurol noch Methylfurfurol, sondern ausschließlich Furfurol nachweisbar. Polarisation: bei der Mehrzahl der Untersuchungen inaktiv; auffallenderweise war die sonst regelmäßig zu beobachtende minimale Linksdrehung normaler Harne nicht festzustellen. Einigemale war eine allerdings ganz geringe, kaum ablesbare Rechtsdrehung zu beobachten.

Mit essigsaurem Phenylhydrazin schied sich nach einstündigem Erhitzen auf dem Wasserbade ein dicker Kristallbrei von Osazon ab. Hellgelbe, schmierige Nadeln. Die Kristalle lösten sich leicht in Äthylalkohol, Methylalkohol, Azeton, desgleichen in siedendem Wasser mit grünllicher Fluoreszenz; beim Erkalten des Wassers fielen sie nahezu quantitativ aus. In kaltem Chloroform waren sie sehr schwer, in siedendem ziemlich löslich. In Äther und Benzol, ferner in siedender, konzentrierter Kochsalzlösung waren sie praktisch unlöslich. Schmelzpunkt: 158—160°. Aus 300 ccm Harn wurde 1,1 g Rohosazon gewonnen, entsprechend ca. 0,16 g Pentose aus 100 ccm Harn. Das entspräche bei einer Tagesmenge von 1750 ccm ca. 2,8 g Pentose (Minimalwert).

Die Mikroanalyse des Osazons nach Pregl, welche Herr Dozent Dr. Hans Lieb (Graz) entgegenkommenderweise ausführte, ergab:

3,903 mg Substanz: 8,92 mg CO<sub>2</sub>, 2,20 mg H<sub>2</sub>O; 4,465 mg Substanz: 0,677 ccm N (17,733 mm).

Gefunden	Berechnet (für C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub> )
C 61,90 %	C 62,19 %
H 6,26 %	H 6,09 %
N 17,21 %	N 17,07 %

Es wurde weiterhin die Drehung des Phenylosazons im Polarisationsapparate in verschiedenen Lösungsmitteln und bei verschiedenen Konzentrationen geprüft. Hierzu stand mir bloß ein Sacharimeter (Schmidt und Haensch) zur Verfügung, weshalb sich die folgenden Werte auf Prozente der Traubenzuckerskala beziehen unter Verwendung des als Einheit dienenden 2 dm Rohres. Ablesungstemperatur: 18–19°.

0,1548 g Phenylosazon in 20 ccm Aceton (Merck) gelöst.

1 Stunde nach der Auflösung: + 0,6 %. — 15 Stunden nach der Auflösung: + 0,8 %.

0,245 g Phenylosazon aufgefüllt auf 15 ccm Neuberger'schen Pyridin-Alkoholgemisches. 1 Stunde nach der Auflösung: + 0,72 %. — 15 Stunden nach der Auflösung: + 1,3 %.

0,1436 g Phenylosazon in 13 ccm reinem Methylalkohol gelöst. 15 Minuten nach der Auflösung: + 0,4 %. — 15 Stunden nach der Auflösung: + 0,74 %. — 24 Stunden nach der Auflösung: wie 15 Stunden.

0,237 lg Phenylosazon, das aus den verschiedenen zu den Drehungsbestimmungen verwendeten Lösungen zurückgewonnen war, in 25 ccm 96 % Alkohol gelöst. 1 Stunde nach der Auflösung: + 0,6 %. — 18 Stunden nach der Auflösung: + 0,7 %. — 24 Stunden nach der Auflösung: wie 18 Stunden. — Durch Erwärmen des Rohres stieg die Drehung auf: + 0,76 %.

Durch mehrstündiges Erwärmen des Harns mit p-Bromphenylhydrazin und Essigsäure im Luftbade von 40° gelang es, ein p-Bromphenylosazon zur Abscheidung zu bringen; es bildete schwefelgelbe, plumpe, teilweise zu Rosetten vereinigte Nadeln. Schmelzpunkt: 183–184° (aus verdünntem Methylalkohol). Aus 100 ccm Harn wurden 0,146 g Rohosazon gewonnen. Mit Diphenylhydrazin entsprechend der Neuberger'schen<sup>1)</sup> Vorschrift, ferner mit Bromphenylhydrazin nach der E. Fischer'schen<sup>2)</sup> Vorschrift zur Darstellung von Arabinose-Bromphenylhydrazon konnten keine schwerlöslichen Hydrazone zur Abscheidung gebracht werden.

Schließlich wurde der Zucker aus dem Harn in Sirupform isoliert. Mit dem isolierten Sirup wurden folgende Bestimmungen vorgenommen: einerseits wurde die Menge des Zuckers quantitativ bestimmt und andererseits die optische Drehung des Sirups ermittelt. Auf diese Weise konnte ein annähernder Wert für die spezifische Drehung des Zuckers gewonnen werden.

Die Isolierung des Zuckers in Sirupform geschah in folgender Weise: 1 l Harn wurde mit Barytwasser versetzt, nach dem Absetzen des ge-

1) C. Neuberger, Berichte d. Deutsch. Chem. Ges. 33, 2253 (1900).

2) E. Fischer, Berichte d. Deutsch. Chem. Ges. 27, 2490 (1894).

bildeten Niederschlag auf der Nutsche filtriert, das Filtrat nach schwachem Ansäuern mit Essigsäure mit gepulvertem neutralen Bleiacetat ausgefällt und im Filtrat dieser Fällung der Zucker durch Bleiessig und Barytwasser niedergeschlagen. Der mit Wasser ausgewaschene Niederschlag wurde mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt und in dem den Zucker enthaltendem Filtrat die Schwefelsäure durch Bariumkarbonat entfernt. Zur völligen Entfärbung des Filtrats wurde es mit etwas Bleikarbonat versetzt, das Blei mit Schwefelwasserstoff ausgefällt, wobei der noch vorhandene Farbstoff mitgerissen wurde; der überschüssige Schwefelwasserstoff wurde durch einen Luftstrom entfernt. Die filtrierte, farblose Lösung wurde zur Neutralisation neuerlich mit Bleikarbonat behandelt, das Filtrat mit gepulvertem Quecksilberacetat vollständig ausgefällt und nach dreiviertelstündigem Stehen klar abgesaugt. Hierauf wurde das Quecksilber durch Schwefelwasserstoff entfernt und der Überschuss des Gases durch einen Luftstrom verjagt. Zum Filtrate wurde fester Bleiessig bis zur deutlich alkalischen Reaktion und sodann ein mäßiger Überschuss von flüssigem Bleiessig<sup>1)</sup> zugefügt, zwecks Klärung eine sehr geringe Menge Adsorptionskohle zugesetzt und filtriert. Im klaren Filtrat wurde der Zucker durch Barytwasser ausgefällt, der erhaltene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser sorgfältig gewaschen und schließlich mit verdünnter kalter Schwefelsäure zerlegt. Im Filtrat wurde die Schwefelsäure durch Bariumkarbonat entfernt und der Sulfatniederschlag abfiltriert.

Auf die geschilderte Weise wurden 104 ccm einer farblosen, stark reduzierenden Flüssigkeit erhalten, die den Zucker in ziemlich reinem Zustande enthielt und die zu den folgenden Bestimmungen diente.

Quantitative Bestimmung des Pentosengehaltes nach Tollens-Kröber.<sup>2)</sup>

30 ccm der Zuckerlösung lieferten: 0.1400 g Furfurolphloroglucid; dazu 0,0052 g als Korrektur für 550 ccm Destillat. Demnach: 0,1452 g Phloroglucid.

Auf 100 ccm der untersuchten Zuckerlösung umgerechnet entspräche dieser Wert: 0,551 g der fraglichen Pentose.

Die polarimetrische Untersuchung derselben Zuckerlösung ergab: + 0,2 % der Traubenzuckerskala.

Unter Zugrundelegung der oben ermittelten Zuckermenge ergibt sich demnach für die spezifische Drehung des fraglichen Zuckers annäherungsweise der Wert von + 19°.

Eine Kontrolluntersuchung mit einer Lösung, die in derselben Weise wie oben geschildert aus Normalharn gewonnen wurde, ergab, daß die hierbei beobachteten Werte das beim Pentosenharn gewonnene Resultat nicht wesentlich beeinflussen.

Fragen wir nun auf Grund der gewonnenen Daten, welche Pentose in unserem Falle vorliegt, so ist folgendes zu erwägen. Inaktive Arabinose kommt schon wegen der Rechtsdrehung des vorliegenden Zuckers nicht in Betracht. Rechtsdrehende Arabinose kommt nicht

1) H. Langecker, Biochem. Zeitschr. 122, 34 (1921).

2) Tollens-Kröber, siehe Neuberg, Der Harn. Berlin 1911, I. Teil, S. 378 ff.

in Frage, da sie eine fünfeinhalbfach größere spezifische Drehung hat als der Zucker unseres Falles. Auch der Umstand, daß unser Zucker keine schwerlöslichen Hydrazone mit Diphenylhydrazin und Bromphenylhydrazin nach den entsprechenden Vorschriften von Emil Fischer bzw. C. Neuberg bildet, spricht ebenfalls gegen Arabinose. Die Ketopentosen kommen nicht in Betracht, weil sowohl der Harn als auch dessen Destillat keine Ketosenreaktionen geben; auch Methylpentosen scheiden aus, weil im Destillat kein Methylfurfurol nachweisbar war. Ebensowenig kommt Lyxose in Frage, weil deren Phenylsazon linksdrehend ist, während das Phenylsazon in dem vorliegenden Falle rechts dreht. Es bleiben noch übrig die Xylose und die Ribose. Beide zeigen in mäßig konzentrierter Lösung eine spezifische Drehung von annähernd  $18-19^\circ$ . Die Xylose kommt aus dem gleichen Grunde wie die Lyxose nicht in Frage, weil diese beiden Zucker ein identisches Osazon haben, welches, wie erwähnt, links dreht.

Es scheint daher die Schlußfolgerung berechtigt, daß der in unserem Falle vorliegende Zucker mit größter Wahrscheinlichkeit mit der rechtsdrehenden l-Ribose identisch ist.

Hierfür spricht vor allem die Übereinstimmung der spezifischen Drehung für welche von A. van Ekenstein und J. J. Blanksma<sup>1)</sup> für l-Ribose der Wert von  $18,8^\circ$  ermittelt wurde; weiterhin die Schmelzpunkte und das sonstige Verhalten des Phenylsazons und des p-Bromphenylsazons und schließlich der auf Grund der gewonnenen Ergebnisse mögliche Ausschluß der anderen bekannten Pentosen.

Nur ein Punkt bedarf noch der Aufklärung, nämlich das optische Verhalten des Phenylsazons. Bekanntlich sind die Osazone der Ribose und der Arabinose identisch. Nun zeigt das Arabinosazon unmittelbar nach der Herstellung eine Rechtsdrehung, die nach kurzer Zeit nahezu auf Null abklingt. Das Phenylsazon des vorliegenden Zuckers zeigt ebenfalls Rechtsdrehung, welche jedoch während der Beobachtungszeit allmählich zunimmt und schließlich beständig bleibt. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß es sich bei dem aus Harn dargestellten Produkt wohl kaum um einen ganz reinen Körper handeln dürfte, sondern daß geringe Verunreinigungen mit Verbindungen von Glykuronsäure, Traubenzucker von anderen im Harn vorkommenden, mit Phenylhydrazin reagierenden Stoffen anzunehmen sind. Der Einfluß solcher Beimengungen auf das optische Verhalten von Osazonen ist nicht sicher bekannt. Da auch die anderen bekannten Pentosazone kein derartiges optisches Verhalten zeigen wie das Phenylsazon unseres Falles, so bedarf dieser Punkt noch eines weiteren Studiums. Allerdings muß auch

1) A. van Ekenstein u. J. J. Blanksma, Chem. Weekblad 6, 373 (1909).



mit der Möglichkeit gerechnet werden, im Harn derartiger Fälle einen bisher noch unbekanntem Zucker der 5-Kohlenstoffreihe anzunehmen, der freilich der Ribose sehr nahe stehen würde.

Was die Ribose im besonderen betrifft, so bedarf dieselbe noch eines weiteren Studiums von seiten der Chemiker. Der Entdecker der Ribose, Emil Fischer,<sup>1)</sup> konnte sie nicht in kristallisiertem Zustande, sondern nur als Sirup erhalten. Später gelang wohl A. van Ekenstein und J. J. Blankma<sup>2)</sup> unter schwierigen Umständen nach mehrmonatigem Stehen des Sirups die Kristallisation, doch hatten diese Forscher bloß eine Menge von 350 mg des kristallisierten Zuckers zur Bestimmung der Konstanten zur Verfügung und sie sprechen die Hoffnung aus „in nicht allzulanger Zeit eine größere Menge dieses Zuckers in Händen zu haben, um diese Bestimmungen nochmals wiederholen zu können“.

Das Vorkommen von Ribose im menschlichen Organismus bzw. ein gelegentliches Vorkommen dieses Zuckers im Harn als Stoffwechselanomalie wäre an sich nicht allzu überraschend oder unerwartet. Durch die schönen Untersuchungen von Levene und Jacobs<sup>3)</sup> wurde gezeigt, daß die Ribose ein Bestandteil von Nucleinsäuren ist, die in den Zellkernen im Tier- und Pflanzenreich weit verbreitet sind. In den Spaltprodukten von Nucleinsäuren, dem Guanosin, Xathosin und Adenosin wurde Ribose mit Sicherheit nachgewiesen. Sie findet sich ferner im Weizen (Tritikonucleinsäure), in der Hefe (Hefenucleinsäure), in verschiedenen Pflanzen und Samen, im Pankreas und auch im Muskel gewisser Tiere (Inosinsäure) wurde Ribose gefunden. Eine Vorstufe der Ribose in Form des Adonits, eines Alkohols, wurde in verhältnismäßig reichlicher Menge im Adonis vernalis festgestellt.<sup>4)</sup> Es ist wahrscheinlich, daß die Ribose auch in Form der im Pflanzenreiche weitverbreiteten Pentosane vorkommen wird, Stoffe, deren Bedeutung für die tierische Ernährung bereits erkannt ist.

Bei den obenerwähnten Ribosefunden handelte es sich um die linksdrehende d-Ribose. In unserem Falle wäre die optische Antipode dieses Zuckers, die rechtsdrehende l-Ribose anzunehmen. Da wir aber weder das Schicksal der inaktiven Ribose, noch das der beiden aktiven Ribosen im menschlichen Organismus kennen, fehlen

1) E. Fischer, Berichte d. Deutsch. Chem. Ges. 24, 4214 (1891).

2) A. van Ekenstein u. J. J. Blankma, l. c.

3) P. A. Levene u. W. A. Jacobs, Berichte d. Deutsch. Chem. Ges. 42, 2102, 2469, 2474, 3247 (1909); 43, 3147, 3150 (1910).

4) E. Merck, Jahresbericht f. 1892. Siehe auch E. Fischer, Berichte d. Deutsch. Chem. Ges. 26, 683 (1893).

für theoretische Erwägungen über das Vorkommen des rechtsdrehenden Zuckers im Harn unseres Falles vorläufig die notwendigen Grundlagen.

Ich benütze die Gelegenheit, meinem Lehrer, Herrn Professor Dr. Rudolf Schmidt in Prag, dessen Entgegenkommen mir die Untersuchung des obigen Falles ermöglichte, auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank zum Ausdruck zu bringen.

---

Aus der medizinischen Klinik Halle.  
(Prof. Volhard.)

## Über das Vorkommen von aromatischen Oxysäuren und Phenolen im entweißten Blut und über die Bedeutung derselben bei echter Urämie.

Von

Dr. med. et phil. Erwin Becher.

Ich konnte mit Hilfe der Xanthoprotein- und Millon'schen Reaktion im entweißten Blutfiltrat aromatische Gruppen nachweisen, die teilweise nach Hydrolyse ätherlöslich sind.<sup>1)</sup> Beim Fehlen von Niereninsuffizienz ist die ätherlösliche Fraktion, die uns in dieser Mitteilung nur beschäftigen soll, gering oder fehlt ganz. Bei Azotämie und besonders bei echter Urämie ist dagegen der ätherlösliche Anteil stark vermehrt. Ich konnte nun zeigen, daß beim Ausäthern des Trichloressigsäureblutfiltrates schon vor der Hydrolyse Stoffe in den Äther gehen, die die Millon'sche und die Xanthoproteinreaktion<sup>2)</sup> geben.

Diese Beobachtungen veranlaßten mich, den ätherlöslichen Anteil der aromatischen Gruppen des entweißten Serums genauer zu studieren. Es wurden große Mengen Gesamtblut oder Serum mit Trichloressigsäure im Verhältnis 1 : 1 entweißt und nach Zusatz von 5 % Schwefelsäure zur Hydrolyse der an Schwefel- und Gly-

1) Haas hatte gezeigt, daß die Millon'sche Reaktion in der Weiß'schen Modifikation im entweißten Serum nach Hydrolyse und Ausäthern weniger stark ausfallen kann als ohne Ätherextraktion. Er fand hohe Zahlen der ätherlöslichen Substanzen „im Einklang mit den Beobachtungen im Urin, wo hohe Phenolwerte im Sinne vermehrter Eiweißschmelzung speziell unter bakterieller Einwirkung sprechen“. Verhandl. d. d. Gesellsch. f. inn. Med. 34, Wiesbaden 1922, S. 148. — Ich fand die hohen Phenolwerte bei Niereninsuffizienz.

2) Die Xanthoproteinprobe zeigt bekanntlich mehr Stoffe an als die Millonprobe und wird von Tyrosin- und Tryptophanderivaten gegeben.

kuronsäure gebundenen Phenole und Phenolderivate destilliert. Beim Fehlen von Niereninsuffizienz ließen sich im Destillat von großen Blutmengen (100 ccm) Phenole nur in geringer Menge oder überhaupt nicht nachweisen. Nach dem Überdestillieren der Phenole wurde der erkaltete Rückstand des Blutfiltrates mehrfach mit Äther extrahiert. In den Äther müssen etwa vorhandene Diphenole und aromatische Oxysäuren übergehen. Die letzteren wurden durch Schütteln mit einer schwachen Sodalösung dem Äther wieder entzogen; die Sodalösung wurde mit Schwefelsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Beim Fehlen einer Niereninsuffizienz ließen sich nach Verdampfen des Äthers keine die Millon'sche Reaktion gebende Körper, also keine aromatischen Oxysäuren nachweisen. Der geschilderte Nachweis der Oxysäuren ist derselbe, wie ihn Baumann für den Harn angegeben hat. Die Möglichkeit, daß sich bei Verwendung noch größerer Blutmengen normalerweise doch aromatische Oxysäuren nachweisen lassen, ist natürlich nicht von der Hand zu weisen. Dasselbe gilt von den Phenolen, wenn sie sich unter normalen Verhältnissen nicht nachweisen lassen. Da Phenole (Phenol und Kresol) und aromatische Oxysäuren nach Untersuchungen von I. Munk, Strasser, C. Neuberg, Koßler-Penny, E. und H. Salkowski, E. Baumann, Weiß u. a. dauernd im Harn vorkommen und wahrscheinlich in der Hauptsache im Darm und nicht in der Niere gebildet werden, müssen die genannten Körper natürlich auch im Blut enthalten sein, auch dann, wenn ihre Bildung nicht vermehrt und ihre Ausscheidung nicht gestört ist. Ein Teil der aromatischen Oxysäuren entsteht im Gegensatz zu Phenol und Kresol auch in den Geweben. Beim Indikan liegen die Verhältnisse ähnlich wie bei den Phenolen; der Nachweis gelang mit älteren Methoden beim Fehlen von Niereninsuffizienz im Blut nur bei Herbivoren. Haas konnte dann später mit der sehr empfindlichen Jolles'schen Reaktion Indikan auch im Blut des normalen Menschen nachweisen.

Bei Niereninsuffizienz liegen die Verhältnisse ganz anders. Wenn man das Trichloressigsäurefiltrat ohne Schwefelsäurezusatz destilliert, gehen schon erhebliche Mengen von Phenol über. Wenn das Destillat keine Millon'sche Reaktion mehr gibt, kann nach Zusatz von 5 % Schwefelsäure noch weiteres Phenol in geringer Menge übergehen. Die Hydrolyse der gebundenen Phenole geht also mit Trichloressigsäure in der angegebenen Menge schon ganz oder größtenteils vor sich. Daß es sich dabei nicht um Phenole im freien Zustande handelt, geht aus folgender Tatsache hervor:

nach Enteiweißung mit Uranylacetat und Ansäuern mit Essigsäure erfolgt keine Spaltung der Phenole; im Destillat sind sie dann nicht nachweisbar. Allerdings können dabei bei hochgradiger Niereninsuffizienz doch schon kleinere Mengen Phenol ins Destillat übergehen, so daß man mit der Möglichkeit rechnen muß, daß bei echter Urämie schließlich die entgiftende Tätigkeit der Leber versagen kann und neben den gepaarten auch freie Phenole im Blute auftreten. Beim Kochen mit verdünnter Essigsäure werden gebundene Phenole noch nicht gespalten (Czapek, Neuberg, Haas und Schlesinger). Zum Beweis dafür, daß die nach Hydrolyse überdestillierten, die Millon'sche und die Xanthoproteinreaktion gebende Körper Phenol und Kresol sind, wurde zur Beseitigung etwaiger anderer flüchtiger aromatischer Säuren (Benzoesäure, Salizylsäure) das Destillat mit reiner Soda neutralisiert und erneut destilliert. Auch in dem neuen Destillat fiel die Millon'sche und die Xanthoproteinreaktion positiv aus, auch ließ sich mit Bromwasser ein Niederschlag von Tribromphenolbrom erzeugen, der nach Auflösung in Natronlauge sich durch Salzsäure als Tribromphenol wieder ausfällen ließ.

Nach Beseitigung der gebundenen und etwaiger freier Phenole kann der Rückstand des Blutes noch Diphenole und aromatische Oxysäuren enthalten; dieselben sind mit den Wasserdämpfen nicht oder nur wenig flüchtig. Auch diese Körper sind im Harne schon lange bekannt, und werden mit Schwefelsäure oder Glykuronsäure gepaart und somit entgiftet, oder im freiem Zustand durch die Niere ausgeschieden. Der phenolfreie Rückstand wurde mehrfach mit Äther extrahiert, dem Äther die aromatischen Oxysäuren durch Soda entzogen und der Äther verdunstet. Sein gelblich brauner Rückstand ergab bei der Millon'schen Reaktion keine sichere Rotfärbung, aber eine Gelbfärbung. Die Xanthoproteinprobe war aber deutlich positiv, ferner zeigte sich eine schwache Reduktion von Fehling'scher Lösung. Diese Fraktion, welche von mir bisher nicht genauer untersucht wurde, könnte die Diphenole (Brenzcatechin, Hydrochinon) enthalten. Dieselben reduzieren und geben die Millon'sche Reaktion, da sie mehr als eine Hydroxylgruppe am Benzolkern enthalten, nicht oder nicht in charakteristischer Weise. Die zuletzt beschriebene Fraktion ließ sich nicht nur nach Hydrolyse des Blutfiltrates, sondern auch nach Ausäthern des in der Kälte angesäuerten Blutfiltrates nachweisen. Demnach könnten die hier in Frage kommenden Körper auch in freiem Zustande vorkommen. Diphenole entstehen, wenn dem Orga-

nismus Phenole zugeführt werden. Man muß demnach mit der Möglichkeit rechnen, daß bei der Überladung des Blutes mit Phenolen bei schwerer Niereninsuffizienz diese z. T. in Diphenole übergehen. Der etwaige Diphenole enthaltende Ätherextrakt kann auch noch Monophenole enthalten, wenn diese nach der Hydrolyse bei der Destillation nicht ganz übergegangen waren. Sie lassen sich im Äther dann leicht nachweisen und infolge ihrer Flüchtigkeit beseitigen.

Wie erwähnt wurden die aromatischen Oxysäuren dem Ätherextrakt durch Ausschütteln mit einer dünnen Sodalösung entzogen. Etwa noch vorhandene Phenole bleiben im Äther zurück. Aus der Sodalösung wurden nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure die Oxysäuren mit Äther extrahiert. Der bräunliche Rückstand des letzteren ergibt bei Niereninsuffizienz eine sehr deutliche, je nach dem Grade der Acotämie verschieden starke Millon'sche Reaktion. Die Xanthoproteinprobe war ebenfalls positiv. Auch beim Fehlen von Niereninsuffizienz hinterläßt der Äther einen bräunlichen Rückstand, der aber dann keine Millonprobe gibt. Daß der positive Ausfall der Millon'schen Reaktion jetzt wirklich durch aromatische Oxysäuren (Paraoxyphenyllessigsäure, Paraoxyphenylpropionsäure, Paraoxyphenylglykolsäure, Paraoxyphenylmilchsäure) und nicht etwa durch nicht ganz beseitigte Phenole (Phenol, Kresol) bedingt ist, geht daraus hervor, daß nach längerem Kochen des in Wasser gelösten Ätherrückstandes im offenen Gefäß die positive Millonprobe erhalten bleibt, weil die Oxysäuren mit Wasserdämpfen nicht oder nur sehr wenig flüchtig sind. Das die Phenole enthaltende Destillat des hydrolysierten Blutfiltrates gibt nach dem offenem Kochen die Millon'sche Reaktion wegen der Flüchtigkeit der Phenole nicht mehr. Auch aromatische Oxysäuren konnte ich bei schwerer Niereninsuffizienz im in der Kälte angesäuerten Uranylacetat-Serumfiltrat vor der Hydrolyse in der angegebenen Weise durch Ausäthern, und Überführen in Sodalösung nachweisen. Wenn nach Entfernen der freien Oxysäuren (und der etwaigen freien Phenole) das Blutfiltrat hydrolysiert und die nun frei gewordenen Phenole abdestilliert waren, ließen sich nochmals Oxysäuren nachweisen, die in gebundenem Zustande gewesen sein mußten. Es besteht also auch bei den aromatischen Oxysäuren die Möglichkeit, daß bei schwerer, echter Urämie ein Teil frei im Serum vorkommt. Ich möchte allerdings hier, ebenso wie bei den Mono- und Diphenolen die Frage, ob die nicht mit Schwefel- oder Glykuronsäure gepaarte Fraktion auch schon im Organismus frei vor-

kommt oder doch erst nachher frei wird, noch nicht mit Sicherheit entscheiden. Dieser Punkt soll ebenso wie die quantitativen Verhältnisse an noch größeren Blutmengen weiter studiert werden.

Die erwähnten Befunde könnten von Bedeutung für das Urämieproblem sein. Phenole führen zu Vergiftungserscheinungen, die z. T. an das Bild der echten Urämie erinnern. Die Symptome der Phenolvergiftung sind narkotische Erscheinungen, kleinschlägige Zuckungen, Temperaturabfall, erschwertes Atmen, Krämpfe, Bewußtlosigkeit. Kresole machen außer diesen Symptomen Darm- und Leberschädigungen und Pneumonien. Die Dioxybenzole rufen ähnliche Symptome hervor, wie die Phenole: Zuckungen, Erbrechen, Kollaps. Auch die aromatischen Säuren zeigen narkotische Wirkungen wie die Phenole. Wichtiger als die Symptome der akuten sind die der chronischen Phenolvergiftung mit kleinen Mengen, weil hier die Verhältnisse eher denen der echten Urämie vergleichbar sind. Die Erscheinungen der chronischen Phenolvergiftungen bestehen in „eingenommenem Kopf, Müdigkeit, unmotiviertem Brechen, Schlaflosigkeit, Abmagerung, häufig begleitet von Gefühlsstörungen“<sup>1)</sup>. Dieser Symptomenkomplex wurde von Chirurgen der Lister'schen Zeit und in Karbolfabriken beobachtet. Ferner führt die chronische, wie die akute Vergiftung mit Phenolen zu Nierenschädigungen. Das Bild der Phenolvergiftung erinnert zweifellos an das der echten Urämie. Es ist daher durchaus möglich, daß den Phenolen dabei eine gewisse Bedeutung zukommt.

Noch in anderer Hinsicht könnten unsere Befunde wichtig sein. Wir wissen durch die bedeutsamen Untersuchungen H. Straub's, daß „bei vielen dekompensierten Nierenkranken das Bikarbonation vermindert und durch regulatorisches Eingreifen der Atmung die Kohlensäurespannung gesenkt“ ist. „Die hierzu erforderliche Hyperventilation, die die Form großer Atmung annehmen kann, ist durch die primäre Änderung der Blutzusammensetzung hervorgerufen, hämatogen“ . . . „Bei manchen Nierenkranken sind im Blute pathologische Säuren unbekannter Natur in großen Mengen vorhanden.“ „Die Verhältnisse liegen dann also absolut analog denen der diabetischen Acidose, nur daß die kranke Niere diese pathologischen Säuren schlechter ausscheiden kann als die gesunde des Zuckerkranken.“<sup>2)</sup> Vielleicht bilden die von mir nachgewiesenen aro-

1) Vgl. H. Zangger, Mohr-Staehelin's Handbuch Bd. 6, S. 666.

2) H. Straub, Verhandl. d. d. Ges. f. inn. Med. 36, Kissingen 1924, S. 29, 30.

matischen Oxysäuren einen Teil der unbekanntten Säuren im Blut bei der urämischen Acidose. Bei der diabetischen Acidose verdrängen aliphatische Oxysäuren Bicarbonat im Blut, bei der urämischen Acidose tun dasselbe vielleicht zum Teil die aromatischen Oxysäuren.

Phenol selbst kommt als sehr schwache Säure für die Entstehung der Acidose nicht in Frage; es kann sogar mit zur Erhaltung der Neutralität dienen. Durch die Bildung der Ätherschwefelsäuren wird bei der Ausscheidung des Sulfations das zur Neutralisation notwendige Alkali auf die Hälfte reduziert. Die Dissociationskonstante der Ätherschwefelsäuren dürfte viel geringer als die der Schwefelsäure sein, somit könnte der Gewinn an Alkali noch mehr als die Hälfte betragen, da ein Teil der schwachen Säuren als solche ausgeschieden werden könnte. N a u n y n hat gezeigt, daß bei diabetischer Acidose die Ausscheidung der gepaarten Schwefelsäuren ansteigt. Über ihr Verhalten bei der Urämie haben wir Versuche begonnen.

Zum Schluß sei noch auf die Möglichkeit hingewiesen, daß das phenolreiche Blut die insuffiziente Niere noch weiter schädigen könnte, wenn auch in der Hauptsache andere Faktoren für die unheimliche Progredienz der chronischen Nephritis verantwortlich zu machen sind.

#### Zusammenfassung der Resultate:

Bei Niereninsuffizienz und besonders bei echter Urämie ließen sich im enteweißten Serum Phenole und aromatische Oxysäuren nachweisen. Normalerweise fehlen sie im Blut oder sind nur in erheblich geringerer Menge festzustellen.

Bei hochgradiger Acotämie kommen Phenole und aromatische Oxysäuren wahrscheinlich z. T. auch frei im Blut vor.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, daß den Phenolen eine Bedeutung beim Zustandekommen des Symptomenkomplexes der echten Urämie zukommt, da das Bild der chronischen Phenolvergiftung dem der Harnvergiftung gleicht.

Ferner wird darauf hingewiesen, daß die aromatischen Oxysäuren einen Teil der bisher unbekanntten, im Blut bei echter Urämie vermuteten Säuren sein könnten, und für die urämische Acidose mit verantwortlich gemacht werden könnten, wie die aliphatischen Oxysäuren im Blut für die diabetische Acidose.



Aus der Medizinischen Klinik der Universität Jena.  
(Direktor: Prof. Dr. Stintzing.)

**Vergleichende Untersuchungen zur serologischen Diagnostik  
der aktiven Tuberkulose (Wassermann'sche, Sachs-Klop-  
stock'sche Reaktion, Blutkörpernennungsgeschwindigkeit).**

Von

**Priv.-Doz. Dr. J. Brinkmann** und  
Assistenten

**Dr. E. Beck,**  
Volontärassistentin der Klinik.

Die Diagnose der aktiven Tuberkulose kann uns namentlich da große Schwierigkeiten machen, wo es sich um eine kurze einmalige Untersuchung wie z. B. zur Rentenfestsetzung oder zur Beurteilung der Geeignetheit für eine Heilstättenkur handelt. Die Laboratoriumsmethoden, die uns hier Hilfsdienste leisten, können wir in spezifische und unspezifische Reaktionen einteilen, die unspezifischen wieder zusammenfassend kurz als sog. „Labilitätsreaktionen“ charakterisieren.<sup>1)</sup>

Sie beruhen alle auf einer Zunahme des Fibrinogens und der Globuline und einer hierdurch bedingten Vergrößerung der Dispersion. Woher diese Zunahme kommt, ist noch strittig. Wir erinnern kurz an die Herzfeld-Klinger'sche<sup>2)</sup> Theorie und an die gegenteiligen Reagenzglasbeobachtungen von Starke,<sup>3)</sup> Moll,<sup>4)</sup> Ruppel,<sup>5)</sup> Breinl<sup>6)</sup> und Gutzeit.<sup>7)</sup>

Daß die Globuline und das Fibrinogen in der Tat bei der Lungentuberkulose vermehrt sind, konnte Schindera<sup>8)</sup> durch quantitative

1) Ausführlichere Besprechung der Lit. vgl. E. Beck's Dissertation. Jena 1924.

2) Biochem. Zeitschr. 83, 228.

3) Zeitschr. f. Biol. 40, 1900.

4) Hofmeister's Beitr. IV, 1904, 563 u. 578.

5) Zeitschr. f. Hyg. u. Inf 97, 1—2.

6) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 65, 310.

7) Deutsches Arch. f. klin. Med. 143, 4.

8) Deutsches Arch. f. klin. Med. 144, 3.

Bestimmungen nachweisen. Serum und Plasma werden durch diesen erhöhten Gehalt an gröber dispersen Eiweißkörpern „labiler“ und zeigen eine größere Neigung zur Ausflockung. Hierauf beruhen die Reaktionen von Sachs und v. Oettingen,<sup>1)</sup> Frisch und Starlinger,<sup>2)</sup> Mátéfy<sup>3)</sup> und Daranyi,<sup>4)</sup> für die Bauer und Schumann<sup>5)</sup> eine verfeinerte Modifikation vorschlugen.

Labilitätsreaktion ist auch die von Sachs und Klopstock<sup>6)</sup> beschriebene mittels Chlorcalciumlecithinzusatzes. Und zwar stellen sich die Autoren vor, daß durch das Lecithin im Serum, das ja durch das Inaktivieren in bestimmtem Grade stabilisiert wurde, Veränderungen im Sinne einer erhöhten Labilität ausgelöst werden.

Interessant ist auch die Reitler'sche<sup>7)</sup> Reaktion mittels oligodynamischer Metallwirkung.

Besonders gehört aber hierher die von Fahräus<sup>8)</sup> erneut eingeführte Bestimmung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Daß Globulinvermehrung und Beschleunigung der Senkungszeit einander parallel gehen, konnte Schindera zeigen. Globuline und Fibrinogen werden nun als positiv geladen an die Oberfläche der Erythrocyten adsorbiert, diese entladen, geballt und beschleunigt gesenkt. Freilich sind die Fehlerquellen recht zahlreich (vgl. Pribram und Klein).<sup>9)</sup>

Eine spezifische Diagnose läßt sich natürlich mit keiner der genannten Reaktionen ermöglichen. Sie geben uns nur Aufschluß über den Grad des vorliegenden Eiweißzerfalles und gestatten uns von hier aus den Rückschluß auf einen etwaigen aktiven Prozeß, sofern alle anderen Eiweißzerfall bedingenden Momente ausgeschlossen worden sind.

Von den spezifischen Methoden haben besonders 3 in der letzten Zeit von sich reden gemacht: die Wildbolz'sche<sup>10)</sup> Eigenharnreaktion, die Fornet'sche Agglutinationsprobe<sup>11)</sup> und die Komplementbindungsreaktionen. Während die beiden ersteren im allgemeinen

1) Münchener med. Wochenschr. 1921, 12.

2) Med. Klin. 1922, 8.

3) Med. Klin. 1923, 725.

4) Deutsche med. Wochenschr. 1922, 17.

5) Fortschr. d. Med. 1922, 37—38.

6) Deutsche med. Wochenschr. 1923, 41 u. 1924, 5.

7) Bioch. Zeitschr. 1923, 36.

8) Bioch. Zeitschr. 89, 355.

9) Münchener med. Wochenschr. 1924, 17.

10) Schweizer Korr.-Bl. 1919, 22.

11) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1922, 138, 3—4.

mehr ablehnend beurteilt werden, gewinnen die letzteren immer mehr an Bedeutung. Sie gehen bis auf Bordet und Gengou zurück. v. Wassermann griff das Problem in Gemeinschaft mit Bruck<sup>1)</sup> 1907 erstmalig auf. Während dann eine Zeit lang sich besonders französische Forscher (Besredka,<sup>2)</sup> Calmette,<sup>3)</sup> Bouquet und Negre<sup>4)</sup>) dessen annahmen, wandte sich ihm kürzlich auch v. Wassermann<sup>5)</sup> erneut wieder zu.

Sein Antigen ist eine pulvrige Masse, gewonnen durch Aufschließung der Tuberkelbazillen mit Tetralin, und wird im Versuch selbst mit phys. NaCl aufgeschwemmt und mit Lecithin „beladen“. Ohne dieses reagiert es nämlich wohl mit den Seren künstlich immunisierter Versuchstiere positiv, nicht aber mit denen von Tuberkulosekranken. Die Erklärung fand v. Wassermann in der lipophilen Komponente tuberkulöser Seren.

Den Mechanismus der Reaktion können wir uns kolloidchemisch erklären. So weist Klopstock<sup>6)</sup> dem Lecithin die Rolle des „Verstärkers“ zu. Wir denken besonders aber auch an die Untersuchungen von Stern<sup>7)</sup> und Kruyt,<sup>8)</sup> von denen der eine die luetischen Wassermannreagine in der Euglobulinfraktion isolieren und der andere ihre streng spezifische Wirkung durch Tannin vollkommen ersetzen konnte.

Die bisher erfolgten Nachprüfungen der Wassermann'schen Tuberkulosereaktion (Tub.Wa.) fielen ziemlich widersprechend aus (vgl. Janssen,<sup>9)</sup> Richters,<sup>10)</sup> Jakob und Möckel,<sup>11)</sup> andererseits Silberstein,<sup>12)</sup> Gaethgens und Goeckel,<sup>13)</sup> Ritter,<sup>14)</sup> Zadek,<sup>15)</sup> Schloßberger und Mitarbeiter.<sup>16)</sup> Bei unseren bis 1923 zurückreichenden Untersuchungen hatten wir von

1) Zit. n. Rabinowitsch-Kempner, Deutsche med. Wochenschr. 1922, 12.

2) Ann. de l'inst. Pasteur 1913 u. 1921.

3) Ann. de l'inst. Pasteur 1921, 35, 300.

4) C. r. soc. de biol. 1922, 86, 581.

5) Deutsche med. Wochenschr. 1923, 10.

6) Deutsche med. Wochenschr. 1923, 19.

7) Med. Klin. 1924, 12.

8) Koll.-Zeitschr. 31, 6.

9) Zeitschr. f. Tub. 38, 6.

10) Zentralbl. f. Bakt. I. O. 37, 5.

11) Münchener med. Wochenschr. 1924, 17.

12) Deutsche med. Wochenschr. 1924, 2.

13) Festschrift Geesthacht 1924, 21—31.

14) Ebenda S. 36.

15) Deutsche med. Wochenschr. 1923, 45.

16) Deutsche med. Wochenschr. 1924, 27.

vornherein im Auge, sie in Parallele zu setzen zu einer der genannten Labilitätsreaktionen. Am nächsten schien uns die Sachs-Klopstock'sche (S.Kl.) zu liegen wegen der Rolle, die das Lecithin bei beiden Reaktionen spielt. So haben wir ihren Ausfall studiert an über 200 Seren von Tuberkulösen, Luetischen, klinisch Gesunden und Verdachtsfällen. Bei einem Viertel der Fälle haben wir gleichzeitig auch die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bestimmt (S.R.) (Modifikation Linsenmeyer<sup>1)</sup>) und bei einer möglichst großen Zahl auch die verschiedensten Hautreaktionen angestellt (Pirquet, Moro, Tebeprotin usw.)

Bei unseren Ablesungen waren wir, da die vorhergehende klinische Untersuchung von anderer Seite erfolgte, weitgehend unbeeinflusst. Hinsichtlich der Technik haben wir uns durchaus an die Vorschriften der Autoren gehalten. Zur Ablesung des S.Kl. bedarf man eines Agglutinoskops. Versuche, die Ablesung im improvisierten Spaltlicht vorzunehmen, gaben uns nur bei ganz besonders starken Flockungen brauchbare Resultate. Die Aufschwemmung der für den Tub.Wa. nötigen Hammelblutkörperchen erfolgte nach der Standardisierungsmethode von Reichert.<sup>2)</sup>

Mit der neuerdings dahin vorgeschlagenen Verbesserung des Tub. Wa., das Antigen über Nacht, mit Lecithin beladen, auf Eis stehen zu lassen, bekamen wir in der Tat eindeutigere Ausschläge. Wenn in der Literatur gelegentlich Klage geführt wird, daß die Ausfälle nicht so scharf seien, wie wir es vom Wa. auf Lues gewöhnt sind, so mag das z. T. daran liegen, daß diese Modifikation bislang nicht allenthalben bekannt wurde.

Aufgefallen ist uns die große Zahl der Eigenhemmungen. Wir suchen darin eine besondere Eigenart tuberkulöser Seren, die sich in einem erhöhten Gehalt an labilsten Globulinen aussprechen würde, wie sie Sachs,<sup>3)</sup> Sahlmann,<sup>4)</sup> Stern<sup>1)</sup> auch bei eigenhemmenden luetischen Seren abtrennen konnten.

Daß die Blutproben beim Nüchternen entnommen werden müssen, möchten wir besonders unterstreichen. Bei Nichtbeachtung der Regel bekommt man unspezifische Ausschläge, wie wir in besonders hierauf gerichteten Versuchen nachweisen konnten. Es sind in der Literatur wiederholt unspezifische Reaktionen bei klinisch Gesunden hervorgehoben worden. Ob man bei der gelegentlichen Undiszipliniertheit der Patienten wirklich immer einer zweifelsfreien Nüchternheit sicher sein durfte?

1) Arch. f. Gyn. 113, 3 und Zentralbl. f. Gyn. 1922, 14.

2) Zentralbl. f. Bakt. I. O. 87.

3) Berliner klin. Wochenschr. 58, 36.

4) Zeitschr. f. Immun.-Forsch. O. 33.

Die Ergebnisse unserer Ablesungen haben wir bei allen 3 Reaktionen in der bekannten Weise mit Abstufungen von — bis +++++ eingetragen. Bei Aufstellung unserer Tabellen haben wir dann nur die +++++ und +++ starken Reaktionen als positiv gerechnet.

S.Kl. wie Tub.Wa. lassen sich recht gut quantitativ gestalten. Wir titrieren hier gegen fallende Dosen Antigen wie dort gegen solche Chlorcalciumlecithins. Folgendes Versuchsprotokoll diene als Beispiel (16. 11. 23 im Auszug):

Name	Antigen					Chlorcalcium-Lecithin				
	0,025	0,01	0,005	0,0025	0,0001	0,25	0,2	0,15	0,1	0,05
Bä.	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Hi.	++++	++	++	++	—	++	++	+	Spur	—
Nie.	++++	+	±	±	—	++++	++++	++	++	—

Beim Tub.Wa. sind Vorversuche natürlich ebenso notwendig wie bei der Serodiagnostik der Syphilis. Bei ihrem Unterlassen würde man namentlich beim Übergang zu einer neuen Antigenprobe böse Nackenschläge erleiden.

Tabelle 1.

Stadium nach Turban-Gerhardt	Gesamtzahl	Wassermann'sche Reaktion		Sachs-Klopstock'sche Reaktion		Gesamtzahl
		+	—	+	—	
I.	42	11,90 %	88,09 %	19,44 %	80,56 %	36
II.	47	44,68 %	55,32 %	36,36 %	63,64 %	33
III.	19	52,64 %	47,36 %	50,0 %	50,0 %	14
	108	33,34 %	66,66 %	31,7 %	68,28 %	83

Wie uns Tab. 1 zeigt, ist die Zahl der positiv ausfallenden Reaktionen sowohl bei Tub.Wa. wie beim S.Kl. im ganzen prozentual recht gering, 31—33 %. Auffallend ist, daß der Prozentsatz der positiven Reaktionen bei beiden in gerader Linie vom Stad. I zum Stad. III nach alter Turban-Gerhardt'scher Einteilung stark zunehmen.

Das Gleiche finden wir, wenn wir auf Tab. 2 bei den einzelnen Stadien die Fälle noch nach Aktivität und Inaktivität unterteilen. Das Verhältnis von positiven zu negativen Reaktionen wird bei

den aktiven Fällen vom Stad. I zum Stad. III zunehmend immer günstiger und zwar beim Tub.Wa. ausgesprochener als beim S.Kl.

Tabelle 2.

Stadium nach Turban-Gerhardt		Wassermann'sche Reaktion		Sachs-Klopstock- sche Reaktion	
		+	-	+	-
I.	aktiv	33,33 %	66,66 %		
	inaktiv	3,33 %	96,64 %		
II.	aktiv	57,69 %	42,31 %		
	inaktiv	18,75 %	81,25 %		
III.	aktiv	76,47 %	23,53 %		
	inaktiv	0,0 %	100,0 %		
Gesamt	aktiv	58,18 %	41,82 %	36,95 %	63,05 %
	inaktiv	14,58 %	85,47 %	15,79 %	84,21 %

Bei beiden Reaktionen zeigt sich also übereinstimmend, daß der Ausfall in weitgehendem Maße abhängig ist von der Ausdehnung des tuberkulösen Prozesses. Er ist es aber auch von dem anatomischen Charakter desselben. Wie Tab. 3 zeigt, bekommen wir nämlich bei den exsudativen Formen in viel höherem Prozentsatz eine positive Reaktion als bei den produktiven ganz allgemein, besonders aber als bei den zirrhötischen Prozessen.

Tabelle 3.

Ana- tomischer Prozeß	Wassermann'sche Reaktion			Sachs-Klopstock- sche Reaktion	
	Gesamt- zahl	+	-	+	-
exsudativ	27	74,05 %	25,95 %	52,39 %	47,61 %
nodös	27	33,34 %	66,66 %	42,11 %	57,89 %
zirrhötisch	42	19,02 %	80,98 %	16,3 %	83,7 %
produktiv insgesamt	69	24,61 %	75,39 %	28,0 %	72,0 %

Wenn wir unsere Fälle immunbiologisch in solche eines primären, sekundären und tertiären Stadiums nach Ranke einteilen wollen, so liegt es auf der Hand, daß die einer Klinik zugehenden Fälle vorwiegend dem letzteren angehören. Wenn wir also auch auf die geringen Zahlen für Stad. I und II kein allzu großes Gewicht legen können, so zeigt Tab. 4 doch in einem gewissen Sinne überwiegend positive Resultate bei Stad. III.

Tabelle 4.

Stadium nach Ranke	Gesamt- zahl	Wassermann'sche Reaktion		Sachs-Klopstock- sche Reaktion		Gesamt- zahl
		+	-	+	-	
I.	3	0,0 %	100,0 %	0,0 %	100,0 %	1
II.	17	23,53 %	76,4 %	18,18 %	81,82 %	18
III.	33	48,48 %	51,52 %	44,44 %	55,56 %	30

Daß die Werte des Tub.Wa. und S.Kl. einander parallel gehen, gilt natürlich nur für den allgemeinen aus den Tabellen leicht zu konstruierenden Kurvenverlauf. Bei den einzelnen Fällen weichen die gefundenen Werte natürlich mehr oder weniger voneinander ab. So bekommen wir in 42,6 % keinen übereinstimmenden Ausfall. Vielmehr ist in 19,6 % der Tub.Wa. positiv und S.Kl. negativ und in 22,9 % umgekehrt S.Kl. positiv und Tub.Wa. negativ.

In Wirklichkeit gibt es natürlich eine ganze Reihe Grenzfälle, die durchaus nicht so selten sind, in einer solchen prozentualen Zusammenstellung aber nicht zum Ausdruck kommen können.

In 48,1 % entspricht der Ausfall beider Reaktionen dem klinischen Befund eines aktiven Prozesses. In 17,72 % aber versagen sie beide gleichzeitig und fallen in 15,82 % beide negativ aus, wo es sich um einen aktiven, und in 1,89 % positiv, wo es sich um einen inaktiven Prozeß handelt. In 24,68 % zeigte sich der Tub. Wa. dem S.Kl. überlegen in positiver wie negativer Hinsicht insofern, als er in 16,45 % bei aktiven Prozessen positiv ausfiel, bei denen S.Kl. versagte, und andererseits in 8,22 % negativ war, wo es sich um inaktive Prozesse handelte und der S.Kl. unstimmgewise positiv ausfiel.

Dagegen zeigte sich der S.Kl. nur in 9,49 % zutreffender als der Tub. Wa. und zwar in 6,32 % in positivem und in 3,16 % in negativem Sinne.

Die Werte der S.R. stimmten mit jenen des Tub.Wa. überein in 69,56 % der Fälle. Sie zeigte sich hinsichtlich der Aktivitätsdiagnose in 21,73 % überlegen. In ganz ähnlichem Verhältnis stehen S.R. und S.Kl. Und bei den Fällen, die allen 3 Reaktionen gleichzeitig unterworfen wurden, fielen die Werte in 61,9 % übereinstimmend aus.

Daß die Werte des S.Kl. und der S.R. einander ziemlich entsprechen, ist verständlich, da sie ja beide Reaktionen auf den

Grad des Eiweißzerfalles sind. Wenn sie nun beide ihrerseits wieder in Parallele zu denen des Tub.Wa. stehen, so spricht das dafür, den Tub.Wa. als eine nur kompliziertere Methode zum Nachweis der gleichgerichteten Eiweißalterationen anzusehen. Steinbrink<sup>1)</sup> hat einmal in diesem Zusammenhange von Methoden zur Festlegung der für die einzelnen Krankheiten charakteristischen „Absorptionsstreifen“ im „Bluteiweißspektrum“ gesprochen. Wir würden mit unserer Auffassung bewußt in Gegensatz treten zu theoretischen Ausführungen, die Katz und Rabinowitsch<sup>2)</sup> an ähnliche Untersuchungen mit dem Besredkaschen Antigen knüpften.

Daß es natürlich in einem nicht unbeträchtlichen Prozentsatz auch Abweichungen im Ausfall der 3 Reaktionen gibt, nimmt uns nicht weiter wunder. Es sind eben 3 verschiedene Reaktionen, mit denen wir auch verschiedene physikalisch-chemische Strukturveränderungen nachweisen. Gelegentlich wird die eine oder die andere strukturelle Veränderung vorwiegen und die betreffende Reaktion demzufolge stärker und zutreffender ausfallen als die anderen.

Tabelle 5.

Hautreaktionen		Wassermann'sche Reaktion	
		+	-
Tebeprotin	+	33,33 %	66,66 %
	-	14,28 %	85,72 %
Pirquet	+	12,5 %	87,5 %
	-	36,47 %	61,53 %

Eine Gesetzmäßigkeit für ein bestimmtes Verhältnis zu den Hautreaktionen (H.R.) ließ sich nicht ableiten. Wir finden, wie Tab. 5 zeigt, positiven Tub.Wa bei positiver H.R. in fast noch niedrigerem Prozentsatz als bei negativer. Selbstverständlich kann eine kurz zusammenfassende Tabelle nicht annähernd ein Bild von den vielen Möglichkeiten geben, nach denen sich tatsächlich die verschiedensten Formen im Ausfall der Haut- und Komplementbindungsreaktionen kombinieren. Katz und Rabinowitsch haben hierfür nach ihrem Material gewisse Typengruppen mit weiten Möglich-

1) Zeitschr. f. klin. Med. 100, 1—4.

2) Zeitschr. f. Tuberk. 38, 6.



keitsgrenzen aufgestellt. Sehr wahrscheinlich handelt es sich beim Ablauf der beiden Reaktionsarten um ganz verschiedene Körper, die nichts miteinander zu tun haben, eine Auffassung, wie sie auch v. Wassermann selbst ausgesprochen hat.

Daß der Tub.Wa. hinreichend spezifisch ist, zeigt uns Tab. 6. Bei positiven Luesfällen bekamen wir nur in 6,6% eine unspezifische Hemmung. Das muß hervorgehoben werden, namentlich im Gegensatz zu ungünstigen Resultaten anderer Autoren (Silberstein, Schloßberger und Mitarbeiter).

Dagegen bekamen wir bei 2 Fällen sicherer Tuberkulose einen mehr oder weniger starken Ausfall auch des Lu.Wa. Dieser unspezifische Ausfall des Lu.Wa. bei Tuberkulösen ist seit langem bekannt, die Kenntnis des Mechanismus dieses Vorganges wurde aber durch die neuen Wassermann'schen Tuberkulosestudien entschieden vertieft.

Tabelle 6.

		Wassermann'sche Reaktion		
		Gesamtzahl	+	-
Sichere Tuberkulose	Lungen	108	33,34 %	66,66 %
	andere Organe	16	18,75 %	81,25 %
Sicher nicht-tuberkulöse Erkrankgn.	Lungen	14	21,42 %	78,58 %
	andere Organe	60	3,33 %	96,67 %
Wassermannpositive Luesfälle		15	6,66 %	93,34 %

Sonst sind aber die Werte der Tab. 6 recht ungünstig. Wir bekamen bei sicher nicht tuberkulösen Erkrankungen, besonders der Lungen, doch in einem ziemlich hohen Prozentsatz (21,42%) positive Hemmungen.

Es handelte sich da z. B. um Fälle exsudativer Pleuritis, bei denen wir mangels jeglicher klinischer Anhaltspunkte eine tuberkulöse Ätiologie ablehnen zu dürfen glaubten. Wir würden uns den unspezifischen Ausfall mit der Ausschwemmung reichlicher Eiweißabbauprodukte ins Blut erklären können (vgl. niedrige Senkungswerte nach Freund u. Henschke.<sup>1)</sup>)

Von den unspezifisch reagierenden Fällen nichttuberkulöser Erkrankung möchten wir den einer Malaria hervorheben. Daß zwischen Tuber-

1) Deutsche med. Wochenschr. 1924, 5.

kulose und Malaria serologische Verwandtschaftsbeziehungen bestehen, konnten Reitler<sup>1)</sup> (Oligodynamische Metallwirkung) und Heinemann<sup>2)</sup> (unspezifische Komplementablenkung bei Alttuberkulin als Antigen) zeigen.

Da der Ausfall des Tub.Wa. abhängig ist von der Ausdehnung des Prozesses, liegt es auf der Hand, daß die Reaktion gerade da versagen muß, wo sie dem Kliniker als Hilfsmittel besonders wertvoll wäre, bei den initialen Fällen. Zugegeben werden muß aber, daß die Reaktion gelegentlich auch in solchen Fällen schon mehr oder weniger stark ausfällt, bei denen nur klinischer Verdacht auf Tuberkulose geäußert werden kann. Auf Tab. 7 haben wir solche Verdachtsfälle zusammengestellt und sehen an den eingeklammerten Zahlen, daß in einer Reihe von Fällen der weitere klinische Verlauf den auf Grund der Reaktion ausgesprochenen Verdacht in positivem und negativem Sinne bestätigte.

Tabelle 7.

Verdachtsfälle	Gesamtzahl	Wassermann'sche Reaktion						Sachs-Klopstock'sche Reaktion						
		-	+	++	+++	++++	+++++	-	+	++	+++	++++	+++++	
Mit klinisch größ. Wahrscheinlichkeit														
aktive Tuberkulose	16	5 (1)	1	2	3 (2)	2 (1)	3 (1)	4	1	4	2			1
keine Tuberkulose	14	7 (7)	5 (4)		2 (1)			2		2				

Bei Fall J. (Nov. 23 doppelseitiger Spitzenbefund, kein Fieber, kein Bazillennachweis) fiel z. B. der Tub.Wa. +++ stark aus, was die Fürsorgestelle zunächst mit einiger Skepsis aufnahm. Ende Januar d. J. bekam Patient dann aber doch Fieber, und nun konnten auch Bazillen nachgewiesen werden.

In 2 Fällen (Tr. u. W.), die nach Typus ++ positiv reagierten, wurde nach Wochen noch hier der Verdacht auf spezifische Polyserositis durch Ausbildung eines kalten Abscesses bei Rippenkaries, dort der Verdacht auf Nierentuberkulose durch positiven Tierversuch bestätigt.

Es haben also sicher gelegentlich auch die ++ stark ausfallenden Reaktionen Bedeutung. Wenn wir sie oben als positive mitgerechnet haben würden, hätten wir natürlich auch durchweg günstigere Zahlen bekommen, z. B. auf Tab. 1 als Gesamtwerte 45,37% positiven Tub.Wa. zu 54,63% negativen (48,19% pos. S.Kl. zu 51,80% neg.).

1) Deutsche med. Wochenschr. 1923, 41 u. 1924, 5.

2) Münchener med. Wochenschr. 1922, 28.

Bei einem Fall von Endocarditis lenta glaubten wir klinisch Tuberkulose mit aller Wahrscheinlichkeit ausschließen zu dürfen. Die Reaktion fiel ++ aus. Durch die Sektion wurde hernach ein Käseherd im rechten Oberlappen aufgedeckt.

Es ist das ein Beispiel dafür, daß sich bei klinisch okkulten Tuberkulose doch ein biologisch aktiver Herd verbergen kann (vgl. auch Katz und Rabinowitsch<sup>1)</sup>). Gegen die Berechtigung des v. Wassermann<sup>2)</sup> erhobenen Anspruches auf absolute Überlegenheit seiner Reaktion über alle klinischen Befunde und ein bei positivem Ausfall stets vorhandenes aktives tuberkulöses Gewebe sprechen ganz besonders aber die kürzlich erst von Friedrich<sup>3)</sup> veröffentlichten Befunde. Im übrigen aber scheint uns der Fehler der Reaktion nicht so sehr darin zu liegen, daß sie zu oft positiv ausfiel, wo klinisch kein Anhalt für Aktivität nachzuweisen ist, als vielmehr darin, daß sie recht oft bei nachweislich aktiven Prozessen offenkundig versagt (vgl. die vorgelegten Tabellen).

Tabelle 8.

Name	Diagnose	Wassermann'sche Reaktion			
1. J.	nodös I.	16. XI. Spur (-)	30. XI. +++ (-)		
2. Ba.	nodös exsud. I.	20. IX. ++++	30. IX. +(+++)		
3. L.	acinös nodös II.	28. IX. +	7. XII. +	11. I. +++(+)	8. I. -
4. Mö.	inaktiv I.	12. X. -	11. X. -		
5. Mü.	Altersphthise	11. I. ++++(+)	28. II. -		
6. Tr.	Nieren- tuberkulose	21. I. Spur (++)	2. II. ++ (++)		
7. Be.	Mesent- Drüsentbk.	12. X. ++	30. XI. ++ (++)		
8. Ni.	Drüsentbk.	16. XI. +	21. I. +++ (++)	29. I. ++ (++++)	
9. Or.	Drüsentbk.	26. IX. ± (-)	26. V. ± (-)		
10. H.	Banti	16. XI. +	7. XII. + (-)	21. XII. ++	

(in Klammern Sachs-Klopstock)

- 1) Zeitschr. f. Tuberkulose 38, 6.
- 2) Zentralbl. f. Bakt. I. O. 37, 5.
- 3) Münchener med. Wochenschr. 1924, 32.

Nach den Veröffentlichungen der Wassermann'schen Schule besagt ein einmaliger Ausfall der Reaktion an sich nichts. Nach Klopstock<sup>1)</sup> bekommen wir durch ihn kein Maß für die Antikörperproduktion, sondern nur für den gerade augenblicklichen Grad der Antikörperausschüttung. Wie Tab. 8 zeigt (Fall 2, 3, 5 usw.), ist der Ausfall der Reaktion tatsächlich ziemlich wechselnd. Auch hier darf zugegeben werden, daß sie sich gelegentlich als ein feineres Prognostikon als z. B. die Gewichtskurve insofern erwies, als sich im schließlichen klinischen Verlauf anfängliche Besserung, wie z. B. in Fall 2, als trügerisch erwies und die von vornherein ungünstigen serologischen Werte recht behielten.

Interessant ist der Abfall der Wassermann-Werte bei desolaten Fällen kurz ante exitum. Ein Gleiches finden wir ja auch bei den Labilitätsreaktionen, namentlich bei der S.R. Bei den H.R. ist deren Negativwerden im Ausgangsstadium schon lange bekannt (negative Anergie nach v. Hayek).<sup>2)</sup> Klinisch beobachten wir in den betreffenden Fällen Absinken der Temperatur, die gefürchtete Crux mortis. Wir dürfen in dem allen den Ausdruck vollständiger Waffenstreckung eines erliegenden Organismus sehen. Oder mit anderen Worten, vom Standpunkte der Eiweißveränderungen aus betrachtet: der Körper bringt bei versagendem Kreislauf nicht mehr die Kraft zur Ausschwemmung von Eiweißabbauprodukten in die Blutbahn auf.

Zusammenfassend heben wir noch einmal hervor: Die Werte des Tub.Wa., des S.-Kl. und der S.R. stimmen weitgehend überein. Der Tub.Wa. darf als Reaktion auf besonders feine phys.-chemische Strukturveränderungen im tub. Serum angesprochen werden. Tub.Wa. und S.-Kl. sind abhängig von Ausdehnung, anatomischem und immunbiologischem Charakter des tuberkulösen Prozesses, müssen also im allgemeinen bei initialen Fällen versagen. Wertvollere Dienste dürften sie leisten bei Beurteilung älterer Fälle hinsichtlich Behandlungsbedürftigkeit oder bei Rentenuntersuchungen. Bei vorliegender Tuberkulose spricht positiver Tub.Wa. für aktiven Prozeß, negativer schließt einen solchen nicht mit Sicherheit aus. Bei Lues fällt der Tub.Wa. vorwiegend negativ aus. Gelegentlich erweist er sich als ein feineres Prognostikon als Gewichts- und Temperaturanalyse. Der Anspruch freilich, daß bei positivem Tub.Wa. immer auch aktives tuberkulöses Gewebe vorhanden sei, kann nicht anerkannt werden. Bei Reihenuntersuchungen ist der Ausfall sehr schwankend. Ante mortem fallen die Werte deutlich ab. Es wird empfohlen, das Antigen, mit Lezithin beladen, über Nacht auf Eis stehen zu lassen.

1) Deutsche med. Wochenschr. 1923, 50 und 1924, 8.

2) „Das Tuberkuloseproblem“. J. Springer 1921.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität in Heidelberg.

## Phagocytoseversuche an Leukocyten von gesunden und kranken Menschen.

Von

Dr. E. v. Phillipsborn.

Mit 1 Kurve.

Die Fähigkeit der Leukocyten, Fremdkörper in sich aufzunehmen, ist schon vielfach bei Mensch und Tier untersucht worden, und zahlreiche Schlüsse und Vermutungen hat man aus den Beobachtungen gezogen. Ich erinnere nur an die Immunitätslehre von Metschnikoff (1), an die kolloid-chemischen und rein chemischen Folgerungen aus den Experimenten von Hamburger (2) und an die neuesten bakteriologischen Ergebnisse von Wright (3) und seiner Schule. Aber noch immer wissen wir auf diesem Gebiet recht wenig, im besonderen über die Änderung der Phagocytose der Leukocyten im Zusammenhang mit physiologischen und pathologischen Änderungen des Gesamtorganismus. Lediglich Wright versuchte bei seinen Untersuchungen über baktericide Kräfte bei einigen Krankheiten unter verschiedenen Versuchsanordnungen die Stärke der Phagocytose festzustellen. Er ist der Ansicht, daß die Änderung der Stärke der Phagocytose bei verschiedenen Krankheiten bedingt sei durch spezifische Änderung der Leukocyten und des Serums den Krankheitserregern gegenüber. Da es jedoch nach klinischen Erfahrungen fraglich erscheint, ob es sich hierbei tatsächlich nur um spezifisch gegen die Krankheitserreger gerichtete Vorgänge handelt, und da dies auch durch Wright's Untersuchungen nicht bewiesen zu sein scheint, lag es nahe, die Phagocytose der Leukocyten bei verschiedenen Krankheiten einem indifferenten Stoff gegenüber zu untersuchen. Vorversuche zeigten, daß die Fähigkeit der Leukocyten, feine Tuscheteilchen aufzunehmen, bei einigen Krankheiten verändert ist: Die Leukocyten eines ge-

sunden Menschen phagocytieren in gleicher Zeit ungefähr doppelt so stark, wie die von einem Kranken mit einer akuten Encephalitis epidemica; die Leukocyten eines in Rekonvalescenz von Encephalitis epidemica akuta befindlichen Kranken hingegen erheblich stärker als die eines gesunden Menschen. Bei 25 gesunden und kranken Menschen untersuchte ich nun mit einheitlicher Technik die Fähigkeit der Leukocyten, Tusche in sich aufzunehmen. In den meisten Fällen wurde diese Untersuchung im Verlaufe der Krankheit mehrmals wiederholt.

#### Methode.

Mit einer 10 ccm-Spritze, in der sich 1 ccm einer 3 % neutralen dreibasigen Natriumcitratlösung (in NaCl 0,9 %) befand, wurden aus der Armvene 9 ccm Blut nüchtern oder mehrere Stunden nach einer Hauptmahlzeit entnommen. Die Spritze wurde abgenommen. Durch die noch in der Vene verbliebene Nadel wurde ein kleines Zentrifugenglas mit Blut gefüllt, welches zur Serumgewinnung benutzt wurde. Das gut umgeschüttelte Citratblut wurde in ein mit einem eingeschliffenen Glasstößel versehenen mit Natriumcitratlösung ausgespültes Zentrifugenglas gefüllt und in einen Brutschrank bei 37° gestellt. Nach Senkung der Erythrocyten wurde das darüber stehende Citratplasma, in welchem sich ein großer Teil der Leukocyten und Lymphocyten befanden, abpipettiert und in ein Zentrifugenglas gefüllt. Diese abgeheberte Menge wurde 5 Minuten in einer elektrischen Zentrifuge (Umdrehungszahl etwa 600 in der Minute) zentrifugiert, das über dem Sediment stehende Plasma abgehoben und das Glas vollständig mit einer auf 37° erwärmten 0,9 % NaCl-Lösung gefüllt. Nach vorsichtigem Umschütteln wurde 3 Minuten zentrifugiert. Dann wurde wieder die oberste Schicht abpipettiert, 0,9 % NaCl-Lösung hinzugesetzt, umgeschüttelt, 3 Minuten zentrifugiert und wieder abpipettiert. Das die Phagocytose hemmende Natriumcitrat wurde so durch mehrmaliges Auswaschen der Leukocyten mit 0,9 % NaCl-Lösung entfernt (Hamburger). Jetzt verblieb im Zentrifugenglas nur soviel von der milchig aussehenden Leukocytenaufschwemmung, wie man später für den Versuch nötig hatte (gewöhnlich 1 ccm). In ein kleines Zentrifugenglas oder in ein Wiegegläschen wurde jetzt  $\frac{1}{2}$  ccm der Leukocytenaufschwemmung und  $1\frac{1}{2}$  ccm Serum gebracht, gut umgeschüttelt und in den Brutschrank bei 37° gestellt. Um festzustellen, wieweit die Änderung der Phagocytose durch Veränderung der Leukocyten und wieweit sie durch Veränderung des Serums zu erklären ist, wurden in gleicher Weise Leukocyten in Serum von Gesunden und von andersartig Kranken, ferner in Normosal-, Ringer- und 0,9 % NaCl-Lösung gebracht. Nach  $\frac{1}{4}$  Stunde wurde  $\frac{1}{10}$  ccm einer 0,13 % Aufschwemmung von Chinesischer Tusche<sup>1)</sup> in Ringer-Lösung zugesetzt. Nach  $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{2}$ , 1, 3 Stunden<sup>1)</sup> wurde mit einer Pipette ein

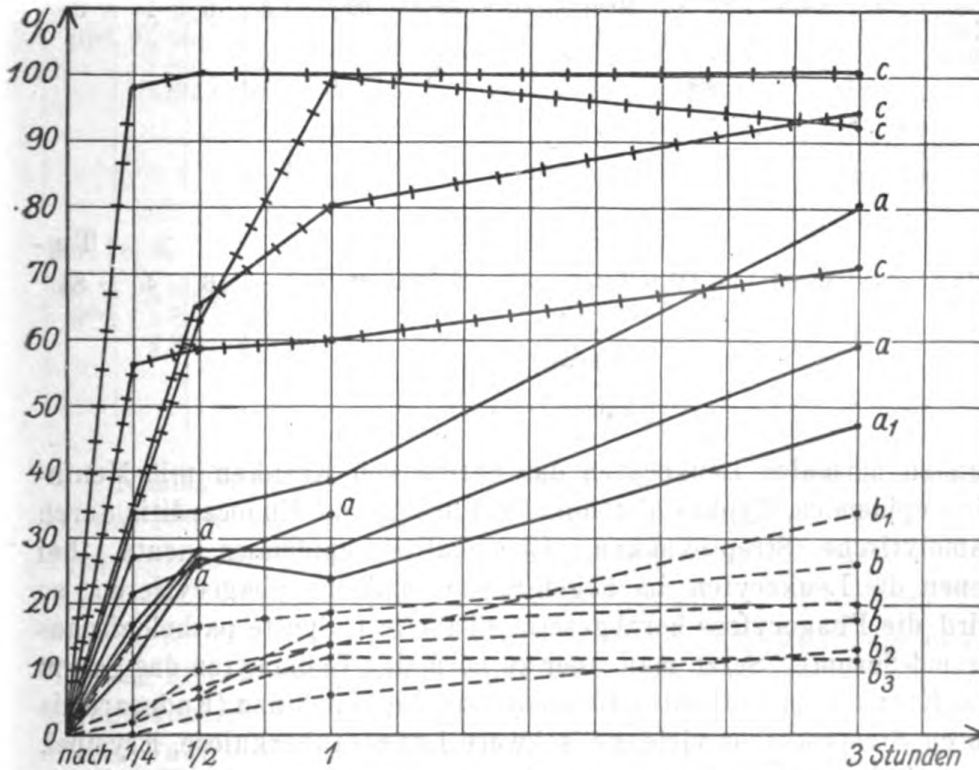
1) Auf dem geheizten Objektisch zeigten die Leukocyten, die so mehrere Stunden im Brutschrank gewesen waren, gute amöboide Beweglichkeit und keine Degenerationen.

Tropfen der Leukocytenaufschwemmung entnommen und auf einem Objektträger dünn ausgestrichen. Der Ausstrich wurde mit Methylalkohol fixiert und mit einer 1 % wässrigen Methylenblaulösung 10 Sekunden lang gefärbt. Beim Gebrauch von Normosal-, Ringer- und 0,9 % NaCl-Lösung mußte der Objektträger vorher mit Eiweißglyzerin bestrichen werden.

Nun wurde durch Auszählen von wenigstens 100, meist 200 und mehr Zellen festgestellt, wieviele hiervon Tusche aufgenommen und wieviele dieses nicht getan hatten. Da jedoch vorher festgestellt war, daß Lymphocyten überhaupt nicht phagocytieren, so durften nur die polymorphkernigen Leukocyten und die mononucleären Zellen bei der Zählung berücksichtigt werden. Die Tabellen enthalten wegen Raum- und Kostenersparnis für jeden Zustand nur ein Beispiel.

Ergebnisse.

1. Von den Leukocyten gesunder Menschen nimmt im Eigen-Serum nur eine mittlere Menge Tusche in sich auf. Auf der Kurve stellen die mit a bezeichneten Linien dies Verhalten bei den Leukocyten von 6 gesunden Menschen graphisch dar. Fügt man



- a Phagocytose der Leukocyten gesunder Menschen im Eigen-Serum.
- b " " Kranker mit herabgesetzter Phagocytosefähigkeit im Eigen-Serum.
- c Phagocytose der Leukocyten Kranker mit vermehrter Phagocytosefähigkeit im Eigen-Serum.

T a -

Name	Alter	Ge- schlecht	letzte Menses	Krank- keit	Temp.	Leuko- cyten	n.	b.	eo.	Ly.	Mono.	Phago- cyten
Na., Ernst	26	männl.	—	gesund	36,5	8 500	57	—	—	36	7	64

T a -

Ew., Her- mine	26	weibl.	10. VII. bis 14. VII. 24	gesund	36	7 500	76	—	1	21	2	79
----------------------	----	--------	-----------------------------------	--------	----	-------	----	---	---	----	---	----

T a -

Hei., Kät- chen	19	weibl.	22. V. bis 24. V. 24	Menin- gitis epi- demica	40	25 000	90	—	3	6	1	94
-----------------------	----	--------	-------------------------------	--------------------------------	----	--------	----	---	---	---	---	----

T a -

Ha., Mar- garete	46	weibl.	12. IV. bis 15. IV. 24	schwere caver- nöse Lungen- tuber- kulose	39	21 200	80	—	—	16	4	84
------------------------	----	--------	---------------------------------	--	----	--------	----	---	---	----	---	----

nun zu normalen Leukocyten das Serum von Kranken mit Meningitis epidemica, Typhus abdominalis, Paratyphus, Endocarditis durch hämolytische Streptokokken, Encephalitis epidemica acuta, bei denen die Leukocyten im Eigen-Serum schlecht phagocytieren, so wird die Phagocytose herabgesetzt (Tabelle 1, Spalte pathologisches Fremd-Serum). Setzt man aber zu normalen Leukocyten das Serum von Kranken mit erhöhter Phagocytosefähigkeit hinzu (Endocarditis durch Streptococcus viridans, schwere Lungentuberkulose, Erysipel, Furunkulose u. a.), so wird die Phagocytose gesteigert (Tabelle 2, Spalte pathologisches Fremd-Serum). Normales Fremd-Serum verändert die Phagocytose nicht wesentlich, höchstens schafft es eine geringe Verschlechterung.



belle 1.

Datum 1924	Dauer des Phag.-Vers.	Eigen-Serum	Normales Fremd-Serum	Pathol. Fremd-Serum	Normosal-Lösung	Ringer-Lösung	0,9% NaCl-Lösung	Bemerkungen
26. V. 12 <sup>00</sup>	1/4 Std.	27		0*)		5		*) von Meningitis epidemica
	1/2 Std.	28		3		9		
	1 Std.	28		11		10		
	3 Std.	59		23		—		

belle 2.

5. VII. 11 <sup>00</sup>	1/4 Std.	34		58*)				*) von Endocarditis durch Streptococcus viridans
	1/2 Std.	34		60				
	1 Std.	39		63				
	3 Std.	80		91				

belle 3.

23. V. 10 <sup>45</sup>	1/4 Std.	4	42*)	38**)	25	5	*) von einem Gesunden. **) von einem Rekonvaleszenten von akuter Infektionskrankheit
	1/2 Std.	7	51	60	26	6	
	1 Std.	14	61	67	26	6	
	3 Std.	34	70	77	—	21	

belle 4.

22. V. 9 <sup>45</sup>	1/2 Std.	63				6	1
	1 Std.	100				13	1
	4 Std.	100				54	45

Nimmt man bei Leukocyten von Gesunden an Stelle von Eigen-Serum Normosal-, Ringer- oder 0,9% NaCl-Lösung, so wird die Phagocytose in dieser Reihenfolge zunehmend schlechter.

2. Bei einigen akuten Infektionskrankheiten, in unseren Versuchen bei Encephalitis epidemica acuta, Meningitis epidemica, Typhus abdominalis, Paratyphus, Endocarditis durch hämolytische Streptokokken ist die Phagocytose im Eigen-Serum gegenüber dieser Fähigkeit gesunder Leukocyten in ihrem Serum herabgesetzt. Dies zeigen in der Kurve die Linien b. Bei den einzelnen Versuchen kann man erkennen, daß die Phagocytose namentlich in der ersten Stunde sehr niedrig ist und daß sie im Verlauf der nächsten Stunden nicht normale aber doch höhere Werte erreicht. Es ist

also vor allem eine Verlangsamung der Phagocytose, keine vollständige Hemmung vorhanden.

Die Linie  $a_1$  der Kurve stellt die wieder normalen Werte einer geheilten Meningitis epidemica dar. Die während ihrer Krankheit niedrigen Phagocytosewerte sind mit den Linien  $b_{1-3}$  wiedergegeben.

Fremdes Serum, sowohl normales als auch solches von Kranken mit erhöhter Phagocytosefähigkeit steigert die Phagocytose bei Krankheiten mit herabgesetzter Phagocytose erheblich (Tabelle 3, Spalte normales und pathologisches Fremd-Serum). Serum von Kranken mit herabgesetzter Phagocytose hat keinen derart steigenden Einfluß.

Die Ergebnisse mit Normosal-, Ringer- und 0,9% NaCl-Lösung sind die gleichen wie sie oben beschrieben sind.

Durch Zufügen eines Tropfens einer 0,005% KCl-Lösung zu  $1\frac{1}{2}$  ccm Eigen-Serum konnte die Phagocytose nicht erheblich verändert, durch Hinzufügen einer gleichen Menge 0,005%  $\text{CaCl}_2$ -Lösung jedoch deutlich gesteigert werden. Dies entspricht den Ergebnissen der Hamburger'schen Versuche.

3. Höchststeigenartig waren die Resultate bei zwei Kranken mit Endocarditis. Bei der einen mit Streptococcus viridans im Blut war die Phagocytose im Eigen-Serum sehr stark, bei der anderen mit hämolytischen Streptokokken sehr niedrig. Normales Serum verschlechterte im ersten Fall die optimale Phagocytose etwas. Im zweiten Fall wurde die schlechte Phagocytose durch normales Serum erheblich gesteigert.

Das gleiche Verhalten zeigten die Leukocyten dieser Kranken mit Endocarditis, als man ihnen statt Tusche die aus dem eigenen Blut gezüchteten Streptokokken gab. Hierbei nahmen die Leukocyten der Kranken mit Endocarditis durch Streptococcus viridans in gleicher Zeit im Eigen-Serum über doppelt soviel Viridans-Streptokokken in sich auf, als die Leukocyten von der Kranken mit Endocarditis durch hämolytische Streptokokken diese hämolytischen Streptokokken. Im normalen Serum phagocytierten die Leukocyten von der Streptococcus haemolyticus-Endocarditis besser, diejenigen von der Streptococcus viridans-Endocarditis schlechter als im Eigen-Serum. Im Serum der Streptococcus hämolyticus-Endocarditis phagocytierten die Leukocyten der Kranken mit Streptococcus viridans-Endocarditis schlecht die eigenen Viridans-Streptokokken; umgekehrt die Leukocyten der Kranken mit Streptococcus haemolyticus-Endocarditis im Serum der Streptococcus viridans-

**Endocarditis** besser die eigenen hämolytischen Streptokokken als im Eigen-Serum.

Bemerkenswert ist auch, daß normale Leukocyten im Eigen-Serum *Streptococcus viridans* doppelt so stark phagocytierten als hämolytische Streptokokken; entsprechend haben auch die Leukocyten der *Streptococcus viridans*-Endocarditis im normalen Serum die hämolytischen Streptokokken sehr schlecht phagocytiert, dagegen die Leukocyten der *Streptococcus haemolyticus*-Endocarditis im normalen Serum *Streptococcus viridans* sehr gut.<sup>1)</sup>

4. Bei einigen anderen Krankheiten, nach unseren Versuchen bei schwerer chronischer Lungentuberkulose, bei Erysipel im Anschluß an einen Furunkel, in einem Zustand nach Furunkulose, bei einem Rekonvaleszenten einer akuten Encephalitis epidemica war die Fähigkeit der Leukocyten, Tusche aufzunehmen im Eigen-Serum stark erhöht. Die Tabelle 4 gibt hierfür ein Beispiel.

Die Kurve stellt mit den Linien c solche Zustände graphisch dar. Wie man aus diesen Linien entnehmen kann sind hier die Werte schon gleich im Beginn, das heißt in der ersten Stunde der Phagocytose, über der Norm hoch und steigen in den nächsten Stunden noch weiter, oft zu maximalen Werten, an. Das Serum von anderen Kranken dieser Gruppe konnte die Phagocytose nicht weiter erhöhen, durch normales Serum wurde sie eher herabgesetzt. Im Serum von Kranken mit herabgesetzter Phagocytose phagocytieren die Leukocyten dieser Gruppe von Krankheiten schlecht, das heißt langsamer.

In Ringer-Lösung wird wiederum etwas besser phagocytiert als in 0,9% NaCl-Lösung, in beiden aber bedeutend schlechter als im Eigen-Serum.

5. Bei einem Kranken mit einer leichten Furunkulose zeigte sich, daß nach einer intramuskulären Terpentininjektion trotz plötzlichen Ansteigens der Temperatur auf 40° die Phagocytose sehr gut war; das heißt, daß bei hohem Fieber an sich keine Herabsetzung der Phagocytose vorhanden ist.

Bei einer Kranken mit einer Polycythaemia rubra stiegen nach einer einmaligen Röntgenbestrahlung der Röhrenknochen die Werte der Phagocytose im Eigen-Serum auf das dreifache an gegenüber den Werten vor der Röntgenbestrahlung.

---

1) Bei diesen Versuchen ist stets mit der gleichen Menge Streptokokken gearbeitet worden, was durch Auszählen in der Zählkammer und durch regelmäßiges Weiterimpfen der Bouillonkulturen erzielt wurde.

Erwähnt sei ferner noch, daß bei 3 myeloischen Leukämien die Phagocytose sehr viel schlechter war als bei Gesunden, selbst wenn man die Myeloblasten und Myelocyten, die überhaupt keine Tusche in sich aufgenommen hatten, zu den nicht phagocytierenden Zellen zählte.<sup>1)</sup>

Bei einem Kranken mit einem Lymphogranulom hielt sich die Fähigkeit der Leukocyten Tusche aufzunehmen in den Grenzen der Norm.

Bei Frauen scheinen die Menses keinen wesentlichen Einfluß auf die Fähigkeit der Phagocytose auszuüben.

#### Zusammenfassung.

Nach meinen Phagocytoseversuchen ist also bei einigen akuten Infektionskrankheiten, wie Meningitis epidemica, Encephalitis epidemica acuta, Typhus abdominalis, Paratyphus, Endocarditis durch hämolytische Streptokokken die Fähigkeit der Leukocyten, feine Tuscheteile in sich aufzunehmen gegenüber dieser Fähigkeit bei gesunden Menschen herabgesetzt, hingegen zeigt sie bei anderen Krankheiten, wie schwere chronische Lungentuberkulose, Furunkulose, Erysipel, Streptococcus viridans-Endocarditis höhere Werte, als die Leukocyten Gesunder.

Eine Erklärung dieser Unterschiede läßt sich vorläufig natürlich kaum geben. Es scheint aber, als wenn bei den Krankheiten, bei denen die Phagocytose verstärkt ist, diese Verstärkung ihre Ursache sowohl in Veränderung der Leukocyten wie gleichzeitig in Veränderungen des Serums hat, während bei den Fällen mit verlangsamter Phagocytose scheinbar nur das Serum die Ursache dieser Verlangsamung ist, da die Leukocyten in andersartigem Serum eher eine Steigerung der Phagocytose zeigen.

Eigenartig ist in diesem Zusammenhang das Verhalten der Leukocyten den hämolytischen Streptokokken gegenüber, die unter allen Bedingungen schlecht phagocytiert wurden; daraus sieht man, in welchem Ausmaß es auf die Art der Mikroorganismen ankommen kann.

Im übrigen ergibt sich kein Anhalt für die Annahme, daß es sich bei der Steigerung der Phagocytose bei den untersuchten Krankheiten um ein spezifisch verändertes Verhalten der Leuko-

1) Bei Beobachtung der Blutzellen auf dem geheizten Objektisch zeigten die Myeloblasten und jungen Myelocyten nie eine Ortsveränderung durch amöboide Bewegung. Sie streckten nur kurze plumpe Fortsätze aus und zogen sie wieder ein.

cyten den spezifischen Krankheitserregern gegenüber handelt, wie Wright dies annimmt, da die Änderung der Phagocytose auch der indifferenten Tusche gegenüber vorhanden ist. Selbstverständlich ist die Deutung dieser Vorgänge an Hand so wenig zahlreicher Untersuchungen noch ganz unklar. Sicher aber können ähnliche Untersuchungen, vor allem die Beobachtung der Phagocytose bei den verschiedenen Krankheiten uns in der Erkenntnis dieser Vorgänge weiterbringen.

---

#### Literatur.

1. Metschnikoff, Elias. Immunität bei Infektionskrankheiten. Gustav Fischer, Jena, 1902. —
2. Hamburger, H. J., Physikalisch-chemische Untersuchungen über Phagocyten. Bergmann, Wiesbaden, 1912. —
3. Wright, Almroth, Therapeutic Inoculation. The Lancet. London, 24. February 1923, 3. March 1923. 10. March 1923. 2. February 1924.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Halle.  
(Direktor: Prof. Volhard.)

## Adrenalinversuche bei Hypertonien.

Von

Dr. E. Deicke und Priv.-Doz. Dr. W. Hülse.

(Mit 10 Kurven.)

In einer früheren Arbeit wurde über Untersuchungen berichtet, in denen es gelungen war, tierexperimentell im Blute hypertotonischer Nephritiden Stoffe nachzuweisen, welche die Empfindlichkeit für Adrenalin, gemessen am Blutdruck, wesentlich erhöhen.<sup>1)</sup>

Es wurde damals auch schon nachdrücklich auf die Schwierigkeiten und auf die Unbeständigkeit biologischer Sensibilisierungsversuche hingewiesen, die es schwer machen, unbedingt eindeutige Ergebnisse zu erhalten. Je größer die Erfahrung ist, um so mehr lernt man erkennen, daß bei solchen Versuchen stets mit den verschiedensten, gar nicht einzuschätzenden Unbekannten zu rechnen ist, die positive oder negative Befunde vortäuschen können. Wenn wir auch glauben, die Sensibilisierungsversuche mit der erforderlichen Kritik verwendet zu haben, so macht sich doch infolge der eben angedeuteten Schwierigkeiten der Wunsch geltend, die früheren, für die Pathogenese der Nephritiden so überaus wichtigen Befunde auf anderem Wege zu bestätigen. Dazu schien uns die Prüfung der Adrenalinempfindlichkeit besonders geeignet zu sein. Wir sind uns klar darüber, daß der Nachweis einer erhöhten Adrenalinempfindlichkeit keine vollständige Bestätigung der früheren Befunde bedeutet. Sie würde nur aussagen, daß der nephritische Organismus im Sinne einer gesteigerten Empfindlichkeit für Adrenalin verändert ist, ohne natürlich zu beweisen, daß diese gesteigerte Adrenalinempfindlichkeit humoral bedingt ist. Immerhin würde der Nachweis

---

1) W. Hülse, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 39, 413, 1924.

einer erhöhten Adrenalinempfindlichkeit eine wertvolle Ergänzung der früheren Befunde sein.

Die Annahme, daß, wenn das Nephritikerblut sensibilisierende Stoffe enthält, der Nephritiskranke selbst für Adrenalin besonders empfindlich sein muß, ist so naheliegend, daß wir sofort nach den ersten als positiv zu deutenden Tierversuchen vor etwa 3 Jahren bei Nephritikern die Adrenalinempfindlichkeit zu prüfen begonnen haben. Die ersten Versuche verliefen aber nicht eindeutig, weil bei den verwendeten mittelgroßen Adrenalingaben (0,05—0,1 mg) die Größe der auftretenden Blutdrucksteigerung nicht nur von der Adrenalinempfindlichkeit, sondern auch von der Fähigkeit des Organismus, den Blutdruck weiter in die Höhe zu treiben, abhängig ist, einer Fähigkeit, die naturgemäß von dem Ausgangsblutdruck und der Art der Nierenerkrankung (akut oder chronisch) sehr abhängig ist. Diesen Fehler kann man aber dadurch einigermaßen ausschalten, daß man Adrenalinmengen verwendet, die normalerweise an der Grenze der Wirksamkeit stehen.

Nach diesem Prinzip ausgeführte Untersuchungen sind inzwischen schon verschiedentlich mitgeteilt worden. In Hinsicht auf die uns hier beschäftigende Frage seien nur die Versuche von Hetényi<sup>1)</sup> erwähnt, der bei allen Formen von Hochdruck eine gesteigerte Adrenalinempfindlichkeit gefunden haben will.

Einen für alle Fälle gültigen Grenzwert gibt es natürlich nicht. Schon die verschieden große Blutmenge und die sicher vorhandene verschiedene Geschwindigkeit der Blutströmung, insbesondere in der für die Injektion gewählten Vene, sind Umstände, welche die Wirkung des injizierten Adrenalins beeinflussen (so daß man auch bei intravenöser Injektion wohl kaum die „wahre“ Adrenalinempfindlichkeit bestimmen kann). Wir haben trotzdem unsere Untersuchungen stets mit der gleichen Adrenalinmenge ausgeführt, weil eine Variation der Adrenalinmenge bei den einzelnen Kranken die Beurteilung nur erschwert hätte und weil, wie unsere Versuche bald zeigten, weniger die absolute Drucksteigerung als vielmehr der ganze Ablauf der Adrenalinreaktion für die Bewertung maßgebend ist.

Wir benutzten stets 1 ccm einer frisch hergestellten Lösung von Suprareninum hydrochloricum Hoechst 1 : 200 000 (= 0,005 mg) in 0,9 % NaCl = Lösung, die etwas Na-Citrat enthielt. Dieser Citratzusatz diente dazu, die Adrenalinlösung haltbarer zu machen und die Blutgerinnung in Spritze und Kanüle zu erschweren. Die einzelnen Verdünnungen des

---

1) Hetényi, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 5, S. 188.

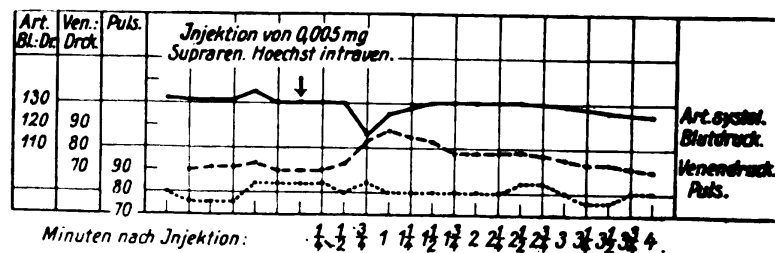
Adrenalins wurden stets mit verschiedenen sehr genauen, peinlich gesäuberten Pipetten hergestellt. Schon in früheren Adrenalinuntersuchungen hatte sich eine Menge von 0,005 mg Adrenalin als ungefährer Grenzwert gezeigt. In einer Anzahl von Fällen verursacht auch diese Menge schon bei Gesunden eine deutliche Blutdrucksteigerung, die nach unseren Erfahrungen aber 10 mm Hg kaum übersteigt. Die Injektion erfolgte nicht sofort nach der Einführung der Kanüle in die Vene, sondern erst dann, wenn die durch den Stich und die Vorbereitungen hervorgerufene psychische Alteration verschwunden war, und wenn der Blutdruck bei mehrmaligen Messungen den vorher bestimmten regulären Ausgangswert beibehielt. Die subkutane Anwendung des Adrenalins halten auch wir mit verschiedenen anderen Untersuchern für unbrauchbar, da man dadurch noch weitere Umstände in den Versuch einschaltet, wie Resorption und Zerstörung des Adrenalins, welche den Ausfall der Reaktion in unübersehbarer Weise abändern.

Die Blutdruckmessungen während des Versuches erfolgten viertelminütlich, oder in noch kürzeren Zwischenräumen, auskultatorisch nach Riva-Rocci. Es konnte dabei nur immer der systolische Druck bestimmt werden. Ebenso wurde der Puls viertelminütlich gezählt.

Wir haben zu den Untersuchungen neben einer sehr großen Zahl von Normalfällen,<sup>1)</sup> an denen wir den normalen Ablauf der Adrenalinreaktion eingehend studierten, die verschiedenen Formen von Hypertonien herangezogen: 1. die akute diffuse Glomerulonephritis, 2. die chronische Nephritis, 3. die genuine Schrumpfniere (maligne Nephrosklerose Volhard's), 4. die essentielle Hypertonie.

Aus jeder dieser Gruppen sei ein Beispiel aus einer Reihe gleichsinnig verlaufener Versuche angeführt:

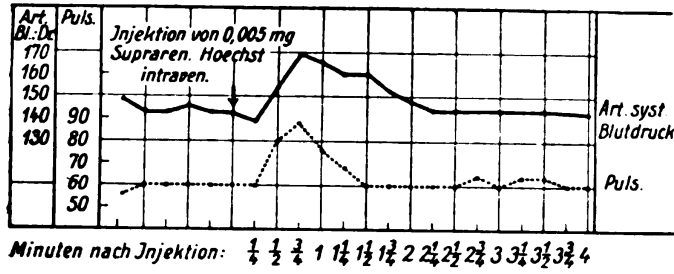
1. Normalfall. 32 Jahre alter Mann, kommt wegen Kreuzschmerzen in die Klinik. In bezug auf die Nieren und ihre Tätigkeit kein besonderer Befund. Urin: kein Eiweiß, kein besonderes Sediment. Blutdruck bis 127/71 mm Hg. Diagnose: Lumbago (s. Kurve 1).



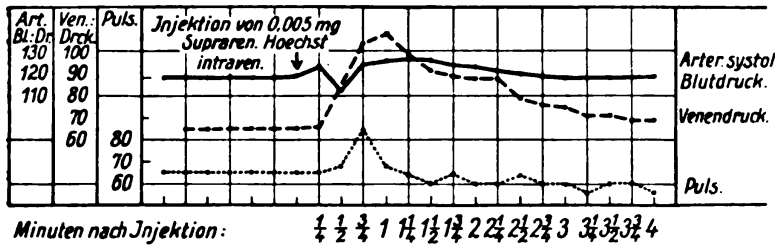
Kurve 1.

1) Normalfälle heißt hier normal in bezug auf den Blutdruck. Darunter fallen also auch Kranke mit den verschiedenartigsten Krankheiten, u. a. auch 2 Fälle mit Hyperthyreoidismus (ohne Herzbeteiligung). Möglicherweise ist die von einigen Untersuchern gefundene erhöhte A. E. bei Basedow nur eine scheinbare, durch eine beschleunigte Blutzirkulation bedingte.

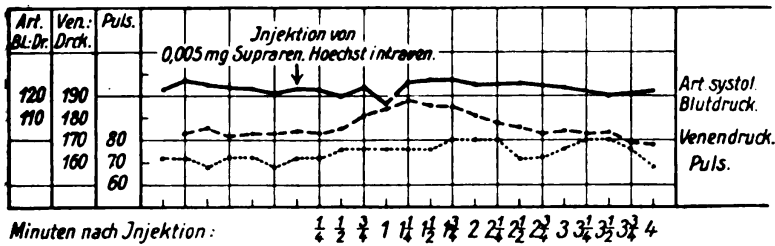




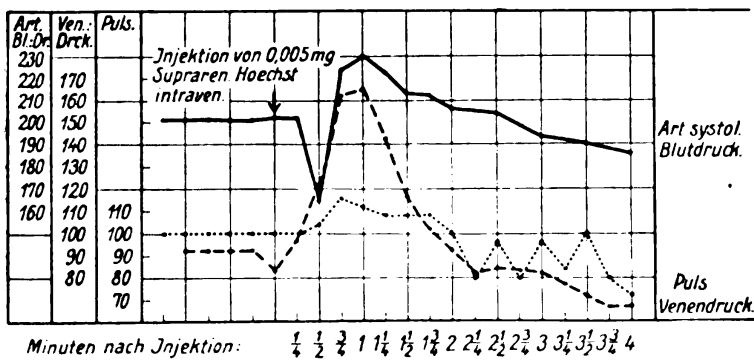
Kurve 2.



Kurve 3.



Kurve 4.



Kurve 5.

2. Akute diffuse Glomerulonephritis. 20 Jahre alter Mann. 24. XI. 23 Erkältung. 28. XI. 23 Gesichtsödem, Lidödem. Große, aufgelockerte Tonsillen. 1 $\frac{0}{100}$  Eiweiß (Esbach). Spez. Gew. 1023. Im Urinsediment einige granulierte Zylinder, Erythrocyten, Leukocyten, Epithelzellen. Rest-N im Blute 36 mg $\frac{0}{100}$ . Ambardsche Konstante 0,13.

Augenhintergrund: Dünne Arterien, keine Retinitis albuminurica. 1. Versuch am 7. Krankheitstage. 2. Versuch während des Abklingens der Erscheinungen. 3. Versuch nach deren Schwinden (s. Kurven 2—4).

### 3. Chronische Nephritis mit Niereninsuffizienz.

a) 35 Jahre alter Mann. Angeblich im Kriege akute Nephritis mit Blutdruckerhöhung und Gesichtsoedem. Kommt in die Klinik wegen zeitweiliger Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Lidödem, Beinödem und Sehstörungen. Blutdruck ca. 200 mm Quecksilber. Isostenurie, im Urinsediment viel Zylinder und Leukocyten, geschw. Epithelzellen. Geringe Albuminurie, keine doppeltbrechenden Substanzen. Werte von Ambard und Rest-N sehr hoch. Schlechter Wasser- und Konzentrationsversuch. Beiderseits ausgedehnte Retinitis albuminurica (s. Kurve 5).

b) 32 Jahre alte Frau. 1913 Schwangerschaftsnephritis mit Sehstörungen. 1921 erneute Schwangerschaft. Gute Nierenfunktion. Alte Retinitis albuminurica. Blutdruck 230 mm Hg. November 1922 Zunahme der Sehstörungen, starke Atemnot, starke Albuminurie. Im Urinsediment Erythrocyten und Zylinder, gute Nierenfunktion, schwere Retinitis albuminurica. Blutdruck 203/135 mm Hg. Diagnose: Sekundäre Hypertonie nach Schwangerschaftsnierenerkrankung (s. Kurve 6).

4. Genuine Schrumpfniere. 43 Jahre alter Mann. Kommt in die Klinik wegen dauernder Kopfschmerzen und Schwindelanfälle. Von früheren Infektionen nichts Besonderes zu erfahren. Nie Ödeme, nie Sehbeschwerden. Äußere Haut, insbesondere auch Gesichtshaut sehr gut durchblutet. Blutdruck zwischen 210 und 170 mm Hg. Urin: mitunter Spuren von Eiweiß. Sediment o. B. (ganz vereinzelt Zylinder, keine doppeltbrechenden Substanzen). Guter Wasser- und Konzentrationsversuch (Konzentration bis 1029). Augenhintergrund: Vereinzelt kleine Blutungen bei etwas dünnen Arterien. Keine Retinitis albuminurica. Ambard- und Rest-N-Werte im Blute nicht erhöht. WaR. negativ. Plötzlicher Tod 3 Monate später infolge Hirnblutung (s. Kurve 7).

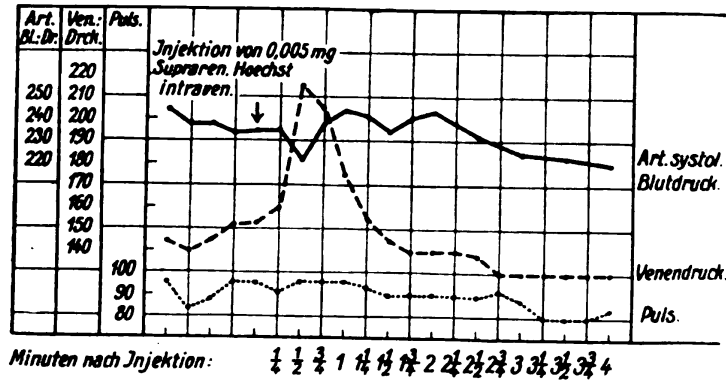
### 5. Essentielle Hypertonie.

a) 60 Jahre alter Mann, kommt wegen Kopfschmerzen und Schwindelgefühl in die Klinik. Abgesehen von dem hohen Blutdruck von 233 mm Hg kein besonderer Befund. Nierenfunktion ungestört. Keine Albuminurie. Urinsediment o. B. Augenhintergrund o. B. (s. Kurve 8).

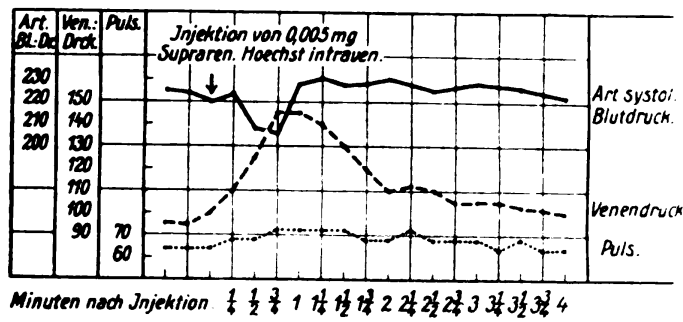
b) 49 Jahre alter Mann kommt wegen unbestimmter Beschwerden in die Klinik. Der Befund zeigt nichts Besonderes, abgesehen von einer dauernden Blutdruckerhöhung bis zu 170 mm Hg. Keine Albuminurie. Urinsediment o. B. Nierenfunktion gut. Augenhintergrund o. B. (s. Kurve 9).

c) 38 Jahre alter Mann, der über öfter auftretende Kopfschmerzen klagt, wobei auch Schwindelgefühl vorhanden ist. Der Befund ergibt eine dauernde Blutdruckerhöhung auf ungefähr 180 mm Hg, sonst nichts Besonderes (s. Kurve 10).

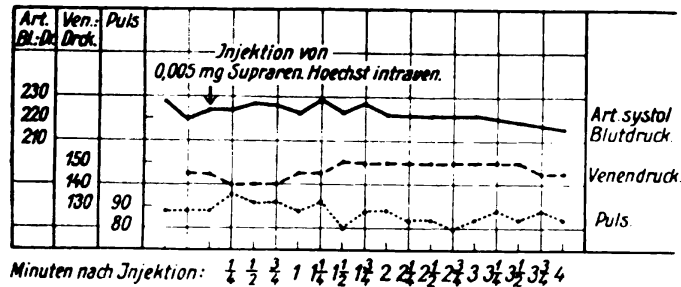
Betrachten wir in den angeführten Beispielen das Verhalten des Blutdrucks, so sehen wir bei Gesunden nach der Adrenalin-Einspritzung eine ganz geringe anfängliche Senkung ohne deutliche folgende Blutdrucksteigerung. In anderen Normalfällen beobachteten



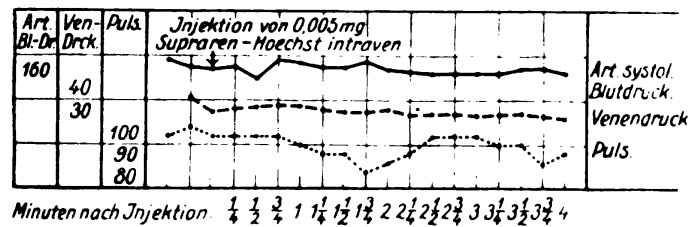
Kurve 6.



Kurve 7.



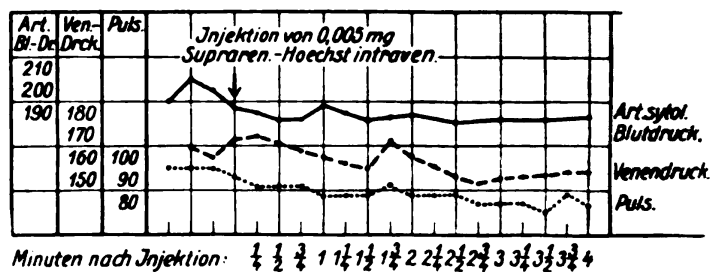
Kurve 8.



Kurve 9.

wir gelegentlich eine leichte Blutdrucksteigerung bis zu 10 mm Hg, die mit oder auch ohne vorausgehende Blutdrucksenkung auftrat.

Ebenso wie diese Normalfälle verhielten sich die untersuchten



Kurve 10.

essentiellen Hypertonien und auch die Nierenerkrankungen, welche ohne Blutdrucksteigerung verliefen (z. B. Amyloidnephrose).

Die nephritischen Hypertonien zeigten aber ein hiervon abweichendes Verhalten. Entweder tritt, wie in Kurve 2 bei der akuten Nephritis, nur eine beträchtliche Blutdrucksteigerung auf, welche den Wert von 10 mm Hg weit übersteigt, oder, wie es die Regel ist, die Blutdruckreaktion beginnt mit einer sehr tiefen Senkung, auf welche eine mehr oder weniger starke Hebung folgt (Kurve 5). Je tiefer die Senkung ist, um so geringer ist im allgemeinen die nachfolgende Steigerung, und in einzelnen Fällen kann diese sogar ganz oder fast ganz fehlen (Kurven 6 und 7). Dann beobachtet man allein einen sehr früh einsetzenden Blutdruckabfall. Zwischen diesen Extremen — reine Blutdrucksteigerung einerseits (positive Blutdruckreaktion), reine Blutdrucksenkung andererseits (negative Blutdruckreaktion) — gibt es die verschiedensten Übergangsformen. Ganz vereinzelt wurden auch Fälle von chronischer hypertonischer Nephritis beobachtet, bei denen sich die Blutdruckreaktion auf die Adrenalininjektion noch im Rahmen des Normalen hielt (Kurve 6).

Wir sehen also bei hypertonischen Nephritiden ein sehr wechselndes Verhalten, das sich durch die alleinige Beobachtung des Blutdrucks nicht deuten läßt. Im allgemeinen wird die Reaktion mit Blutdrucksteigerung auf eine sympathische, die Reaktion mit Blutdrucksenkung auf eine parasympathische Überregbarkeit zurückgeführt. Wir möchten aber glauben, daß diese scharfe funktionelle Gegenüberstellung von Vagus und Sympathicus den Tatsachen vielfach Gewalt antut. Damit wollen wir selbstverständlich nicht ableugnen, daß eine starke Vagusreizung, wenn sie mit Verminderung des Zeitvolumens einhergeht, einen Blutdruckabfall hervorrufen kann. Es fehlen nur stichhaltige Gründe dafür, daß die negative Blutdruckreaktion der Nephritiker auf einer Vagusreizung beruht. Die Tatsache, daß der Blutdruckabfall nach

unseren Beobachtungen niemals mit einer Verlangsamung, sondern vielmehr in der Regel mit einer Beschleunigung der Herztätigkeit einhergeht (vgl. Kurven), läßt nach unserer Ansicht eine Vagusreizung als Ursache des Blutdruckabfalls gar nicht in Frage kommen.

Die Beobachtungen über die biologische Wirkung des Witte-Peptons und bestimmte Erfahrungen bei den früheren biologischen Sensibilisierungsversuchen legten den Gedanken nahe, für den Ablauf der Adrenalinreaktion nicht nur das Verhalten des großen, sondern auch das des kleinen Kreislaufes in Betracht zu ziehen.

Die Wirkung des Adrenalins auf die Lungengefäße ist auch heute noch nicht vollständig geklärt. Man kann aber sagen, daß die ursprüngliche Ansicht von Brodie und Dixon<sup>1)</sup>, daß Adrenalin die Lungengefäße stets erweitert, nicht zu recht besteht. An durchströmten Lungen kann nach Adrenalinzufuhr nicht selten eine deutliche Verengung festgestellt werden.<sup>2)</sup> Nach unseren Erfahrungen scheinen hier Unterschiede zwischen den einzelnen Tierklassen zu bestehen. Wie sich die normale menschliche Lunge unter physiologischen Verhältnissen verhält, läßt sich naturgemäß nicht direkt feststellen. In früheren Untersuchungen konnte aber am Menschen nachgewiesen werden, daß sowohl das physiologische, von den Nebennieren abgesonderte Adrenalin, als auch das künstlich beigebrachte synthetische Suprarenin z. T. bereits in der Lunge zerstört wird.<sup>3)</sup> Da wir nun wissen, daß sich das Adrenalin im Blute sehr lange Zeit erhält und erst bei Entfaltung seiner Wirkung zugrunde geht, wird man indirekt den Schluß ziehen können, daß das Adrenalin auf die Lungengefäße des lebenden Menschen eine Wirkung ausübt, wobei es allerdings unentschieden bleibt, ob diese Wirkung eine gefäßverengernde oder -erweiternde ist.

Ebenso wie der Blutdruckabfall nach Witte-Pepton auf einer starken Zusammenziehung der Lungengefäße beruht, so daß nun der linke Ventrikel zu wenig Blut erhält,<sup>4)</sup> so kann auch die negative Adrenalinreaktion dadurch zustande kommen, daß sich die Lungengefäße unter den Bedingungen der nephritischen Hypertonie nach Adrenalin stärker zusammenziehen als normal. Diese Annahme schien uns von vornherein sehr wahrscheinlich: 1. weil die veränderte Adrenalinempfindlichkeit der nephritischen Hypertonie offenbar auf dem Gehalt des Blutes an höheren Eiweißspaltprodukten beruht<sup>5)</sup> und diese Körper nach experimentellen Versuchen die Lungengefäße ganz ausgesprochen im Sinne einer Empfindlichkeitszunahme für Adrenalin beeinflussen, und 2. weil mehrmals bei den

1) Brodie u. Dixon, Journ. of physiol. 1903, S. 97.

2) H. Löhr, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 39, 67, 1924.

3) W. Hülse, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 30, 268, 1924.

4) W. Hülse u. H. Strauß, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 39, 426, 1924.

5) W. Hülse u. H. Strauß, l. c.

Sensibilisierungsversuchen mit Nephritisserum am Hund nach der Adrenalineinspritzung (nicht nach der Serumeinspritzung!) ein kollapsartiger Abfall des Blutdrucks beobachtet wurde mit starker Venendrucksteigerung bei Abnahme des Blutdurchflusses. Einmal konnte an dem breit geöffneten Thorax beobachtet werden, daß am Herzen nur der rechte Ventrikel und der rechte Vorhof (nicht das linke Herz, das sich anscheinend sogar verkleinerte!) von der Stauung betroffen war. Dieser Kollaps konnte also nur so gedeutet werden, daß das Adrenalin die Lungengefäße unter dem Einfluß der vorausgegangenen Nephritisserumeinspritzung zu hochgradiger Zusammenziehung brachte. Eine noch exaktere Analyse konnte deshalb nicht erbracht werden, weil wir dieses Verhalten nur gelegentlich als Zufallsbefund erheben konnten.

Zum Nachweis eines solchen Mechanismus beim Menschen haben wir auch das Verhalten des Venendrucks (Messung nach Moritz-Tabora) benutzt. Eine beträchtlichere plötzliche Kontraktion der Lungengefäße wird immer über eine Vermehrung des Restblutes im rechten Ventrikel rückläufig eine Venenstauung verursachen und damit eine Venendrucksteigerung. Natürlich müssen dann die anderen Umstände, welche noch für eine Erhöhung des Venendrucks in Frage kommen, ausgeschlossen werden.

Der Venendruck zeigt nun bei den Adrenalinversuchen in der Tat ein sehr charakteristisches Verhalten, welches geeignet ist, den verschiedenen Adrenalin-Blutdruckkurven bei nephritischen Hypertonien eine einheitliche Deutung zu geben.

Bei Gesunden ändert sich der Venendruck nach intravenöser Einspritzung von 0,005 mg Adrenalin gar nicht, oder es findet sich, zeitlich der geringen anfänglichen Senkung des arteriellen Blutdrucks entsprechend, ein geringer Anstieg des Venendrucks, der 15—20 mm H<sub>2</sub>O nicht übersteigt.

Bei den nephritischen Hypertonien dagegen sehen wir — wie die wiedergegebenen Kurven zeigen — regelmäßig einen sehr erheblichen Anstieg des Venendrucks, der nicht selten das Doppelte des ursprünglichen Wertes erreicht. Und zwar setzt dieser Anstieg auch hier gleichzeitig mit der initialen Blutdrucksenkung ein. Aus unseren sehr zahlreichen Versuchen läßt sich hierbei unzweifelhaft eine gewisse Gesetzmäßigkeit insofern erkennen, als die Venendrucksteigerung ganz besonders stark ist in den Fällen, in denen auch die initiale Blutdrucksenkung besonders tief ausgeprägt ist. In der Regel geht die Erhebung des Venendrucks sehr schnell vorüber, so daß wieder Senkung des Venendrucks und Anstieg des

arteriellen Blutdrucks gleichzeitig erfolgen. Gelegentlich hält aber die Venendrucksteigerung auch etwas länger an, und gerade in diesen Fällen kommt dann gewöhnlich der spätere Anstieg des arteriellen Druckes nur mangelhaft zur Entwicklung (Kurve 7). Sehr bemerkenswert ist das Verhalten bei der in den Kurven 2—4 mitgeteilten akuten diffusen Glomerulonephritis: im akuten Stadium sehen wir eine starke arterielle Blutdrucksteigerung (Venendruck nicht gemessen), zur Zeit der Rückbildung der nephritischen Erscheinungen, nachdem der Blutdruck schon fast zur Norm abgefallen ist, zeigt sich an diesem außer einer etwas starken initialen Senkung keine Adrenalinreaktion mehr, der Venendruck läßt jedoch noch deutlich einen erheblichen, länger anhaltenden Anstieg erkennen. Nach dem Schwinden aller nephritischen Erscheinungen verhalten sich Blutdruck und Venendruck ganz normal.

Nach der Feststellung dieses eigenartigen Verhaltens mußte versucht werden, die Ursache der Venendrucksteigerung genauer zu bezeichnen. Denn außer einer Kontraktion der Lungengefäße kommt noch eine Reihe anderer Umstände als mögliche Ursache in Frage:

1. Muß eine Blutverdrängung aus dem Splanchnicusgebiet nach der Peripherie unter der Einwirkung des Adrenalins in Betracht gezogen werden. Experimentell kennen wir einen solchen Vorgang schon aus den Untersuchungen von Oliver und Schäfer, die plethysmographisch zur Zeit der Adrenalinblutdrucksteigerung eine Volumenzunahme der Extremitäten festgestellt haben. Bei unseren Versuchen, die Venendrucksteigerung unter der Einwirkung des Adrenalins experimentell an Hunden zu klären, beobachteten wir auch eine Venendrucksteigerung, die wir glauben, auf eine solche Blutverdrängung beziehen zu müssen. Diese Venendrucksteigerung fiel in die zweite Hälfte der arteriellen Drucksteigerung und überdauerte diese oft etwas. Eine initiale Venendrucksteigerung, wie wir sie beim Menschen, besonders ausgesprochen bei nephritischen Hypertonien beschrieben haben, wurde bei Hunden von uns niemals beobachtet. Wir wollen erwähnen, daß auch die initialen arteriellen Blutdrucksenkungen bei Hunden allgemein vermißt werden. Wir sehen also die Venendrucksteigerung infolge einer Blutverdrängung nach der Peripherie hin erst bei oder sogar nach der vollen Entwicklung der arteriellen Drucksteigerung auftreten, die Venendrucksteigerung bei hypertonischen Nephritiden dagegen am Anfang der Reaktion und der Blutdrucksteigerung vorausgehend, in einer Zeit, in welcher auch nach Berechnungen das injizierte Adrenalin kaum

schon bis in die kleinen Gefäße des großen Kreislaufs gelangt sein kann. Wenn man somit schon aus dem zeitlichen Auftreten der Venendrucksteigerung ihre Unabhängigkeit von Blutverdrängungen aus dem Splanchnicusgebiet mit großer Wahrscheinlichkeit erschließen kann, so geht dies mit Sicherheit aus folgenden Versuchen hervor: Wenn wir bei den Adrenalinversuchen den Arm distalwärts von der Stelle unserer Venendruckmessung fest abschnürten, so daß ein nennenswerter Zufluß in die betroffene Vene aus der Peripherie nicht stattfinden konnte, so war die nach der Adrenalineinspritzung auftretende Venendrucksteigerung in der Regel wesentlich höher als vor der Abschnürung, ein Beweis dafür, daß die Venendrucksteigerung nicht auf einem vermehrten Zufluß aus der Peripherie, sondern auf einer zentralen Stauung beruht. Diese Erhöhung des Venendrucks nach der Abschnürung haben wir nicht ganz regelmäßig beobachtet, wofür offenbar Lage und Funktion der Venenklappen maßgebend sind.

2. Ist zu erwägen, ob die Venendrucksteigerung etwa durch eine Änderung des intrathorakalen Drucks verursacht wird, entweder durch eine Änderung des Muskeltonus und der respiratorischen Mittellage oder durch eine Erweiterung der Bronchien und Brochiolen, wie wir sie unter der Einwirkung des Adrenalins von Tierversuchen und auch klinisch vom Asthma bronchiale her kennen. In 2 Fällen hatten wir Gelegenheit, beim Adrenalinversuch den intrathorakalen Druck bei Anlegen eines Pneumothorax zu prüfen. Er zeigte unter der Einwirkung der kleinen Adrenalinmengen keine meßbaren Änderungen; trotzdem ließ sich beide Male eine sehr erhebliche Venendrucksteigerung beobachten. Wir haben keine Bedenken, diese Versuche zu verallgemeinern und zu sagen, daß die Venendrucksteigerung nach Adrenalin beim Menschen nicht von einer Steigerung des intrathorakalen Drucks herrührt.

3. Kann daran gedacht werden, daß es sich um eine Insuffizienzerscheinung des linken Ventrikels infolge Kontraktion der peripheren Gefäße handelt, die sich rückwärts bis in die Venen fortpflanzt. Es kann von vornherein als ausgeschlossen gelten, daß selbst unter den pathologischen Bedingungen der Hypertonie die kleinen von uns verwendeten Adrenalinmengen eine Insuffizienz des linken Ventrikels verursachen. Wenn das aber vereinzelt der Fall wäre, so pflanzt sich — wie wir besonders nach den Untersuchungen von Straub über die Mechanik der Mitralfehler wissen — eine Stauung im linken Herzen erst im Verlaufe von längerer Zeit auf das rechte Herz und von dort in die Venen fort. Es ist also



ausgeschlossen, daß durch eine ganz kurz dauernde Insuffizienz des linken Ventrikels eine in die Anfangszeit fallende Venendrucksteigerung auftreten kann, die, wie oben gesagt, schon in eine Zeit fällt, in der das Adrenalin kaum bis in die peripheren Arterien gelangt sein kann. Wir können also sagen, daß die Venendrucksteigerung nach Adrenalin unmöglich auf einer akuten Insuffizienz des linken Ventrikels beruhen kann.

Soweit wir die Kreislaufverhältnisse übersehen, kann man also die Steigerung des Venendruckes bei den nephritischen Hypertonien nach Adrenalineinspritzung nur auf eine Insuffizienz des rechten Ventrikels beziehen, die kaum anders zu erklären ist, als durch eine starke Zusammenziehung der Lungengefäße, welche bei hypertensiven Nephritiden offenbar auch im Sinne einer Adrenalinüberempfindlichkeit verändert sind (Peptonwirkung?).

Nach Feststellung dieser Tatsachen bietet die Deutung der verschiedenen Adrenalinblutdruckkurven bei nephritischen Hypertonien keine Schwierigkeiten.

Bei intravenöser Einverleibung gelangt das Adrenalin zunächst in den Lungenkreislauf. Je nach der Empfindlichkeit der Lungengefäße verursacht es dort eine mehr oder weniger starke Gefäßkontraktion, die rückwärts über das rechte Herz eine Steigerung des Venendruckes und vorwärts eine Abnahme der vom linken Ventrikel in das Arteriensystem geworfenen Blutmenge herbeigeführt, wodurch eine Blutdrucksenkung verursacht wird. Bis das in der Lunge nicht zerstörte Adrenalin in die kleineren Arterien gelangt, wird, bei der Flüchtigkeit der Adrenalinwirkung, die Störung des Lungenkreislaufes im Abklingen begriffen oder schon vollständig behoben sein, und es kann sich jetzt nach der initialen Senkung eine Blutdrucksteigerung entwickeln, deren Höhe — wenn wir von der Herzleistung an sich absehen — abhängig ist von dem Grade der peripheren Gefäßverengung und der Rückbildung der Lungengefäßverengung. Ist die Lungengefäßwirkung besonders stark und hält sie besonders lange an, so kann es vorkommen, daß trotz erhöhter Adrenalinempfindlichkeit der peripheren Gefäße nur eine Blutdrucksenkung ohne nachfolgende Blutdrucksteigerung auftritt. In dieser Entwicklung von rein positiver zu rein negativer Blutdruckreaktion sind alle Übergänge möglich. Wir haben demnach auch die Versuche als positiv im Sinne einer erhöhten Adrenalinempfindlichkeit anzusehen, welche eine negative Blutdruckreaktion ergeben, sofern die Blutdrucksenkung einhergeht mit einer abnormen Steigerung des Venendruckes.

Es bleibt uns jetzt nur noch übrig, kurz darauf hinzuweisen, daß wir vereinzelt Fälle von nephritischem Hochdruck gesehen haben, die nicht im Sinne einer erhöhten Adrenalinempfindlichkeit reagierten. Wir sind der Meinung, daß diese wenigen Fälle nichts aussagen können in Anbetracht des Umstandes, daß der Erfolg der Adrenalineinspritzung nicht nur von der Reaktionsfähigkeit der Gefäße abhängt, sondern auch von Bedingungen, die man im Einzelfall gar nicht übersehen kann. Wir haben schon erwähnt, daß insbesondere die Menge und die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes von großem Einfluß auf den Ablauf der Reaktion sein müssen, weil das Adrenalin dadurch in verschiedener Weise im Blute verdünnt wird. Und gerade bei nephritischen Hypertonien werden wir in den einzelnen Fällen erhebliche Unterschiede in Menge und Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und auch in der Herzkraft annehmen können. Es ist daher schon von vornherein gar nicht zu erwarten, daß in jedem Falle von nephritischem Hochdruck bei Verwendung einheitlicher Adrenalinmengen (0,005 mg), eine erhöhte Adrenalinempfindlichkeit kenntlich wird.

#### Zusammenfassung.

Während die untersuchten Fälle von reiner essentieller Hypertonie auf intravenöse Einverleibung von 0,005 mg Adrenalin in der gleichen Weise wie Gesunde reagieren, zeigen die Fälle von nephritischem Hochdruck (akute diffuse Glomerulonephritis, chronische Nephritis, genuine Schrumpfnieren oder maligne Nephrosklerose) eine erhöhte Adrenalinempfindlichkeit in Übereinstimmung mit den früheren biologischen Sensibilisierungsversuchen. Für die Beurteilung der Adrenalinempfindlichkeit ist das Verhalten des arteriellen Blutdrucks nur im Verein mit der Beobachtung des Venendrucks zu verwerten. Auch die Fälle mit negativer Blutdruckreaktion (Blutdrucksenkung) sind als positiv im Sinne einer erhöhten Adrenalinempfindlichkeit anzusehen, wenn die Blutdrucksenkung einhergeht mit einer starken Steigerung des Venendrucks. Dieses Verhalten erklärt sich durch eine gleichzeitige Überempfindlichkeit der Lungengefäße für Adrenalin, wodurch es rückwärts zu einer Stauung im Venensystem, vorwärts zu einer mangelhaften Blutfüllung des Arteriensystems kommt.

---

Aus der II. medicin. Klinik am Seraphimerlazarett, Stockholm.  
(Prof. H. Ch. Jacobaeus.)

## Zur Frage der Adrenalinreaktion.

V. Mitteilung:

Über die intravenöse Adrenalinreaktion,  
besonders bei Diabetikern.

Von

E. Kyllin und M. Lidberg.

(Mit 4 Kurven.)

Durch die Untersuchungen von Billigheimer,<sup>1)</sup> Brösamlen,<sup>2)</sup> Veil und Reisert,<sup>3)</sup> Kyllin<sup>4)</sup> sowie Schenk und Heimann-Trosien<sup>5)</sup> haben wir eine recht genaue Kenntnis über die hyperglykämisierende Wirkung des Adrenalins erhalten, die auf subkutane Injektion von 1 mg des Mittels zustandekommt. Da indes in den letzten Jahren die intravenöse Applikation desselben (in diesem Fall gewöhnlich in der Dosierung von 0,01 mg nach der Methode von Csépai) immer mehr zur Anwendung gekommen ist, schien es uns von Wert, die hyperglykämisierende Wirkung des Adrenalins auch unter diesen Bedingungen zu untersuchen.

Die Versuchsanordnung war folgende: Von einer frisch bereiteten Adrenalinlösung 1:100 000 (Originallösung von der Firma Park, Davis & Co.) wurde 1 ccm intravenös injiziert. Die Untersuchung geschah immer an Patienten, die in die Klinik aufgenommen waren. Ausgeführt wurde der Versuch des Morgens um 8 Uhr, bevor der Untersuchte Speise oder Trank zu sich genommen. Die Blutdruckmessung geschah vor der Injektion und dann, ent-

1) Billigheimer, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 136.

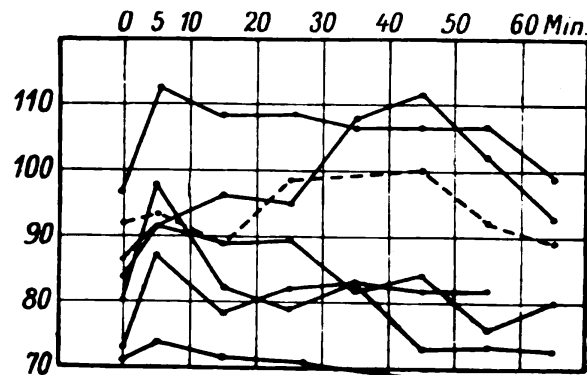
2) Brösamlen, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 137.

3) Veil u. Reisert, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 139.

4) Kyllin, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 41.

5) Schenk u. Heimann-Trosien, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 29.

sprechend der Methodik Csépai's, jede 15. Sekunde nach der Injektion. Ab und zu kam jedoch, infolge der Schwierigkeit einer so genauen Zeiteinhaltung, eine Verschiebung dieser Messungen um einige Sekunden vor. Dabei fiel auch auf, daß man mit dieser Csépai'schen Methodik nicht den ganzen Verlauf der Blutreaktion erhält, da während der Sekunden, die zwischen den Druckmessungen verfließen, beträchtliche Druckveränderungen unbemerkt vorbeigehen können.<sup>1)</sup> Der Blutzucker wurde nach der Methode Hagedorn's bestimmt. Die einzelnen Blutproben wurden teils vor der Adrenalininjektion und teils 5, 15, 25, 35, 45, 55, 65 Min. nach derselben entnommen. Sowohl die Blutdruck- als die Blutzuckerwerte wurden in Kurvenform dargestellt, mit den Zeiten auf der Abszisse und dem Blutdruck in mm Hg oder dem Blutzucker in mg %, auf der Ordinate. Der Übersichtlichkeit und Kürze halber werden nur die so gewonnenen Kurven vorgelegt.

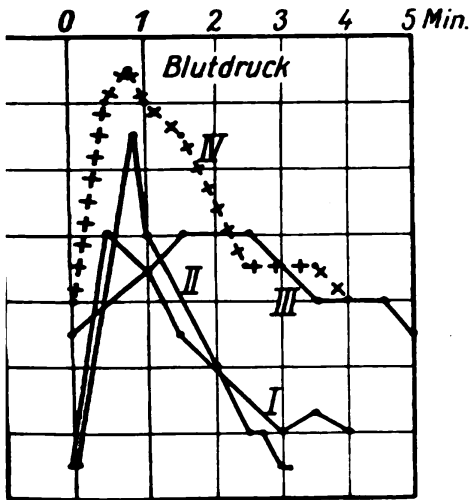


Kurve 1.

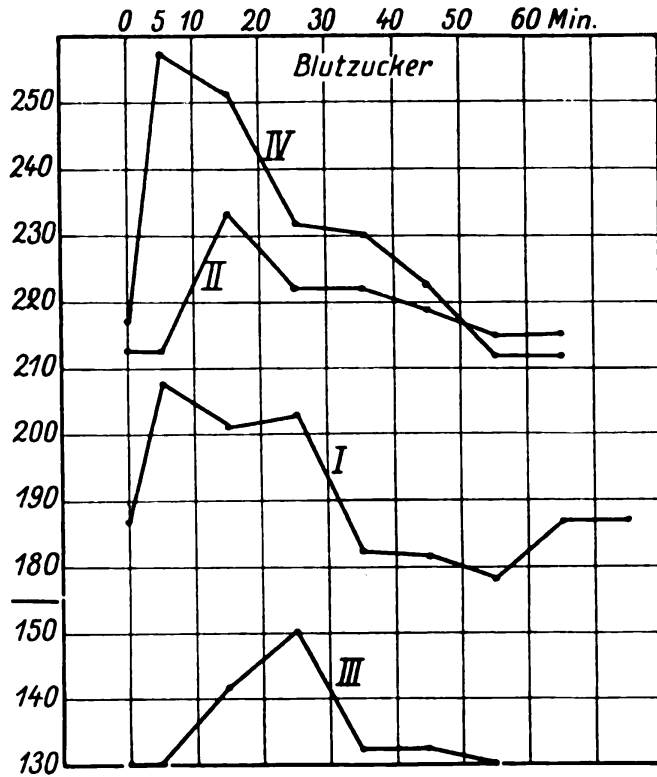
Normalfälle: Diese betreffen 7 Fälle von Patienten mit folgenden Krankheiten: 4 organ. Nervenkrankheiten, 1 Tbc. pulm., 1 Ulcus duodeni, 1 Arthritis chron. Die Blutdruckreaktion gab bei diesen ein Resultat, das mit dem früher von Csépai angegebenen über-

1) An dieser Stelle glauben wir — wie es der eine von uns (Kylin) schon früher getan \*) — gegen die Csépai'sche Methode den Einwand erheben zu müssen, daß die Blutdruckreaktion nach der intravenösen Applikation des Adrenalins so rasch verläuft, daß es mit unseren derzeitigen Methoden technisch unansführbar ist, allen Phasen der Reaktion zu folgen. Beispielsweise mag erwähnt sein, daß uns einmal eine Gipfelsteigerung von 15 mm Hg entgangen sein würde, wenn wir nicht gerade bei dieser Gelegenheit den Versuch gemacht hätten, die Blutdrucksteigerung mit noch kürzeren Zwischenräumen zu verfolgen, als die Methode Csépai's es angibt. Hierin scheint uns ein beträchtlicher Nachteil des Csépai'schen Verfahrens zu liegen.

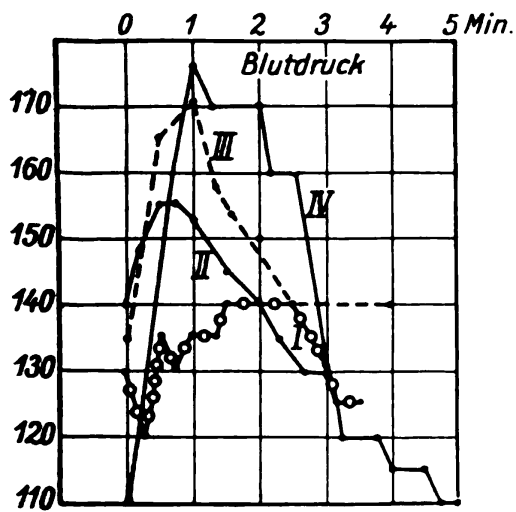
\*) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. (im Druck).



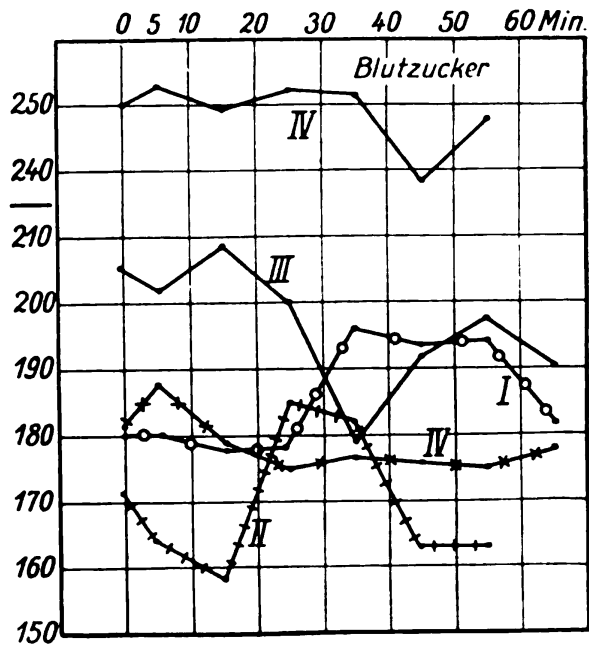
Kurve 2a.



Kurve 2b.



Kurve 3a.



Kurve 3b.

einstimmte, nämlich eine Steigerung von 10—20 mm Hg. Der Verlauf der Blutzuckerreaktion geht aus der Abbildung I hervor. Die durchschnittliche Steigerung betrug 13 mg % mit den Grenzwerten 3 und 18 mg %. Die Steigerung war in den meisten (in 5) Fällen schon 5 Min. nach der Injektion maximal. In 2 Fällen trat das Maximum der Steigerung jedoch 45 Min. nach der Injektion ein.

Von Diabetes mellitus ohne Blutdrucksteigerung waren wir in der Lage 12 Fälle zu untersuchen (davon einen zweimal). Der Verlauf der Blutzuckerreaktion folgt drei verschiedenen Typen, nämlich 1. mit bedeutend übernormaler Steigerung, 2. mit ungefähr normalgroßer Steigerung, 3. ausschließlich mit Senkung. Jeder dieser drei Typen ist auf einer Figur für sich dargestellt. Von einem gewissen Interesse mag es sein, zu verzeichnen, daß die Fälle, welche ausschließlich mit Senkung reagierten, Kinder im Alter von 10, 11, 12 und 15 Jahren waren. Die Fälle, bei welchen die Reaktion übernormale Steigerung ergab, waren erwachsene Individuen im Alter von 16, 22, 32, 52 Jahren. Von den Fällen, die mit ungefähr normalgroßen Steigerungen auf die Probe antworteten, war einer 44 Jahre, einer 57, einer 66 und einer 71 Jahre alt. Ein durchgehender Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen betreffs des klinischen Krankheitsbildes konnte nicht nachgewiesen werden.

Was die Blutdruckreaktion betrifft, so war sie in sämtlichen Fällen mit Ausnahme von drei abnorm hochgradig und lag zwischen 25—65 mm Hg. Von den Patienten, die eine normalgroße Blutdruckreaktion gehabt hatten, reagierte einer mit abnorm hochgradiger Blutzuckersteigerung und zwei mit normalgroßer Blutzuckersteigerung. Bei den vier Kindern, die sämtlich betreffs des Blutzuckers ausschließlich mit Senkung reagiert hatten, trat in allen Fällen eine Blutdrucksteigerung ein, die ganz unbedeutend das Normale überstieg oder an der oberen Grenze der Normalreaktion, 25 mm Hg, stand.

Diese Untersuchung bestätigt also die Resultate, die der eine von uns (Kylin) früher betreffs der Subkutan-Adrenalinreaktion nach 1 mg vorgelegt hat<sup>1)</sup>. K. konnte dabei zeigen, daß bei einer Anzahl von Diabetesfällen ohne Blutdrucksteigerung nach einer Injektion von 1 mg Adrenalin eine abnorm kräftige Adrenalin-Blutdruck-Blutzuckerreaktion eintrat. In seinem Material von 6 Fällen hatten 5 mit abnorm großem Ausschlag reagiert, während

1) Zentralbl. f. i. Med. 1924, Nr. 37.

einer bei beiden Reaktionen mit normalgroßer Steigerung reagierte. In unserem Material finden wir, daß von 12 Fällen 2 sowohl bei der Blutdruck- als bei der Blutzuckerreaktion normalgroße Ausschläge gaben. Von den übrigen 10 haben 3 bei beiden Reaktionen abnorm kräftig reagiert und die übrigen 7 taten dies nur bei der Blutdruckreaktion.

Faßt man diese beiden Untersuchungen zusammen, so finden wir, daß von 18 auf diese Weise untersuchten Fällen von Diabetes ohne Blutdrucksteigerung 15 Fälle eine abnorm kräftige Steigerung auf die Adrenalininjektion gaben. Wir finden ferner, daß die Blutdruckreaktion in dieser Beziehung öfter positiv war als die Blutzuckerreaktion.

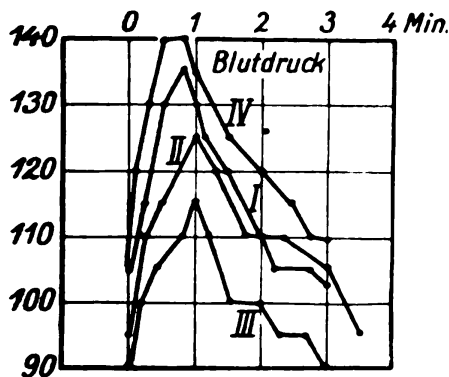
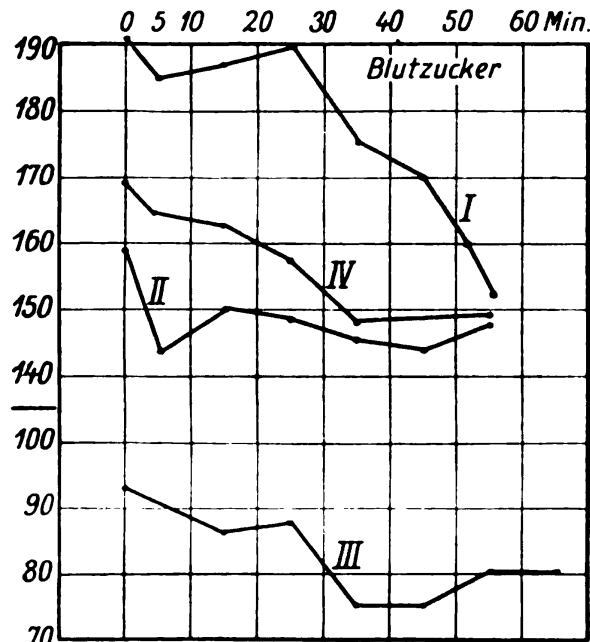


Fig. 4 a.



Kurve 4 b.

Diese Untersuchungen müssen im Zusammenhang mit einigen anderen Forschungsergebnissen betrachtet werden. Schon vor mehreren Jahren erwähnte Loewi,<sup>1)</sup> daß in gewissen Fällen von Zuckerkrankheit nach Eintropfen von Adrenalin ins Auge eine bedeutende Pupillendilatation auftrat. Im Jahre 1923 berichtete Klemperer, daß nach Insulininjektion, wie er und seine Mitarbeiter gefunden hätten, eine Blutdrucksenkung eintrete. Auf dem Kongreß für innere Medizin in Kissingen 1924 teilten Förster und Heuner

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 59, 1908.

mit, daß es ihnen geglückt sei, aus dem Pankreas eine spezifische, blutdrucksenkende, von Insulin verschiedene Substanz zu isolieren. Sie scheinen auch dazu zu neigen, die von Klemperer gefundene blutdrucksenkende Wirkung des Insulins auf eine Verunreinigung des Präparates mit dieser neuen blutdrucksenkenden Substanz zurückzuführen.

In der Klinischen Wochenschrift 1924 berichten Mochizaki und Wohlgemut über experimentelle Forschungen bei Unterbindung des Pankreasausführungsganges am Kaninchen. Es gelang ihnen auf diese Weise einen Zustand von wirklicher und chronischer Sympathikotonie mit übernormaler Reaktion auf Adrenalin und mit paradoxer Pilokarpinreaktion hervorzurufen.

Ein ähnlicher Zustand von Adrenalinüberempfindlichkeit ist es, den unsere Untersuchungen bei der Mehrzahl der Fälle von Diabetes mellitus ohne Blutdrucksteigerung gezeigt haben: nach unserer jetzigen Nomenklatur also ein Zustand von Sympathikotonie. Er entspricht mithin dem von Mochizaki und Wohlgemut als Folge der Unterbindung des Pankreasausführungsganges erwähnten.

Schon lange wissen wir, daß Pankreas und Nebennieren in gewissem Maße eine antagonistische Stellung zueinander einnehmen. Das Pankreashormon senkt den Blutzucker — das Adrenalin vermehrt ihn. Wenn sich die Untersuchungen Förster's und Heuner's in Zukunft bestätigen, so ist eine weitere gegensätzliche Stellung zwischen diesen beiden Drüsen nachgewiesen — das Adrenalin erhöht den Blutdruck, das Pankreashormon senkt ihn. Die von uns oben nachgewiesene Adrenalinüberempfindlichkeit bei Diabetikern von einem gewissen Typus, bei welchen man zur Annahme einer Pankreasinsuffizienz berechtigt zu sein glaubt, kann als eine weitere Stütze für diese antagonistische Stellung von Pankreas und Nebennieren gedeutet werden. Wird das Pankreas geschädigt, so wird die Adrenalinreaktion übernormal groß. Man dürfte daher annehmen können, daß das Pankreas ein Sekret liefert, welches die Adrenalinwirkung herabsetzt.

Bei einer anderen Form von Diabetes, nämlich bei der mit gleichzeitiger essentieller Hypertonie, erhält man, wie einer von uns (Kylin)<sup>1)</sup> als erster hervorgehoben hat, einen ganz anderen Typus von Adrenalinreaktion. Sowohl die subkutane als die intravenöse Injektion (die erstere in der Dosierung von 1 mg, die letztere

---

1) Zentralbl. f. inn. Med. 1922 und 1923. Kylin, Hypertoniekrankheiten. Stockholm 1923 (Nordiska bokhandeln).



von 0,01 mg) ist von einer primären Blutdrucksenkung gefolgt, die nahezu in jedem solchen Fall zu finden ist. Die Blutzuckerreaktion nach subkutaner Injektion ist durch eine Abflachung der Kurve ausgezeichnet. Hierin liegt also ein prinzipieller Unterschied zwischen diesen beiden Typen von Diabetes, demjenigen mit und dem ohne gleichzeitige Hypertonie. Die oben angeführten Untersuchungen dürften daher für die Richtigkeit der Vermutung sprechen, daß nur die eine dieser beiden Diabetesformen wesentlich pankreatogen ist. Die zweite Form, nämlich der Hypertoniediabetes, dürfte durch eine andere krankhafte Störung bedingt sein.

Hervorhebenswert dürfte es schließlich sein, daß dieser Zustand von Sympathikotonie, der also bei Diabetes mellitus von einem gewissen Typ nachgewiesen wurde, nicht von Blutdrucksteigerung gefolgt ist. Die sog. essentielle Hypertonie, bei welcher das klinische Krankheitsbild in mehreren Beziehungen vagotone Symptome zeigt, reagiert auf die Adrenalininjektion (sowohl auf die intravenöse als auf die subkutane) mit einem Kurventypus, der nach der Nomenklatur von Dresel als vagoton bezeichnet werden muß.

---

## Besprechungen.

### 1.

H. Staub, Insulin. Zur Einführung in die Insulintherapie des Diabetes mellitus. Berlin, Springer 1924.

In dem Büchelchen werden in 2 Kapiteln die Organotherapie des Diabetes mellitus und ihre experimentellen Grundlagen abgehandelt. Im 3. Kapitel wird auf Grund der vorliegenden Literatur die therapeutische Anwendung des Insulin an der Hand von klinischen Fällen kritisch besprochen. Das Büchlein ist für Praxis sehr brauchbar.

Thannhauser (Heidelberg).

### 2.

Pedro Escudero, Tratamiento de la Diabetes. Buenos Aires 1923. El Ateneo, Pedro Garcia.

In dem Buch ist der Stoff ausführlich auf 265 Druckseiten abgehandelt. In dem ersten Kapitel bringt der Verf. die Einteilung des Diabetes. Verf. hält sich in der Einteilung an die Kohlehydrattoleranz des Patienten. Im zweiten und dritten Kapitel wird die Lebensweise des Diabetikers besprochen. Verf. geht hier auf den normalen Stoffbedarf ein und befürwortet auch bei Stoffwechselgesunden eine relativ niedere Eiweißaufnahme (ca. 1 g pro kg Körpergewicht). Im vierten Kapitel wird Diätetik des Diabetikers ausführlich erörtert. Escudero tritt für kalorienarme Kost ein, ist nicht so streng wie Allen, befürwortet aber eine dauernd kalorienarme Kost. Hierbei wird Eiweiß ca. 1 g pro kg Körpergewicht, bei schweren Fällen weniger wie 1 g gereicht. Im fünften und sechsten Kapitel wird die Klinik und die Theorie der Acidosis besprochen. Hier werden ausführlich die Erfahrungen mit Insulin erörtert, das der Verf. nur bei schweren und komatösen Fällen anwendet. Im siebenten Kapitel werden die Diabetesküche und Kochrezepte ausführlich abgehandelt. Das Buch ist für den Praktiker ausgezeichnet, gegenüber den deutschen Büchern über den Diabetes bringt es keine wesentlichen Neuerungen.

Thannhauser (Heidelberg.)







DATE DUE SLIP

UNIVERSITY OF CALIFORNIA MEDICAL SCHOOL LIBRARY

THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE  
STAMPED BELOW

MAR 4 1926)

v.145 Deutsches Archiv für  
1924 klinische Medizin.  
16103

*Doris Padlony* MAR 4 1926 MAR 2 1926

16103

Lib  
University of Ca  
and

