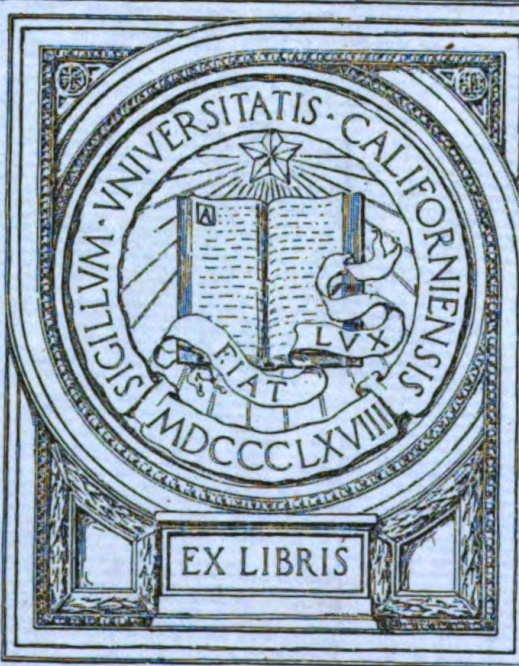
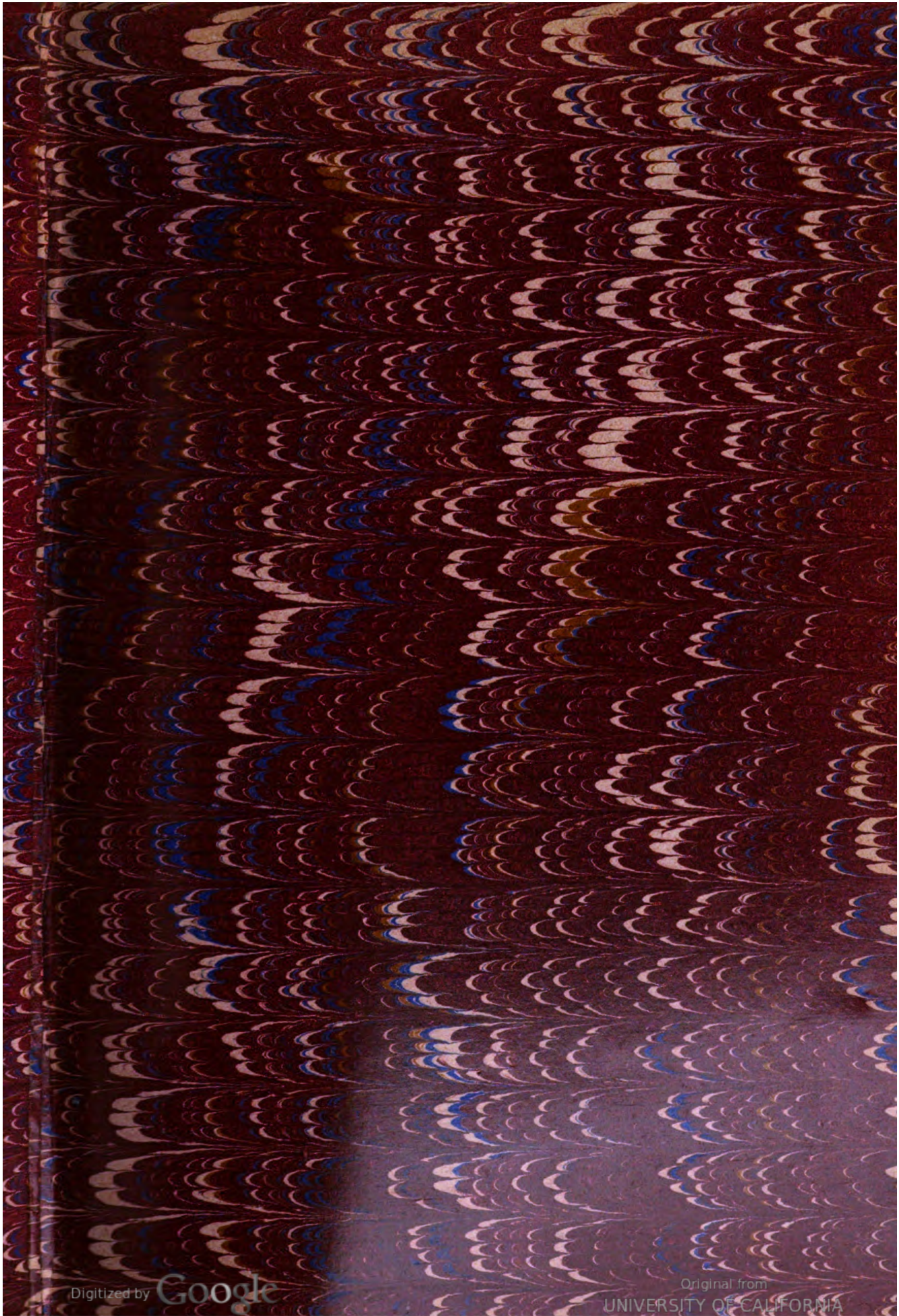


UC-NRLF
B 3 745 897

MEDICAL SCHOOL
LIBRARY



EX LIBRIS



MEDICAL SCHOOL
LIBRARY



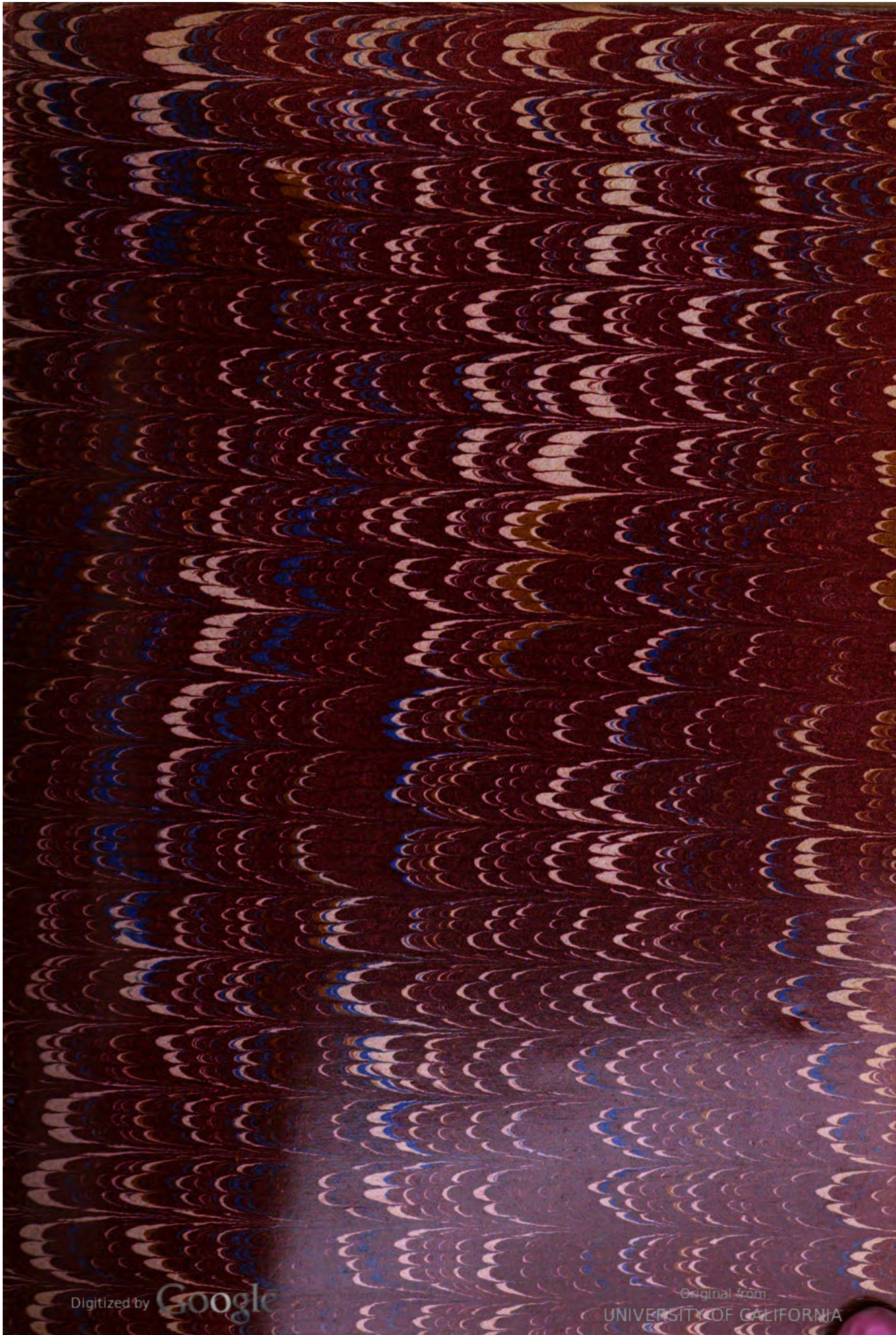
EX LIBRIS



MEDICAL SCHOOL
LIBRARY



EX LIBRIS



42635-7

DEUTSCHES ARCHIV
FÜR
KLINISCHE MEDIZIN.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. E. AUFRECHT IN MAGDEBURG, PROF. V. BAUER IN MÜNCHEN, PROF. BAEUMLER IN FREIBURG,
PROF. V. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. BRAUER IN MARBURG,
PROF. CURSCHMANN IN LEIPZIG, PROF. EBSTEIN IN GÖTTINGEN, PROF. EICHHORST IN ZÜRICH,
PROF. ERB IN HEIDELBERG, PROF. FIEDLER IN DRESDEN, PROF. FÜRBRINGER IN BERLIN, PROF.
D. GERHARDT IN JENA, PROF. HELLER IN KIEL, PROF. HIS IN BASEL, PROF. F. A. HOFFMANN
IN LEIPZIG, PROF. V. JAKSCH IN PRAG, PROF. V. JÜRGENSEN IN TÜBINGEN, PROF. V. KÉTTY
IN BUDAPEST, PROF. KRAUS IN BERLIN, PROF. KREHL IN STRASSBURG, PROF. LENHARTZ IN
HAMBURG, PROF. V. LEUBE IN WÜRZBURG, PROF. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. LITTEN
IN BERLIN, PROF. MANNKOPFF IN MARBURG, PROF. MARTIUS IN ROSTOCK, PROF. MATTHES
IN CÖLN, PROF. V. MERING IN HALLE, DR. G. MERKEL IN NÜRNBERG, PROF. MORITZ IN
GIESSEN, PROF. MOSLER IN GREIFSWALD, PROF. F. MÜLLER IN MÜNCHEN, PROF. NAUNYN
IN BADEN-BADEN, PROF. V. NOORDEN IN FRANKFURT A. M., PROF. PEL IN AMSTERDAM, PROF.
PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. PRIBRAM IN PRAG, PROF. PURJESZ IN KLAUSENBURG, PROF.
QUINCKE IN KIEL, PROF. ROMBERG IN TÜBINGEN, PROF. RUMPF IN BONN, PROF. SAHLI IN
BERN, PROF. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. F. SCHULTZE IN BONN, PROF. SENATOR
IN BERLIN, PROF. STINTZING IN JENA, PROF. V. STRÜMPELL IN Breslau, PROF. THOMA
IN MAGDEBURG, PROF. THOMAS IN FREIBURG, PROF. UNVERRICHT IN MAGDEBURG, PROF.
O. VIERORDT IN HEIDELBERG, DR. H. WEBER IN LONDON, PROF. TH. WEBER IN HALLE
UND PROF. WEIL IN WIESBADEN

REDIGIERT

VON

DR. L. KREHL,
PROF. DER MEDIZINISCHEN KLINIK
IN STRASSBURG I. E.

DR. F. MORITZ,
PROF. DER MEDIZINISCHEN KLINIK
IN GIESSEN

UND

DR. F. MÜLLER,
PROF. DER MEDIZINISCHEN KLINIK IN MÜNCHEN.

SIEBENUNDACHTZIGSTER BAND.

MIT 38 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 2 TAFELN.

LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1906.

Inhalt des siebenundachtzigsten Bandes.

Erstes und Zweites (Doppel-) Heft

ausgegeben am 21. Mai 1906.

	Seite
I. Aus dem städtischen Krankenhause in Kiel (dirigierender Arzt: Prof. Dr. G. Hoppe-Seyler). Über Leberdegenerationen infolge Pankreasnekrosen. Von Dr. med. W. Rudolph, Assistenzarzt am städt. Krankenhause Kiel	1
II. Aus dem Stadtkrankenhaus Friedrichstadt zu Dresden (Abteilung von Prof. Dr. Ad. Schmidt). Über einen Fall von Polymyositis bei akuter Polyarthrit. Von Dr. Hermine Edenhuisen, Volontärärztin	14
III. Aus der medizin. Klinik zu Erlangen (Direktor: Prof. Penzoldt). Der Einfluß der Röntgenbehandlung auf den Stoffwechsel bei chronischer myeloider Leukämie. Von Dr. H. Königer, Assistent der Klinik	31
IV. Aus dem pathologischen Institut der Universität Marburg. Über die Sklerose der Arteria radialis. Von O. Hallenberger. (Mit 6 Abbildungen im Text und Tafel I.)	62
V. Aus dem Stadtkrankenhaus Friedrichstadt zu Dresden (Abteilung von Prof. Dr. Adolf Schmidt). Über Hydrops chylosus und chyloformis. Ein kasuistischer Beitrag. Von Dr. Sommer, Volontärarzt. (Mit 1 Abbildung.)	87
VI. Über Lichtbehandlung blutparasitärer Krankheiten. Von Gunni Busck und H. von Tappeiner	98
VII. Aus der medizinischen Klinik zu Königsberg i. Pr. Dir. Geh. Med. Prof. Dr. Lichtheim. Über hämoglobinophile Bazillen bei Lungenkrankheiten. Von Privatdozent Dr. Karl Klieneberger	111
VIII. Aus der Tübinger Poliklinik. Embolie der Arteria mesenterica superior mit Ausgang in Genesung. Von Max Haegel, Assistenten an der Poliklinik	133
IX. Aus dem Laboratorium der medizinischen Klinik zu Heidelberg. (Direktor: Prof. Dr. Erb.) Über organspezifische Präcipitine und ihre Bedeutung. Von Dr. Georg Grund, Assistenten der Klinik.	148
X. (Aus der Universitäts-Ohrenklinik zu Freiburg i. Br.) Professor Adam Politzer in Wien zum siebenzigsten Geburtstag gewidmet. Die dysthyre Schwerhörigkeit. Mit neuen Beiträgen zur Dysthyreose. Von Prof. Dr. E. Bloch, Direktor der Klinik. (Mit 1 Abbildung.)	178
XI. Kleinere Mitteilungen.	
1. Aus der Tübinger mediz. Klinik. Die Zellkerne des systolischen Herzens. Von Dr. F. Lange	201
2. Aus der medizinischen Klinik der Universität Straßburg (Dir. Prof. L. von Krehl). Das Kernig'sche Symptom und seine Bedeutung für die Diagnose der Meningitis. Von Dr. Paul Wennagel	205
XII. Besprechungen.	
1. A. Bier, Hyperämie als Heilmittel. (Krehl)	207

895.

	Seite
2. N. Zuntz, A. Loewy, F. Müller, W. Caspari, Höhen- klima und Bergwanderungen in ihrer Wirkung auf den Menschen. (Krehl)	207

Drittes und Viertes (Doppel-) Heft

ausgegeben am 11. Juli 1906.

XIII. Zu meinen Blutuntersuchungen (Nachprüfungen; einige weitere Beiträge). Von Privatdozent Dr. J. Arneht, 1. Assistent der med. Univers.-Klinik am Juliusspitale zu Würzburg	209
XIV. Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Gießen (Direktor: Prof. Dr. F. Moritz). Über die Beziehungen zwischen Magensaftsekretion und Darmfäulnis. Von D. von Tabora	254
XV. Aus dem pathologischen Institut der Universität Leipzig. (Direktor: Prof. F. Marchand.) Neue Beiträge zum Verhalten der Langerhans'schen Inseln bei Diabetes mellitus und zu ihrer Entwicklung. Von Dr. K. Iv. Karakasheff aus Rustschuk	291
XVI. Aus der medizin. Poliklinik zu Jena. Über Polycythämie mit Milztumor. Von Privatdozent Dr. Felix Lommel, I. Assistent	315
XVII. Aus der medizinischen Klinik zu Tübingen (Professor Romberg). Über den Nährwert des Glycerins. Von Bernhard Knapp, approb. Arzt aus Tübingen, Assistent der Klinik	340
XVIII. Über die Wirkung der photodynamischen Substanzen auf weiße Blutkörperchen. Von Hugo Salvendi	356
XIX. Über den Ablauf der photodynamischen Erscheinung bei alkalischer, neutraler und saurer Reaktion. Von R. Dax	365
XX. Über die Wirkung des ultravioletten Lichtes auf Enzyme (Invertin). Von A. Jodlbauer und H. v. Tappeiner. (Mit 3 Abbildungen.)	373
XXI. Über experimentelles, neurotisches Lungenödem. Von Dr. L. Jores, Professor für patholog. Anatomie an der Kölner Akademie für prakt. Medizin	389
XXII. Aus der I. medizinischen Universitätsklinik zu München. (Direktor: Obermedizinalrat Professor von Bauer.) Zur Kenntnis des Schwefelstoffwechsels beim Phthisiker. Von Dr. W. Brasch, Assistenzarzt. (Mit 2 Kurven)	402
XXIII. Besprechungen.	
1. Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge. Handbuch für die gesamte ärztliche Praxis. Von Dr. L. Lewin, Professor in Berlin, und Dr. H. Guillery, Oberstabsarzt in Köln. (Landolt-Straßburg)	411
2. Karl Weigert, Gesammelte Abhandlungen, unter Mitwirkung von Ludwig Edinger und Paul Ehrlich, herausgegeben und eingeleitet von Robert Rieder. (Lichtheim)	412

Fünftes und Sechstes (Doppel-) Heft

ausgegeben am 28. August 1906.

XXIV. Aus der kgl. mediz. Klinik zu Königsberg. (Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Lichtheim.) Über die durch Nebennierenpräparate gesetzten Gefäß- und Organveränderungen. Von Dr. J. Biland, gew. Assistenten der Klinik	413
XXV. (Aus der medizinischen Klinik zu Leipzig.) Über Harnsäurebestimmung durch direkte Fällung. Von Dr. Meisenburg, ehemaligem Assistenten der Klinik	425
XXVI. Aus der Königl. medizinischen Universitätsklinik zu Königsberg Pr. (Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Lichtheim). Über Mast-	

	Seite
zellenleukämien. Von Privatdozent Dr. G. Joachim, 1. Assistenten der Klinik. (Mit Tafel II)	437
XXVII. Funktionelle Pankreasachylie von Adolf Schmidt, Dresden	456
XXVIII. Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Dresden. (Direktor: Geheirat Professor Dr. von Strümpell.) Zur Kenntnis der von den Harnwegen ausgehenden Sepsisformen. a. Katheterfieber durch Staphylococcus pyogenes albus. b. Allgemeininfektionen mit Bacterium coli. Von Privatdozent Dr. G. Joachmann, Assistent der Klinik. (Mit 2 Kurven)	479
XXIX. Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg (Direktor Geh.-Rat Erb). Diffuse Phlegmone des ganzen Ösophagus und Magens. Von Dr. Maximilian Pfister, Assistenzarzt der Klinik	499
XXX. Über das Vorkommen von Blutgerinnseln im Auswurf. Von Wilhelm Ebstein, Göttingen. (Mit 1 Abbildung)	509
XXXI. Über die medikamentöse und diätetische Behandlung des Blasen- und Nierenbeckenkatarrhs. Von Professor Dr. G. Edlefsen in Hamburg	520
XXXII. Aus der medizinischen Klinik der Universität Straßburg i. E. (Dir. Prof. Dr. L. von Krehl.) Über die Beziehungen zwischen Krankheitsdauer und Alter der Darmläsionen beim Abdominaltyphus. Von Dr. Emil Wennagel	551
XXXIII. Zwei Fälle von Adams-Stokes'scher Krankheit mit Dissoziation von Vorhof- und Kammerrhythmus und Läsion des His'schen Bündels. Von E. Schmoll (San Francisco). (Mit 6 Kurven und 2 Abbildungen)	554
XXXVI. Aus der II. medicin. Abteilung des Stadtkrankenhauses Dresden-Friedrichstadt. Beitrag zur Pathologie der Nierenkrankheiten, nach klinischen Beobachtungen bei totaler Harnsperre. Von Prof. H. Päßler	569
XXXV. Aus der medicin. Klinik zu Leipzig. Zur Kenntnis der durch das sogenannte Bact. paratyphi hervorgerufenen Erkrankungen. Von Privatdozent D. Rolly. (Mit 4 Kurven)	595
XXXVI. Besprechungen.	
1. Ernst Romberg, Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße. (Moritz)	625
2. R. Heinz, Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie. (Moritz)	625
Verzeichnis der bei der Redaktion eingegangenen Bücher	627

I.

Aus dem städtischen Krankenhause in Kiel
(dirigierender Arzt: Prof. Dr. G. Hoppe-Seyler).

Über Leberdegenerationen infolge Pankreasnekrosen.

Von

Dr. med. W. Rudolph,

Assistenzarzt am städt. Krankenhause Kiel.

Für die Entstehung vieler Lebererkrankungen kommen als ursächliches Moment Erkrankungen anderer Organe im Gebiete der Pfortader vielfach in Betracht: so z. B. für Leberabscesse Erkrankungen des Darmes. Auch bei der sogenannten Banti'schen Krankheit hat man neuerdings an Zusammenhang mit Milzerkrankung gedacht. Das Pankreas jedoch, welches sowohl durch seinen Zusammenhang mit dem Pfortadergebiet, als auch durch die gemeinsame Mündung seines Ausführungsganges mit dem Chole-
dochus besondere Beziehungen zur Leber hat, ist ziemlich wenig dabei berücksichtigt worden. Es liegt dieses wohl daran, daß dasselbe im ganzen weniger eingehend untersucht zu werden pflegt, und bei der raschen Selbstverdauung eine solche oft schwierig ist. Speziell kommen im Pankreas eigentümliche Veränderungen vor, die man mit dem Namen der Fettgewebsnekrosen zu bezeichnen pflegt.

In einem Falle nun, den ich beobachten und untersuchen konnte, waren Nekroseherde im Pankreas und dabei eingreifende Veränderungen im Lebergewebe vorhanden, welche für die Beurteilung des Zusammenhangs von Leber- und Pankreaserkrankung von Wichtigkeit erschienen und das eigentümliche Bild, wie es sich in unserem Falle entwickelte, zu erklären geeignet sind.

Ich habe ihn bereits Juli 1904 (s. Münchener medizinische Wochenschrift 1904 Nr. 42: Berichte aus dem Physiologischen Verein Kiel) im Physiologischen Verein zu Kiel mitgeteilt und

dabei auch die Vermutung einer Fermentwirkung in der Leber bei Pankreasnekrosen ausgesprochen.

Ich erlaube mir in Kürze den klinischen Verlauf des Falles, dessen Krankengeschichte von Herrn Dr. Brodersen angefertigt wurde, in seinen wesentlichen Zügen wiederzugeben.

Es handelt sich um eine 40jährige Patientin, welche schon mehrmals wegen chronischem Gelenkrheumatismus und Mitralfehlers im städtischen Krankenhaus zu Kiel in Behandlung gewesen war.

Am 15. Dezember 1903 wurde diese Patientin in bewußtlosem Zustande eingeliefert mit rechtsseitiger Hemiplegie und motorischer Aphasie, kurz den Zeichen einer Embolie der linken Arteria fossae Sylvii. Im Laufe der nächsten Wochen gingen diese Erscheinungen alsdann unter geeigneter Behandlung bis zu einem gewissen Grade zurück.

Ende März 1904 trat dann plötzlich ohne besondere Veranlassung eine wesentliche Verschlechterung des Zustandes ein. Patientin bekam von einer Bronchitis ausgehend eine Infiltration in beiden Unterlappen. Die Herztätigkeit wurde dabei schwach, der Puls klein, sehr frequent und unregelmäßig. Die Temperatur stieg auf 39° und hielt sich in den nächsten Tagen auf dieser Höhe.

Am 8. April 1904 trat dann plötzlich deutlicher Ikterus an den Schleimhäuten der Konjunktiven und am ganzen Körper auf. Patientin wurde jetzt benommener und schließlich völlig apathisch. Dabei fiel eine Verlangsamung des Pulses auf: der Puls, der bisher stets 120—130 Schläge in der Minute betragen hatte, ging jetzt auf 90 Schläge herunter, trotzdem die Temperatur sich auf gleicher Höhe um 39° hielt.

Im Urin ließ sich durch die Gmelin'sche Probe Gallenfarbstoff nachweisen. Albumen war, wie auch schon früher, in Spuren vorhanden. Zucker- und Acetonproben fielen negativ aus. Im Sediment, das sich nur spärlich absetzte, fanden sich neben vielen Uraten keine morphologischen Bestandteile. Leucin- und Tyrosinkristalle waren weder im Sediment noch im verdunsteten Urin nachweisbar.

Der Stuhl war stark gallig gefärbt und enthielt Urobilin in reichlichen Mengen.

In diesen Tagen entwickelten sich dann an der Haut der rechten Seite des Abdomens und an der Innen- und Außenseite des rechten Oberschenkels flächenhafte, unregelmäßige Blutungen. Die Suggillationen am Abdomen entsprachen der Stelle, welche durch den dort gehaltenen, gelähmten rechten Arm gedrückt wurde und waren wohl als marantische Thrombosen aufzufassen.

Bemerkenswert und auffallend war uns, daß die Leber, welche vorher als prall und groß zu fühlen gewesen war, sich jetzt auffallend weich anfühlte und deutlich kleiner wurde.

Unter allmählich fortschreitender Herzschwäche trat dann am 9. April 1904 der Tod ein.

Der zuletzt entleerte Urin ergab, wie früher, positiven Ausfall der Gmelin'schen Probe, Spuren von Eiweiß, enthielt keinen Zucker und kein Aceton.

Eine Portion Urin wurde mit Plumbum subaceticum und aceticum ausgefällt, filtriert und das Filtrat durch Schwefelwasserstoff entbleit. Im Rückstand wurden auch jetzt Leucin- oder Tyrosinkristalle nicht gefunden.

Auf Grund unserer klinischen Beobachtungen lautete unsere Diagnose: Endocarditis chronica. Mitralinsuffizienz und Stenose Embolischer Erweichungsherd der linken inneren Kapsel und des linken Stirnlappens. Ikterus, hervorgerufen durch Leberdegenerationen. Hapatargie. Schrumpfnieren.

Um die Organe möglichst frisch und unverändert zur mikroskopischen Untersuchung zu bekommen, wurden 2 Stunden nach dem Tode die Leber mitsamt den größeren Gallengängen, oberem Teil des Duodenums und Pankreas im Zusammenhang herausgenommen.

Nach Eröffnung des Abdomens zeigte sich dabei das ganze Peritoneum spiegelnd-glatt und glänzend; im Douglas waren einige Kubikzentimeter klar-seröser Flüssigkeit. Die Umgebung des Pankreas und das Fettgewebe des großen Netzes und Mesenteriums waren völlig frei von Fettgewebsnekrosen.

Die Leber war ziemlich klein, überragte den rechten Rippenbogen nicht. Sie war außerordentlich schlaff und weich. Ihr Gewicht betrug 1224 g. An der Oberfläche war der Peritonealüberzug an dem unteren Rande leicht weißlich verdickt, im übrigen spiegelnd-glatt und ohne Besonderheiten. Auf dem Durchschnitt war das Lebergewebe gelblich und dunkelblaurot gescheckt. Es fielen sofort gelblich gefärbte, stellenweise leicht eingesunkene Bezirke auf, die von dem übrigen, mehr dunkelroten Gewebe sich deutlich abhoben. Dieses mehr dunkelrote Gewebe zeigte den Befund einer typischen Stauungsleber. Die Läppenzeichnung war im übrigen äußerst stark verwischt und nur undeutlich zu erkennen. Das ganze Lebergewebe war stark ikterisch gefärbt.

Die Gallenblase enthielt ziemlich reichlich dunkelgrüne, sehr zähflüssige Galle, die sich auf Druck leicht nach dem Darne entleerte. Die Schleimhaut der Gallenblase und größeren Gallenwege war ikterisch gefärbt, zeigte nirgends Narben oder Defekte. Vom Choledochus aus ließen sich der Ductus hepaticus und Pankreasausführungsgang leicht sondieren.

Das Pankreas war ziemlich lang, fühlte sich etwas derb an, zeigte aber makroskopisch auch auf einzelnen Durchschnitten keine besonders auffälligen Veränderungen mit der Ausnahme, daß an einzelnen Stellen die Läppenzeichnung etwas verwischt erschien. Fettgewebsnekrosen fehlten in der Umgebung gänzlich.

Von Abstrichen aus der Leber und Gallengängen, Pankreasgewebe und Ausführungsgängen und aus der Milz wurden Kulturen angelegt, jedoch erwiesen sich sämtliche Platten nach 24 Stunden als völlig steril.

Zur histologischen Untersuchung wurden Stückchen aus den verschiedenen Leberteilen, verschiedenen Pankreasteilen eingelegt. Um auch den Choledochus und Ductus Wirsungianus histologisch untersuchen zu können, wurde das Duodenum mit der Papilla Vateri mit dem unter der Schleimhaut verlaufenden Choledochus, Ductus Wirsungianus und

Pankreaskopf im Zusammenhang gelassen und in einzelne größere Stückchen geteilt. Sämtliche Präparate wurden in Formalin oder Sublimat fixiert, gewässert, in Alkohol von steigender Konzentration gehärtet und in Paraffin eingebettet.

Bevor ich jedoch auf die Beschreibung der histologischen Befunde eingehe, möchte ich zunächst den wesentlichen Befund der Sektion der übrigen Organe mitteilen, welche 24 Stunden nach dem Tode im pathologischen Institut zu Kiel stattfand.

Der wesentliche Befund lautete: Großer Erweichungsherd der linken Hemisphäre durch Embolie der linken Arteria fossae Sylvii. Hämorrhagische Infarkte im rechten und linken Oberlappen. Ekchymosen am Perikard. Trübes schlaffes Herz. Frische und alte Endokarditis der Mitralis und Aortenklappen. Ikterische Stauungsleber mit herdweiser, hochgradiger, fettiger Degeneration. Blasses derbes Pankreas. Kleine derbe Milz. Sehr trübe und derbe Nieren. Vereinzelt Blutungen im Ileum. Ikterus der Haut. Ausgedehnte Suggillationen der Haut am Abdomen und rechten Oberschenkel.

Bei der histologischen Untersuchung fand sich dann in den makroskopisch als dunkelrote Bezirke bezeichneten Partien der Leber die typischen Zeichen einer Stauungsleber. Die Leberzellen waren hier, besonders um das Zentrum der einzelnen Läppchen herum, hochgradig atrophisch, zu langen schmalen Balken ausgezogen, zwischen denen die zum Teil kavernös erweiterten Blutkapillaren sichtbar waren. Diese erweiterten Bluträume waren teils geplatzt, so daß das Blut in unregelmäßiger Ausdehnung das Lebergewebe durchsetzte und so die makroskopisch gekennzeichnete Färbung ergeben hatte. An der Peripherie waren die Leberzellen noch gut erhalten und zeigten normale Protoplasma- und Kernfärbung.

Neben diesen Befunden dann, die für Stauung infolge des bestehenden Herzfehlers sprachen, fanden sich in den makroskopisch als gelbliche Herde bezeichneten Leberabschnitten wesentlich andere Verhältnisse. Hier fielen sofort in sehr reichlicher Anzahl kleine umschriebene Herde auf, in denen das Lebergewebe völlig zugrunde gegangen war und eine sich schwach rötlich färbende, krümelige Masse bildete. Von Stauung war in diesen Gebieten nichts zu sehen. Die einzelnen Leberzellen waren zum Teil in ihren Konturen noch erhalten, jedoch fehlte ihnen der Kern, das Protoplasma war krümelig und schollig. Besonders im frischen Präparat traten diese Verhältnisse deutlich hervor: hier zeigten die Leberzellen sich durchsetzt von größeren und kleineren Fetttropfchen. Zum Teil waren die Leberzellen schon völlig zugrunde gegangen, die Umgrenzungen fehlten gänzlich und nichts ließ mehr eine Leberzelle erkennen. Bemerkenswert war, daß diese Lebergebiere sämtlich sehr stark von grünlich-gelblichem Pigment überladen waren, das als Gallenpigment angesprochen wurde. Diese Herde nun fanden sich besonders an der Peripherie der einzelnen Läppchen und nahmen nach dem Zentrum zu an Intensität ab, also ungefähr der entgegengesetzte Verlauf wie bei den gestauten Partien. Entzündliche Reaktion um diese Herde fehlte fast vollständig, nur an einer Stelle fanden sich reichlich Leukocyten um die beschriebenen Nekrosen herum. Die Herde erinnerten an Befunde, wie

sie speziell bei der Staphylokokkensepsis in der Leber gefunden werden, wo sich ja auch besonders an der Peripherie der Läppchen solche nekrotischen Herde finden, die makroskopisch als kleine eingesunkene Herde auffallen, im Gegensatz zur Streptokokkensepsis, wie z. B. beim Erysipel, wo eine fast gleichmäßige Trübung und Schädigung des ganzen Lebergewebes statthat.

Die Gallengänge zeigten sich im ganzen normal, ihre Epithelien waren gut erhalten. Nirgends waren entzündliche Reaktionen oder Wucherungen, wie sie speziell bei der akuten Leberatrophie gesehen werden, zu konstatieren.

Eine Färbung nach Gram und Weigert auf Bakterien fiel negativ aus. Nirgends ließen sich Bakterien nachweisen. Es entsprach dieser Befund ja auch den Resultaten unserer bakteriologischen Untersuchung, denn auf den angelegten Bouillonagarkulturen war nichts gewachsen.

Überraschend war sodann für uns das Ergebnis der histologischen Untersuchung des Pankreas, das makroskopisch so gut wie keine Anhaltspunkte für eine bestehende Erkrankung gezeigt hatte. Hier fanden sich zahlreiche, kleine umschriebene Nekroseherde. Die Pankreaszellen waren dabei in den Nekrosen zum Teil noch ihrer Form nach sichtbar, nur fehlte ihnen der Kern, das Protoplasma war krümelig, zum Teil waren sie bereits gänzlich zerfallen und bildeten eine schwach weißlich-bläuliche Masse. Die Herde erinnerten ganz an die beschriebenen Nekrosen in der Leber, nur mit dem Unterschiede, daß sich hier um alle Nekrosen herum reichlich Leukocytenimmigrationen und junges Bindegewebe zeigte. Die Nekrosen waren bald kleiner, bald konfluieren sie mit anderen, die in der Nähe lagen, zu größeren Herden. Sie fanden sich sowohl im Mittelstück wie im Pankreaskopf; im letzteren vielleicht etwas häufiger. Um einzelne Nekrosen war bereits junges, kernreiches Bindegewebe sichtbar, ein Befund, der in den Lebernekrosen stets fehlte. An einzelnen Gefäßen ließ sich wenig Verdickung der Intima feststellen. An den Pankreasausführungsgängen und am Choledochus fanden sich völlig normale Verhältnisse.

Soweit die histologische Untersuchung.

Zur Autolyse wurde frisch ein Stückchen Leber in Toluol im Brutschrank aufgestellt. Dabei zeigte sich, daß die Autolyse außerordentlich rasch verlief, indem die Trockensubstanz, welche vorher 17,7% Eiweiß betragen hatte, auf 4,4% reduziert wurde. 13,3% Eiweiß waren also in Lösung gegangen. Es sprach dieses dafür, daß in der Leber ein rasch wirkendes, eiweißlösendes Ferment tätig gewesen sein mußte.

Überblicken wir in folgendem nun nach diesen erhobenen Befunden den ganzen Krankheitsverlauf, so ist wohl mit Sicherheit anzunehmen, daß die zuletzt aufgetretene hepatische Intoxikation des ganzen Körpers (Hepatargie), veranlaßt durch die rasch verlaufende Lebererkrankung, es gewesen ist, welche die letzte Todesursache bildete. Eine andere Todesursache ließ sich bei der Sektion

nicht nachweisen: die kurz vor dem Tode aufgetretene Pneumonie war abgeklungen, auch im Gehirn wurden außer dem bereits lange Zeit bestehenden Erweichungsherd keine neuen Schädigungen lebenswichtiger Organe gefunden. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist daher wohl anzunehmen, daß die Lebererkrankung es also gewesen ist, welche im letzten Stadium den Tod herbeiführte und auch die Haupterkrankung bildete.

Wenn ich nun auf die Art der Lebererkrankung eingehe, so sind es im wesentlichen zwei, nebeneinanderhergehende Prozesse gewesen, die in der Leber tätig gewesen sind. Einmal die Stauung und zweitens die geschilderten Nekrosen. Den Gedanken, die Nekrosen als durch die Stauung entstanden aufzufassen, der ja zunächst naheliegt, möchte ich abweisen. Wenngleich bei der Stauungsleber es auch gelegentlich zu Nekrose des Lebergewebes kommt, so sind diese doch verhältnismäßig selten und kommen meistens nur in den schwersten Fällen von Herzfehlern zur Beobachtung. Gewöhnlich sind es nur atrophierende Prozesse, die in der Stauungsleber zustande kommen: die Leberzellen werden dabei gewöhnlich schmaler, lang ausgezogen infolge des auf ihnen von allen Seiten lastenden Druckes der erweiterten Blutkapillaren.

Ganz anders in den Nekroseherden in unserem Falle: hier waren die Leberzellen ihrer Form nach noch häufig erhalten geblieben, nur fehlte ihnen die normale Kern- und Protoplasmastruktur. Lang ausgezogene, schmale Leberzellen wurden hier nie beobachtet. Ferner sprach der Umstand, daß die Nekrosen besonders ihren Sitz in den peripheren Teilen der Läppchen hatten, unbedingt gegen Stauung. Die Endprodukte beider Prozesse sind freilich gleich; in beiden kann der Ausgang eine krümelige, zerfallende Masse bilden. Die Endprodukte der Prozesse sind daher weniger geeignet, zum Beweise herangezogen zu werden, sondern die Betrachtung der einzelnen Vorstufen der Zellen, ehe sie zur Nekrose werden, mußten das Entscheidende bilden. Gerade der Vergleich beider Prozesse, der uns dadurch ermöglicht wurde, daß wir sowohl aus den gestauten Partien der Leber, als auch aus den Nekroseherden Stückchen zur histologischen Untersuchung genommen hatten, zeigte uns auf das deutlichste den Unterschied, daß es sich um zwei vollkommen voneinander verschiedene Prozesse handelte.

Auch klinisch waren bereits deutliche Verschiedenheiten aufgetreten. Die Leber war bereits im Leben innerhalb weniger Tage kleiner geworden, ein Verhalten, das bei reinen Stauungslebern in dieser kurzen Zeit nicht beobachtet wird. Zwar kommt es auch

bei der Stauungsleber zur allmählichen Schrumpfung und Kleinerwerden der Leber, doch nimmt dieser Prozeß Jahre in Anspruch und geht langsam und allmählich vor sich.

Ich denke dabei an die indurierte Stauungsleber oder auch wohl Stauungscirrhose genannt.

Ferner konnte der bei unserer Patientin beobachtete tiefe Ikterus nicht allein als durch Stauung bedingt aufgefaßt werden, obgleich geringe Grade von Ikterus auch bei Stauungslebern beobachtet werden. Im allgemeinen ist jedoch diese Überschwemmung des Körpers mit Gallenfarbstoff etc. bei Stauungslebern nur gering, wohl nie kommt es dabei zur hepatischen Intoxikation, denn es ist durch die eintretende Hypertrophie der peripheren Leberzellen meistens noch genügend Lebergewebe funktionsfähig, um das Blut von den gallefähigen Substanzen zu befreien.

Da es in unserem Falle nun aber zu einer solchen schweren hepatischen Intoxikation des Körpers kam, mußten wir noch einen anderen Prozeß in der Leber annehmen. Dieser fand sich dann auch in den Nekroseherden; denn gerade in diesen waren Verhältnisse geschaffen worden, in welchen ein Übertritt von Galle in das Blut oder die Lymphbahn stattfinden konnte. Ich möchte daher den beobachteten Ikterus als einen Diffusionsikterus bezeichnen, besonders da auch die Gallenwege zum Darne hin stets offen gewesen waren und niemals acholische Stühle beobachtet wurden.

Die Tatsache, daß die bisher prall und geschwollen zu fühlen gewesene Leber plötzlich innerhalb weniger Tage deutlich kleiner wurde, gab uns zunächst klinisch Veranlassung, an eine akute gelbe Leberatrophie zu denken; jedoch machte uns auch im Leben bereits das Fehlen von Leucin- und Tyrosinkristallen Bedenken. Histologisch bestätigte dann sich der Verdacht durchaus nicht. Nirgends ließen sich Entzündungsvorgänge oder Wucherungen an den Gallengängen nachweisen, wie man sie bei der akuten gelben Leberatrophie zu finden gewohnt ist.

Am meisten glich die Leber noch den Befunden, wie man sie bei septischen Prozessen in der Leber sieht. Jedoch bei dem Fehlen von septischen Degenerationen in anderen Organen — besonders die Milz wurde klein und derb gefunden; die angelegten Kulturen waren steril geblieben — und da sich nirgends eine eiterige Entzündung um die Nekrosen herum fand, konnte auch diese Vermutung nicht aufrecht erhalten werden.

Die Nekrosen unter die bisher bekannte Einteilung der Leberdegenerationen unterzubringen, dürfte wohl schwer fallen. Sie waren

zu unregelmäßig verteilt, am häufigsten waren sie vielleicht noch in den peripheren Teilen der Läppchen.

Ich möchte die geschilderten Nekrosen auch nicht als vollendete Nekrosen bezeichnen. Wenngleich einzelne Partien bereits zu wirklichen Nekrosen geworden waren, so waren es im großen ganzen doch die Vorstufen der Nekrosen, welche vorhanden waren. Ich schließe mich daher Wiesel (1) an, der die geschilderten Verhältnisse als nekrobiotische Prozesse bezeichnet.

Die Frage nun nach der Ätiologie der geschilderten Lebernekrosen war uns zunächst völlig dunkel. Erst der überraschende Befund, den wir in dem Pankreas erhoben, brachte uns einige Aufklärung. Hier fanden sich ähnliche Nekroseherde wie in der Leber, trotzdem makroskopisch am Pankreas keine Veränderungen sichtbar gewesen waren. Die Nekrosen bildeten hier kleine umschriebene Herde, die ihrer Zahl nach am häufigsten im Pankreaskopf sich fanden. Bemerkenswert war, daß um sämtliche Herde eine kleinzellige Infiltration und junges Bindegewebe sich fand, ein Umstand, der unbedingt dafür sprach, daß die Nekrosen im Leben entstanden sein mußten und nicht durch postmortale Selbstverdauung zustande gekommen waren, wie sie ja so häufig schon nach wenigen Stunden im Pankreas eintritt, indem durch die Diffusion von Pankreasfermenten das umliegende Pankreasgewebe zerstört wird.

Da in den Lebernekrosen eine Reaktion des Körpers bis auf die eine Stelle, wo auch Leukocyten, jedoch kein junges Bindegewebe sich fanden, völlig fehlte, so waren wir zu dem Schlusse berechtigt, daß die Lebernekrosen erst ganz gegen Ende des Lebens entstanden sein mußten und jedenfalls jünger als die Pankreasnekrosen sein mußten.

Es lag nun nahe, bei diesen erhobenen Befunden an einen Zusammenhang zwischen den beiden Nekroseherden, den Herden im Pankreas und in der Leber zu denken. Die Tatsache, daß die Lebernekrosen, die frische nekrobiotische Prozesse darstellten, als jünger anzusehen waren, legten uns die Vermutung nahe, daß die Pankreasnekrose als die Ursache für die Lebererkrankung anzusehen war.

Da wir nun in der Leber durch die rasch verlaufene Autolyse starke fermentative Wirkungen konstatieren konnten, so lag der Gedanke nahe, daß die eiweißlösenden Fermente aus dem Pankreas stammten. Hier waren ja in den Nekroseherden Verhältnisse gegeben, welche einen Übertritt von Fermenten in die Blutbahn, spez. in die Pfortader, möglich machten. Mit dem Pfortaderblut als-

dann konnten solche Fermente in die Leber gelangen und hier dann ihre eiweißlösende Wirkung entfalten und die Nekroseherde hervorbringen. Unterstützend kam dabei noch die in der Leber bereits bestehende Stauung zu Hilfe, indem hier in der Leber das Blut nur langsam infolge der bestehenden Widerstände floß und so den Fermenten Gelegenheit gegeben wurde, das umliegende Gewebe anzugreifen.

Strikte Beweise für diese Vermutung konnten freilich nicht erbracht werden, und ich möchte auch lediglich nur die Vermutung, daß Lebernekrosen durch Pankreasnekrosen infolge Verschleppung von Fermenten hervorgebracht werden können, aussprechen. Weiteren Untersuchungen muß es vorbehalten bleiben, die Wirkungen solcher Fermente auf das Blut zu untersuchen. Bekannt ist, daß Fermente z. B. in den Urin übertreten und ausgeschieden werden können.

Inwiefern solche Fermente auf die Blutzellen selbst einwirken und ob sie ungelöst im Blute kreisen können, vermag ich nicht zu sagen. Blutuntersuchungen wurden in unserem Falle nicht gemacht.

Bestärkt wurden wir in dieser geschilderten Auffassung unseres Falles durch einen anderen Fall, der ungefähr in derselben Zeit uns zur Beobachtung kam. Es handelte sich um einen Fall von schwerer Aorteninsuffizienz bei Schwindsucht der Lungen, der auch mit starken embolischen Blutungen der Haut und Stauungszuständen speziell in der Leber einherging. In diesem Fall aber, der in seinem Verlauf ganz unserem ersten Falle ähnelte, trat kein Ikterus auf. Bei der Sektion fand sich dann auch in der Leber außer Stauung nichts Krankhaftes; das Pankreas war völlig, auch mikroskopisch intakt. Es bestärkte uns, wie gesagt, dieser Fall noch mehr in unserer Ansicht, daß in unserem Falle ein neues Moment, welches in dem zweiten Falle fehlte, hinzugekommen sein mußte, und die Lebererkrankung und damit den Ikterus hervorgebracht hatte. Dieses neue hinzugekommene Moment glaubten wir in den Pankreasnekrosen zu sehen.

Die Möglichkeit, daß bei akuten Leberdegenerationen Pankreasfermente wirksam sein können, ist bereits von Quincke (2) für die Entstehung der akuten gelben Leberatrophie ausgesprochen worden, allerdings nur für solche Fälle, in denen es durch einen Verschuß der gemeinsamen Ausführungsgänge der Leber und des Pankreas zu Rückstauung von Pankreassaft in die Leber gekommen ist.

Die Ätiologie der Fettgewebsnekrosen des Pankreas und seiner Umgebung ist im vollem Umfange noch nicht aufgeklärt, obgleich seit der ersten Arbeit Balsers (3), dessen Verdienst es ist, zum ersten Male auf diese Erkrankung aufmerksam gemacht zu haben, zahlreiche Veröffentlichungen erschienen und durch experimentelle und chemische Untersuchungen wichtige Momente für die Beurteilung gefunden sind. Immerhin sind es noch zwei, wesentlich voneinander abweichende Meinungen, welche über die Ätiologie der Fettgewebsnekrosen bestehen. Die einen Autoren suchen im Pankreas selbst die Entstehungsursache, während die anderen Autoren die Fettgewebsnekrosen als Krankheit sui generis auffassen und die dabei beobachteten Veränderungen des Pankreas als sekundäre Folgeerscheinungen der Fettgewebsnekrosen betrachten. Zu der ersten Meinung bekennen sich Fitz, Hildebrandt, Flexner und andere, während Balsers, Ponfick, Fränkel etc. zu der zweiten erwähnten Meinung neigen.

Es kann nicht meine Aufgabe sein, der Ätiologie der Fettgewebsnekrosen nachzuforschen, sondern sich mit den Folgezuständen und Wirkungen derselben auf andere Organe speziell der Leber zu beschäftigen.

Von den sehr zahlreichen Arbeiten über Fettgewebsnekrosen des Pankreas und seiner Umgebung sind es verhältnismäßig nur wenige, welche über eingehendere Untersuchungen anderer Organe berichten. Speziell Angaben über das Verhalten der Leber sind ziemlich spärlich und beschränken sich im wesentlichen nur auf Schilderung makroskopischer Befunde. Und doch ist es gerade die Leber, welche durch das Pfortaderblut in so innigem Zusammenhange mit dem Pankreas steht, so daß man annehmen muß, daß zunächst die Leber von den Folgezuständen der Fettgewebsnekrosen getroffen werden kann, indem gelegentlich aus den Zerfallsherden schädliche Substanzen mit dem Pfortaderblut in die Leber gelangen und hier dann Schädigungen hervorrufen können. Häufig wurde in den einschlägigen Arbeiten schon im Leben Ikterus bei Pankreasnekrosen beobachtet, der seine Erklärung teils in einer bestehenden Cholelithiasis, teils in Nekrosen und Degenerationen des Leberparenchyms fand. Auf die Fälle Pankreasnekrosen mit Cholelithiasis will ich nicht eingehen. Für diese Arbeit interessieren hauptsächlich die Fälle von Pankreasnekrosen, bei denen Leberdegenerationen oder Nekrosen im Lebergewebe gefunden wurden.

Truhart (4) gibt in seinem umfassenden Werke „Über multiple

abdominale Fettgewebsnekrose“ bei der Besprechung der Erkrankung der Nachbarorgane an, daß im ganzen 47 Fälle beschrieben sind, in welchem Ikterus und Lebererkrankung beobachtet wurde. In 12 von diesen Fällen fand sich teils in bestehender Cholelithiasis, wobei Steine den Choledochus obturiert hatten, teils in eiteriger Cholecystitis und teils in obturierenden Tumoren eine Erklärung für den Ikterus. Von den übrigbleibenden 35 Fällen sagt alsdann Truhart (4) folgendes: „Auch die Richtigkeit dieser aprioristischen Voraussetzung in all den gekennzeichneten 12 Ausnahmefällen zugegeben, so bliebe dennoch immerhin die Entstehungsursache des Ikterus in den übrigen 35 noch restierenden Fällen gänzlich unaufgeklärt. Für letztere 35 Fälle sind wir bei dem Mangel an anderweitigen pathologisch-anatomischen Untersuchungen darauf angewiesen, den Einfluß gestörter Innervation in Anspruch zu nehmen.“

Bemerkenswert ist, daß in diesen 35 Fällen sehr häufig der Befund einer Fettleber oder Trübung des Leberparenchyms angegeben wird, ohne daß freilich eine genauere mikroskopische Untersuchung mitgeteilt wird. Fettleber oder Trübungen des Lebergewebes machen jedoch im allgemeinen keinen ausgesprochenen Ikterus. Ich glaube daher, daß unter diesen Fällen wohl mancher ist, bei welchem eine genaue histologische Untersuchung auch noch andere Befunde der Leber ergeben hätte, die den Ikterus erklärten.

In neuerer Zeit sind nun von Marx (5) 2 Fälle von Leberdegenerationen bei Pankreas- und Fettgewebsnekrosen veröffentlicht worden, bei denen genauere mikroskopische Untersuchungen der Leber mitgeteilt sind. Marx (5) fand in seinen beiden Fällen eine hochgradige parenchymatöse Hepatitis, wobei einzelne Leberzellen verschiedene Stadien von Fettinfiltration und Degeneration zeigten, feinkörnig getrübt und aufgequollen waren. Die Kerne der Leberzellen waren dabei schlecht oder gar nicht gefärbt, so daß die Leberzellen häufig das Bild einer krümeligen Masse ohne deutlich abgesetzte Grenzen zeigten und die Architektur des Lebergewebes oft gänzlich verloren gegangen war. Diese Veränderungen traten herdweise auf und charakterisierten sich makroskopisch als eingesunkene, umschriebene Herde. Marx (5) kommt in der Besprechung seiner Befunde zu der Annahme, daß ein Zusammenhang zwischen den Pankreasnekrosen und den Lebernekrosen besteht. Er glaubt, daß aus den Pankreasherden irgendwelche schädliche Stoffe in die Pfortader und mit dieser vermöge ihrer langsamen

Strömung in die Leber gelangt sind und hier alsdann die Nekrosen hervorgerufen haben. Was die Art der schädlichen Substanzen anbetrifft, so ist Marx (5) der Meinung, daß es sich um Stoffwechselprodukte des erkrankten Pankreas oder um Toxine handeln könne.

Ferner beschreibt Rautenberg (6) in seiner Arbeit „Zur Klinik und Pathologie der Pancreatitis haemorrhagica“ einen Fall (Fall III) von Pancreatitis haemorrhagica, in welchem er Thrombose von Pfortaderästen fand, ohne jedoch eine nähere Beschreibung der Leberveränderungen zu geben. Auch Rautenberg (6) scheint als Ursache der Pfortaderthrombosen einen Zusammenhang mit den bestehenden Pankreasnekrosen anzunehmen. Genauere Angaben fehlen jedoch leider.

Müller (7) konnte bei Pankreasnekrosen in den Gefäßen der Leber Fettzellen nachweisen, die er als mit dem Pfortaderblute aus den Pankreasnekrosen in die Leber gelangt auffaßt.

In letzter Zeit, nachdem ich über meinen Fall und die ausgeführten Ansichten im physiologischen Verein zu Kiel bereits berichtet hatte, ist von Wiesel (1) über 4 Fälle von Leberveränderungen bei Pankreasnekrosen, welche mit meinem Falle große Ähnlichkeit haben, berichtet worden. In seinem ersten Falle schildert Wiesel (1) den Befund von Fettzellen in den Gefäßen der Leber, daneben dann auch Zellkomplexe in den Lebergefäßen, die er als Pankreaszellen auffaßt, trotzdem ihm der Nachweis von Zymoidinkörperchen trotz sorgfältigster Untersuchung nicht gelungen ist. Der Abbildung nach, die Wiesel (1) von den Zellkomplexen gibt, muß auch ich die große Ähnlichkeit der Zellen mit Pankreaszellen anerkennen. In den übrigen drei Fällen erhob Wiesel (1) alsdann ungefähr dieselben Befunde, wenngleich auch die Zellembolien in der Leber spärlicher waren. Der zweite Fall jedoch ist mir von besonderem Interesse gewesen. In diesem Falle fand Wiesel (1) nämlich eine außerordentlich hochgradige Verfettung des Lebergewebes, die herdweise auftrat und stellenweise zu Nekrosen des Parenchyms geführt hatte. Diese Nekrosen hatten dabei hauptsächlich ihren Sitz im Zentrum der Läppchen, während die Peripherie meistens frei blieb. Wiesel (1) bezeichnet den Prozeß als beginnende Nekrose und spricht die Vermutung aus, daß es vielleicht Pankreasfermente sein könnten, welche auf dem Wege der Blutbahn von den Pankreasnekrosen her in die Leber gelangt sein könnten und hier die geschilderten Nekrosen gesetzt hätten.

Ich möchte noch kurz einen Fall von Leberdegenerationen, von Soetbeer (8) mitgeteilt, erwähnen, in dem es zu hochgradigem Ikterus gekommen ist. Soetbeer (8) bemerkt, daß es ihm und seinen Mitarbeitern trotz eingehenden Untersuchungen nicht gelungen ist, einen Grund für den Ikterus zu finden. Klinisch wurde in diesem Falle mehrfach Zucker im Urin nachgewiesen. Diese Tatsache gibt der Vermutung Raum, daß es sich auch in diesem Falle um Pankreaserkrankung gehandelt haben könnte, da ja häufig ein Zusammenhang zwischen Zuckerausscheidung und Pankreaserkrankung besteht, und daß vom Pankreas aus dann durch Verschleppung von eiweißlösenden Fermenten in die Leber die Leberdegenerationen hervorgebracht wären, die den Ikterus verursachen. Leider fehlen nähere Angaben speziell über histologische Untersuchungen des Pankreas.

Diese Fälle sowie der von mir untersuchte zeigen, daß bei dem Vorhandensein einer Leberdegeneration eine genaue Untersuchung des Pankreas von Wichtigkeit ist. Wir können dann erwarten, daß noch häufiger sich Nekroseherde in diesem Organ als Ursache des akuten Zerfalls des Leberparenchyms mit seinen schweren Folgen herausstellen werden.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Chef, Herrn Professor Hoppe-Seyler, der mir die Anregung und Initiative zu dieser Arbeit gab, für seine Unterstützung meinen verbindlichsten Dank zu sagen.

Literatur.

1. Wiesel, Mitteilung aus den Grenzgebieten der Medizin u. Chirurgie 1905 Bd. 14 S. 487.
2. Quincke u. Hoppe-Seyler, Krankheiten der Leber. Nothnagel's Handbuch der spec. Pathologie und Therapie. Bd. XVIII S. 307, Wien 1899.
3. Balser, Virchow's Archiv Bd. 90 S. 520.
4. Truhart, Pankreopathologie I. Teil Wiesbaden 1902.
5. Marx, Virchow's Archiv Bd. 165 1901 S. 290.
6. Rautenberg, Mitteil. aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie Bd. 14 1904 S. 95.
7. Müller, Inaug.-Dissertation Würzburg 1898.
8. Soetbeer, Archiv f. experimentelle Pathologie und Therapie Bd. 50 1903 S. 294.

II.

Aus dem Stadtkrankenhaus Friedrichstadt zu Dresden
(Abteilung von Prof. Dr. Ad. Schmidt).

Über einen Fall von Polymyositis bei akuter Polyarthrit.

Von

Dr. Hermine Edenuizen,

Volontärärztin.

Als einem viel umstrittenen Krankheitsbilde begegnen wir in der Literatur noch dem der akuten Polymyositis.

Sie wird bald als selbständige Erkrankung des Muskelsystems mit noch dunkler Ätiologie hingestellt — siehe Hepp¹⁾, Wagner²⁾, Prinzing³⁾, Senator⁴⁾, Strümpell⁵⁾, Baer⁶⁾, Lewy⁷⁾, Kreiß⁸⁾ —, bald wird sie in engeren Zusammenhang gebracht mit Erkrankungen der Haut und dann als Dermatomyositis beschrieben — siehe Unverricht⁹⁾, Löwenfeld¹⁰⁾ —, bald wieder nur als eigenartiger

1) Hepp, Über Pseudotrichinose, eine besondere Form von akuter, parenchymatöser Polymyositis. Berl. klin. Wochenschr. 1887 p. 297 u. 322. — Über einen Fall von akuter parenchymatöser Myositis, welche Geschwülste bildete und Fluktuation vortäuschte. Berl. klin. Wochenschr. 1887 p. 389.

2) Wagner, Fall von akuter Polymyositis. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1887 Bd. 40 p. 241.

3) Prinzing, Ein Fall von Polymyositis acuta haemorrhagica. Münch. med. Woch. 1890 Nr. 48 p. 846.

4) Senator, Über akute Polymyositis und Neuromyositis. Deutsch. med. Woch. 1893 Nr. 39.

5) Strümpell, Spezielle Pathologie und Therapie Bd. II.

6) Baer, Über akute Polymyositis. Münch. med. Wochenschr. 1904 Nr. 4.

7) Lewy, Zur Lehre von der primären, akuten Polymyositis. Berl. klin. Woch. 1893 Nr. 18, 19 u. 20.

8) Kreiß, Ein Fall von primärer Myositis der Wadenmuskeln. Berlin. klin. Woch. 1886 Nr. 5.

9) Unverricht, Polymyositis acuta progressiva. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XII p. 533 u. ff. — Dermatomyositis acuta. Deutsche med. Woch. 1891 Nr. 2 p. 41.

10) Löwenfeld, Über einen Fall von Polymyositis acuta. Münch. med. Woch. 1890 Nr. 31 u. 32.

Symptomenkomplex einer septischen Erkrankung aufgefaßt — siehe A. Fränkel¹⁾ und Buß²⁾ —, und in letzter Zeit schließlich werden mehr und mehr Stimmen laut, die die Polymyositis als Teilerscheinung der Polyarthrit angesehen haben wollen. Das tun vor allem v. Leube³⁾, Laqueur⁴⁾, Herz⁵⁾ und Risse⁶⁾.

Die Vertreter der erstgenannten Anschauung, daß uns in der Polymyositis eine ätiologisch und klinisch selbständige Krankheit entgegentrete, stellen konsequenterweise auch eine begrenzte Zahl von Erscheinungsformen dieser Erkrankung auf. So sagt Hepp: „Schmerzhafte Geschwulst oder doch auffallend steife, halb-feste oder sogar bretharte Konsistenz der Muskulatur, die spontan oder bei Druck und besonders bei Bewegung außerordentlich schmerzhaft ist; Crampi und zunehmende Kontrakturstellung derselben; zugleich Abnahme der Muskelkraft, Erlöschen der Sehnenreflexe und Verminderung oder vollständige Aufhebung der elektrischen Erregbarkeit, endlich Ödeme von oft bedeutender Härte und selbst leichte Rötung der bedeckenden Haut bilden den charakteristischen Symptomenkomplex einer ausgebildeten, akuten Myositis parenchymatosa.“ — Verschiedenheiten der Einzelfälle, spez. in bezug auf das funktionelle Verhalten der Muskeln will er nur durch die verschiedene Heftigkeit erklären, womit der Entzündungserreger auf die kontraktile Fibrille einwirkt, ev. durch den Grad der Entartung, die diese dadurch erleidet, und durch Grad und Ausdehnung der Einwirkung des Entzündungserregers auf das Sarkolemm und das Bindegewebe in und zwischen den Muskeln.

Hepp zunächst steht Baer, der als akute Polymyositis das klinische Bild einer akuten, fieberhaften Erkrankung mit schmerzhafter Schwellung der Muskulatur ohne Hauterscheinungen bezeichnet. Entgegen den, wie erwähnt, neuerdings mehrfach aus-

1) A. Fränkel, Über eigenartig verlaufene septikopyämische Erkrankungen nebst Bemerkungen über akute Dermatomyositis. Deutsche med. Woch. 1892 Nr. 9.

2) Buß, Ein Fall von akuter Dermatomyositis. Deutsche med. Woch. 1894 Nr. 41 p. 788.

3) v. Leube, Beitrag zur Pathologie des Muskelrheumatismus. Deutsche med. Woch. 1894 p. I.

4) Laqueur, Über akute, intermittierende Monomyositis interstitialis. Deutsche med. Woch. 1896 Nr. 28.

5) Herz, Über gutartige Fälle von Dermatomyositis acuta. Deutsche med. Woch. 1894 Nr. 41.

6) Risse, Polymyositis acuta und akuter Gelenkrheumatismus. Deutsche med. Woch. 1897 Nr. 15.

gesprochenen Vermutungen eines Zusammenhanges der Muskelerkrankung mit der akuten Polyarthritits betont Baer ausdrücklich eine Abtrennung nach der Seite des Gelenkrheumatismus hin, die sich einmal in der großen Verbreitung der Muskelerkrankung bei Fehlen oder doch sehr starkem Zurücktreteten von Gelenkerscheinungen zeige, und sodann darin, daß das dabei auftretende remitierende Fieber von Salicylpräparaten und anderen Antifebrilien nicht deutlich beeinflußt werde. — Strümpell nimmt in seinem Lehrbuch bei Besprechung der akuten Polymyositis nicht direkt Stellung für oder gegen einen Zusammenhang mit der Polyarthritits. pflichtet aber im ganzen Hepp's Definition bei und macht nur aufmerksam darauf, daß er außer den verschiedenartigsten Exanthenen auch Angina, Stomatitis, starke Neigung zum Schwitzen und fast regelmäßig Milzschwellung beobachtet habe.

Im Hinblick auf verschiedene postpuerperalen Fälle von Polymyositis, wie sie z. B. Winckel und Wätzold beschrieben haben, spricht er sodann die Ansicht aus, daß man wohl einen Unterschied machen müsse zwischen „primärer“ und „sekundärer“ Polymyositis, wobei er als sekundär alle postpuerperalen und sonst offenbar septisch bedingten Fälle verstanden haben will.

Die anderen Anhänger dieser Richtung, Wagner, Prinzing, Lewy und Kreiß, stimmen den oben besprochenen Anschauungen zur Hauptsache bei. Noch einmal kurz zusammengefaßt, stellt also diese Gruppe von Autoren die Polymyositis als eine ätiologisch und klinisch selbständige Erkrankung hin, die sich ausschließlich und in großem Umfange auf die Muskulatur erstreckt und nur dann und wann Exantheme als Sekundärscheinungen aufweist.

In seiner ersten Veröffentlichung „Polymyositis acuta progressiva“ schließt sich auch Unverricht dieser Anschauung noch an. Er bezeichnet die Erkrankung dort wörtlich als „eine akute, fast den gesamten willkürlichen Muskelapparat in schnellem Tempo befallende Entzündung, die mit Schmerzhaftigkeit, Schwellung, Eiterung und Extravasation einhergehend, in unaufhaltsamem Laufe nach wenigen Wochen zum Tode des erkrankten Individuums führt“. — In der 4 Jahre später veröffentlichten Arbeit „Dermatomyositis acuta“ indes kommt er zu dem Ausspruche, daß es ihm nach dem zuletzt beobachteten Krankheitsbilde den Eindruck mache, als spielten die Erscheinungen von seiten der Haut eine so wichtige Rolle in dem Krankheitsbilde, daß die Bezeichnung „Polymyositis“ vielleicht nicht ganz sachgemäß sei, und man dem Wesen der Krankheit näher komme, wenn man sie als „Dermatomyositis“ be-

zeichne und damit den bei der Polymyositis auftretenden Erkrankungen der Haut dieselbe Bedeutung beilege wie der Erkrankung der Muskeln.

Damit wird Unverricht zu einem Vertreter der zweiten Gruppe von Autoren, die — im Gegensatz zu der ersten — der Polymyositis zugunsten der dabei beobachteten Hauterscheinungen die ätiologische und klinische Selbständigkeit abstreiten. Entsprechend steht in den von diesen Autoren berichteten Fällen die Intensität und Ausdehnung der Muskelerkrankung auch erheblich hinter der der erstgenannten zurück. —

Unabhängig von Unverricht hatte schon im Jahre 1890 Löwenfeld eine ähnliche Anschauung geäußert bei Veröffentlichung seiner Arbeit: „Über einen Fall von Polymyositis acuta“. Löwenfeld geht in dieser Schrift noch weiter als Unverricht. Er kommt auf Grund seiner Beobachtungen — starke Pigmentation ausgedehnter Hautpartien und auffallende Derbheit und Starre des infiltrierten Gewebes — zu der Annahme, daß nicht nur Beziehungen der Muskelerkrankung zu Hauterkrankungen im allgemeinen beständen, sondern zu einer ganz bestimmten Art derselben, der Sklerodermie nämlich.

Als geeignet, ein sehr interessantes Streiflicht auf die viel diskutierte Frage nach der Stellung der Hauterscheinungen im Bilde der Polymyositis zu werfen, mag bei dieser Gelegenheit der III. Fall von Lewy erwähnt werden. Er betrifft einen pater familias, der zu einer Zeit, wo Frau und Tochter an zweifellos ziemlich schwerer Polymyositis erkrankten, von einem großen Purpuraexanthem an den Beinen befallen wird, aber sonst gesund bleibt, speziell keinerlei Muskelerkrankung aufweist. Da die in den gleichen unhygienischen Verhältnissen lebende Familie fast gleichzeitig erkrankte, das Krankheitsbild bei Mutter und Tochter ohne Frage identisch, und das bei beiden auftretende Exanthem wieder dem des Vaters gleichartig war, meint Lewy, müsse es sich bei dem Vater doch wohl mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit um dieselbe Grundkrankheit gehandelt haben, wie sie bei Frau und Tochter vorlag. Und er spricht dann von einem Abortivfall der Polymyositis. Dieser Abortivfall aber würde — das ist das Bemerkenswerte — eine Erkrankung vorstellen mit ausschließlich Hauterscheinungen, ohne Beteiligung der Muskulatur; ein absolutes Paradoxon, wenn die Lehre von der Selbständigkeit der Polymyositis als Muskelerkrankung zu Recht bestehen soll, und nur unbefriedigend zu begründen bei Festhalten an dem Bilde der

sogenannten Dermatomyositis mit gleichwertiger Beteiligung von Muskeln und Haut.

Am besten erklären ließe sich dieser Fall noch auf Grund der Anschauungen der jetzt zu besprechenden III. Gruppe von Autoren, die, unter Vorantritt von A. Fränkel, die Polymyositis nur als Teilerscheinung der in ihren Wirkungen so außerordentlich vielgestaltigen, septischen Erkrankung des Organismus zu deuten versuchen. — Bei der Septikopyämie dürfte es allerdings nicht wundernehmen, wenn einmal Hautsymptome überwögen und ein andermal Symptome anderer Organe. — Fränkel weist in seiner Arbeit: „Über eigenartig verlaufene septikopyämische Erkrankungen nebst Bemerkungen über akute Dermatomyositis“ nachdrücklich darauf hin, daß all die vielfachen Begleiterscheinungen der Polymyositis — Exanthem, Angina, Stomatitis, Fieber, Milzschwellung etc. — lange schon bekannt seien als teils regelmäßige, teils häufige Symptome einer allgemeinen, septikopyämischen Infektion des Körpers. Auf Grund eigener Beobachtungen sowohl, wie an der Hand einiger von anderen Autoren (z. B. Winckel, Waetzold) beschriebenen Fälle spricht er ferner die Meinung aus, daß der ganzen als Polymyositis oder Dermatomyositis bezeichneten Erkrankung wohl höchstwahrscheinlich eine Streptokokkeninvasion zugrunde liege, die sicher öfter hätte nachgewiesen werden können, wenn regelmäßig nach Streptokokken gesucht worden wäre.

Hierbei muß bemerkt werden, daß sowohl die von Fränkel selbst beobachteten, wie auch die von ihm zitierten Fälle ein wesentlich anderes Bild zeigen als die der bisher erwähnten Autoren. Sie unterscheiden sich einmal dadurch, daß sie alle eine offensichtliche Eingangspforte für Infektionserreger aufweisen — 2 mal ging eine eiterige Mittelohrentzündung voraus, 1 mal eine eiterige Strumitis, 1 mal ein Zungenbiß und 3 mal ein Partus —, ferner durch deutlicher ausgesprochene septische Allgemeinerscheinungen, und zur Hauptsache endlich durch ein anderes mikroskopisches Bild der erkrankten Muskeln. In diesen wurden nämlich, im Gegensatz zu den sonstigen Befunden, die sich selbst bei schwersten klinischen Erscheinungen auf eine Myositis parenchymatosa mit Folgeerscheinungen beschränkten, multiple Abscesse festgestellt, die Fränkel dann auf die stellenweise gefundenen Streptokokken zurückführt.

Buß wieder, der sich der Fränkel'schen Anschauung anschließt, tut das auf Grund von Darmblutungen, die er bei seinem Fall beobachtete, und im Hinblick auf eine vorausgegangene Angina,

in der er die Infektionspforte sieht, — Absceßbildung konnte er nicht beobachten.

Außer Buß hat Fränkel nicht viele absolute Anhänger gefunden; dagegen bewegen sich eine Anzahl von Autoren, die wir als 4. Gruppe zusammenfassen wollen, in ähnlichen, aber enger gezogenen Bahnen — das sind vor allem v. Leube, Laqueur, Herz und Risse — diese vertreten die Ansicht, daß die Polymyositis keine selbständige Erkrankung sei, erkennen sie ferner auch als auf infektiöser Basis beruhend an, wollen sie aber abhängig machen von dem enger gefaßten Bilde der Polyarthrit. v. Leube spricht sich dazu wörtlich wie folgt aus: „Welcher Natur der supponierte Infektionsstoff ist, läßt sich vorderhand nicht sagen; daß er dem Virus des Gelenkrheumatismus nahe verwandt sein muß, scheint mir sicher zu sein; möglich, ja sogar sehr wahrscheinlich ist es, daß der Infektionsstoff des Muskelrheumatismus nur das abgeschwächte Virus des Gelenkrheumatismus darstellt.“

Entsprechend äußert sich Risse bei Besprechung seines Krankenfalles, daß er wohl nicht fehl gehe, wenn er geneigt sei, wenigstens einige der als Polymyositis oder Dermatomyositis beschriebenen Fälle ebenfalls auf Infektion durch den angenommenen Erreger des Gelenkrheumatismus zurückzuführen.

Laqueur und — mit geringen Einschränkungen — auch Herz sprechen sich in gleichem Sinne aus. Herz speziell äußert: „Beide Krankheiten, Polymyositis und Polyarthrit, sind möglicherweise nur verschiedene Lokalisationen desselben Virus.“ — In den von diesen 4 Autoren angeführten Krankengeschichten finden wir das Bemerkenswerte, daß in ihrem Verlaufe Muskel- und Gelenkerkrankungen entweder gleichzeitig auftreten oder sich, wie einander abwechselnd, unmittelbar folgen, und daß in Gestalt von Herzaaffektionen, Hautveränderungen, starker Schweißsekretion etc. Nebenerscheinungen auftreten, wie sie namentlich der Polyarthrit acuta eigen sind.

Angesichts dieser 4 sich teilweise so schroff entgegenstehenden Anschauungen und im Hinblick auf die geringe Zahl der bis jetzt veröffentlichten Krankheitsfälle, die zur Beurteilung der Frage herangezogen werden könnten, schien es uns nicht überflüssig, einen weiteren Fall bekannt zu machen, der von Anfang bis zu Ende im Krankenhaus beobachtet wurde und ziemlich klare Verhältnisse zeigt. —

Ich schicke die Krankengeschichte voran.

2*

Lina W., Hausmädchen, 21 Jahre alt, gibt an, daß Eltern und Geschwister gesund sind und sie selbst auch, abgesehen von Kinderkrankheiten, bis vor 2 Jahren stets gesund gewesen sei. Vor 2 Jahren will sie 6 Wochen lang „Rheumatismus“ an beiden Fußgelenken gehabt haben, wobei sie aber, wenn auch mit starken Schmerzen, noch ihrer Arbeit habe nachgehen können. 2 Tage vor der Aufnahme sollen ohne sonstige vorangegangene Beschwerden (speziell ohne Angina) starke Schmerzen im rechten Fuß- und Kniegelenk aufgetreten sein; bald auch Schmerzen im rechten Schultergelenk und im Rücken. Am 2. Dezember 1904 Aufnahme ins Krankenhaus. Der am folgenden Tage erhobene Status besagt:

Mittelgroßes, grazil gebautes Mädchen in ziemlich gutem Ernährungszustande. Keine Drüsenschwellungen, kein Exanthem. Leichtes Ödem des rechten Unterschenkels und mäßige Schwellung des rechten Fußgelenkes. Starke Schmerzhaftigkeit im rechten Fuß- und Kniegelenk bei aktiven und passiven Bewegungen. Am Kniegelenk sonst objektiv nichts Besonderes wahrzunehmen. Bei Bewegung Schmerzhaftigkeit auch am rechten Schultergelenk, an dem aber weder Rötung noch Schwellung zu bemerken ist. Bei stärkerer Flexion des Beines auch im rechten Hüftgelenk Schmerzen, dort gleichfalls keine sichtbaren Veränderungen. Wirbelsäule frei. Die Respirationsorgane zeigen keine pathologischen Veränderungen.

Untersuchung des Herzens ergibt Verbreiterung der Dämpfung nach rechts bis annähernd Mitte des Sternums und nach links bis nahezu Mammillarlinie. Auskultatorisch an der Herzspitze lautes systolisches Geräusch, das auch an der Herzbasis und über der Arteria pulmonalis noch deutlich hörbar ist. Deutliche Verstärkung des II. Pulmonaltones.

Puls leicht unterdrückbar, 90 in der Minute. Temperatur 37,6°. Digestionstraktus ohne Besonderheiten; keine deutliche Milzschwellung.

Urin frei von Albumen und sonstigen pathologischen Veränderungen. Nervensystem intakt.

Es besteht Gravidität im 7. Monat.

4. Dezember. Klagen über Schmerzen in der linken Glutäalmuskulatur. Man fühlt dort ziemlich in der Mitte des oberen Drittels eine tiefliegende, harte, rundliche, fast walnußgroße Geschwulst, die bei Druck sehr schmerzhaft ist. Haut über der Geschwulst intakt. Temperatur 38,1°. Therapie: Natr. salicyl. per os.

5. Dezember. Temperatur 38,5°. Schmerzhaftigkeit und Schwellung in der Glutäalmuskulatur unverändert. Rechtes Knie- und Fußgelenk fast frei von Schmerzen bei Bewegung, auch keine Schwellung und kein Ödem mehr nachzuweisen. Dagegen klagt die Kranke über Schmerzen in der rechten Schulter bei Bewegung des Oberarms. Objektiv ist dort nichts festzustellen.

8. Dezember. Tumor in der Glutäalmuskulatur fast apfelgroß, sehr schmerzhaft bei Druck. Schmerzen in der Schulter unverändert. Temperatur 38,9°.

13. Dezember. Punktion des Glutäaltumors mit langer Nadel. Es wird nur etwas Blut angesogen mit vereinzelt kleinen Fetzen, die mikroskopisch aus Fibringerinnsel und einigen Leukozyten bestehen. (Auf Mikroorganismen wurde leider nicht untersucht!)

16. Dezember. Zahl der Leukocyten im Blut 13000.

Tumor in der Glutäalmuskulatur hat die Größe einer kleinen Faust erreicht, scheint aber weniger schmerzhaft zu sein. Dagegen wird über stärkere Schmerzen in der rechten Schulter geklagt. Bei Untersuchung des Schultergelenks fühlt man an der Außenwand der Achselhöhle eine rundliche, harte, nicht ganz walnußgroße Resistenz, die scheinbar vom *M. teres major* und *M. latissimus dorsi* ausgeht. Außerordentlich starke Schmerzhaftigkeit bei Berührung.

Gelenke alle frei. Temperatur 37,9°.

Seit 11. Dezember wird jeden 3. Tag eine intravenöse Injektion von *Natr. salicyl.* (nach Mendel) gemacht. Dabei stieg die Temperatur nicht wieder über 38°.

18. Dezember. Nachmittags Spontangeburt eines nicht ganz 7 Monate alten Fötus, der nach einigen Atemzügen abstirbt. Intra partum Temperatur 40°.

Die Kranke wurde dann auf die gynäkologische Station verlegt, von wo sie am

22. Dezember in ziemlich unverändertem Zustand wieder zurückverlegt wird. Temperatur 38,3°.

Therapie seit dem 18. Dezember *Natr. salicyl. per os* täglich 3,0.

23. Dezember. Von heute an täglich Heißluftbehandlung der erkrankten Muskeln nach Bier. Temperatur 38,1°.

2. Januar 1905. Heute Abend Temperatur 38,7°. Bis dahin schwankend zwischen 37,4 und 38,3°.

Zum Zweck einer Blutaussaat Blutentnahme aus der *Vena mediana* des linken Arms.

4. Januar. Schwellung und Schmerzhaftigkeit in der Glutäalmuskulatur bei Heißluftbehandlung bedeutend zurückgegangen. Schwellung im *M. teres major* unverändert. Es wird mit Lokalanästhesie ein Stückchen dieses Muskels zur mikroskopischen Untersuchung exzidiert.

7. Januar. Laut Bericht aus dem bakteriologischen Institut des Krankenhauses sind bei der Blutaussaat auf allen 6 Platten keine Streptokokken gewachsen; auf einer Platte wurde eine vereinzelt Staphylokokkenkolonie gefunden.

9. Januar. Tumor in der Glutäalmuskulatur kaum mehr walnußgroß. Schmerzhaftigkeit minimal. Schwellung im *M. teres major* geht zurück. Exzisionswunde primär verheilt.

10. Januar. Temperatur 39,5°.

Seit 2 Tagen Klagen über Schmerzen im rechten Oberschenkel; daselbst heute im Bereich der Adduktoren eine kleine harte Resistenz fühlbar, die äußerst druckempfindlich ist.

Das systolische Geräusch am Herzen ist nicht mehr so deutlich hörbar, wie zur Zeit der Aufnahme.

13. Januar. Temperatur 39,9°.

Stärkere Schmerzen am rechten Oberschenkel; Schwellung dort nimmt zu und zieht sich in der Längsrichtung der Muskeln hin.

14. Januar. Temperatur 39,6°.

Im mikroskopischen Präparat des exzidierten Muskelstückes beträchtliche Vermehrung der Muskelkerne, stellenweise Leukocyteninfiltration und

beginnende Degeneration der Muskelfasern, die sonst zur Hauptsache ihre Querstreifung behalten haben.

Heißluftbehandlung auch am rechten Oberschenkel.

15. Januar. Temperatur 40,1 °.

Schmerzen am rechten Oberschenkel bei Berührung außerordentlich intensiv. Große Abgeschlagenheit.

16. Januar. Temperaturabfall auf 37,5 °. — Zustand sonst unverändert.

20. Januar. Temperatur 38,2 °.

Am rechten Oberschenkel immer noch starke Schmerzhaftigkeit, die Schwellung scheint aber etwas zurückzugehen. — Linke Glutäalmuskulatur frei, auch im rechten *M. teres major* keine deutliche Schwellung mehr nachweisbar.

Vom 23. Januar ab an wird wegen Appetitlosigkeit und häufiger Übelkeit das bis dahin gegebene *Natr. salicyl.* ausgesetzt und Versuch mit Aspirin gemacht. Für die Heißluftbehandlung mit dem Bier'schen Apparat tritt aus äußerlichen Gründen bis auf weiteres Behandlung mit dem elektrischen Schwitzkasten ein.

6. Februar. Schwellung im Adduktorengbiet sehr viel kleiner; bei Palpation aber noch starke Schmerzhaftigkeit.

Temperatur die letzten Tage nicht über 38 °, heute 37,5 °.

11. Februar. Temperatur 38,5 °.

Starke Schmerzhaftigkeit des rechten *M. gracilis*. Man glaubt dort auch Resistenz zu fühlen.

12. Februar. Heute im *M. gracilis* deutliche, harte Resistenz, die außerordentlich druckempfindlich ist.

Temperatur morgens 38,0 °, abends 37,1 °.

13. Februar. Temperatur morgens 38,2 °, abends 38,0 °.

Resistenz im *M. gracilis* klein apfelgroß.

17. Februar. Seit dem 13. Februar kein Temperaturanstieg.

Schwellung im *M. gracilis* unverändert; Adduktorengbiet frei, ebenso *M. teres major* und *latissimus dorsi*. Elektrische Untersuchung der 2 letztgenannten Muskelgruppen erzielt prompte Reaktion.

18. Februar. Die Kranke ist sehr hintällig; Appetitlosigkeit, Erbrechen und Durchfall. — Temperatur morgens 36,3 °, abends 35,9 °. — Puls debilis.

Therapie: Kampferinjektionen und Tannalbin.

23. Februar. Allgemeinzustand hat sich bedeutend gehoben. — Schwellung und Schmerzhaftigkeit im Gebiet des *M. gracilis* im Zurückgehen begriffen. Seit dem 13. Februar keine Temperatursteigerung mehr. Injektion von *Sol. Natr. cacodylici*.

3. März. Heute Temperatur 37,5 °. — Schwellung und Gefühl von Spannung und große Schmerzhaftigkeit in der Gegend des Ansatzes des rechten *M. pectineus*. Im *M. gracilis* noch etwa walnußgroße Resistenz fühlbar, die nicht mehr sehr schmerzhaft ist.

8. März. An der Innenseite des rechten Oberschenkels ziemlich über der früher beschriebenen Resistenz im *M. gracilis* heute Rötung, stärkere Empfindlichkeit und bei Palpation oberflächlich erscheinendes Fluktuationsgefühl. — Probepunktion negativ.

17. März. Resistenz in der Gegend des *M. pectineus* etwa walnußgroß; schmerzhaft bei Berührung. Rötung an der Innenseite des Oberschenkels ist intensiver geworden, außerdem einzelne gelblichweiße Fleckchen in der geröteten Haut.

Temperatur dauernd unter 37,0°.

25. März. Abnahme der letztbeschriebenen Schwellung. Von den früheren Schwellungen nichts mehr nachzuweisen.

1. April. Patientin steht auf. Schwellung am rechten Oberschenkel nur mehr geringfügig. Rötung fast verschwunden. Die gelben Flecken noch sichtbar.

10. April. Schwellung und Flecken verschwunden. — Keine Temperatursteigerungen mehr.

17. April. Schlußstatus.

Muskulatur frei von Schwellungen. Über dem rechten *M. gracilis* noch blasse Rötung.

Keinerlei Atrophie nachweisbar.

Schultern werden mit gleicher Kraft gehoben; Armbewegungen frei und gleichfalls beiderseits mit gleicher Kraft. Ebenso Adduktion des rechten Oberschenkels mit voller Kraft.

Bei Untersuchung auf die elektrische Erregbarkeit ergibt sich in allen betroffenen Muskeln sowohl bei faradischem als auch bei galvanischem Strome prompte Reaktion. Befund am Herzen:

Keine deutliche Verbreiterung der Dämpfung mehr.

I. Ton an der Herzspitze dumpf und unrein.

II. Pulmonalton accentuiert.

18. April. Geheilt entlassen.

Um noch einmal einen kurzen Überblick zu geben, so haben wir es mit einer Kranken zu tun, die vor 2 Jahren bereits einen leichten Gelenkrheumatismus durchmachte und nun Anfang Dezbr. 1904 mit deutlichen Anzeichen derselben Erkrankung (Schwellung im rechten Fußgelenk und Schmerzhaftigkeit in Fuß-, Knie- und Hüftgelenk rechts, dabei Zeichen einer Endokarditis und Fieber) in das Krankenhaus kommt. Die Gelenksymptome verschwinden sehr rasch, und dafür treten alsbald unverkennbare Zeichen einer Muskelerkrankung hervor. — Schwellung bei gleichzeitiger Temperatursteigerung und außerordentliche Schmerzhaftigkeit der befallenen Muskeln bei Berührung. Diese Muskelerkrankungen zeigen in ihrer Reihenfolge ein eigentümliches Springen, ganz analog der gewöhnlich beobachteten Ausbreitung der Gelenkerkrankungen bei Polyarthrit. acuta. — Zuerst wird die linke Glutäalmuskulatur befallen — trotzdem die linksseitigen Gelenke dauernd frei waren — danach die rechte Schultermuskulatur und dann in verschiedenen Etappen die Muskeln des rechten Oberschenkels. — Veränderungen der Haut sind minimal; es wird nur einmal diffuse Rötung über der Schwellung im *M. gracilis* bemerkt, die sekundärer Natur sein

könnte, und später treten in der so geröteten Haut gelblichweiße Fleckchen auf, die bald verschwinden.

Milzvergrößerung wird nicht sicher festgestellt. Eine auf der Höhe der Erkrankung vorgenommene Blutaussaat hat negatives Resultat in bezug auf Streptokokken und ein sehr zweifelhaftes in bezug auf Staphylokokken, von denen auf 6 Platten eine einzige Kolonie gefunden wird. — An einem exzidierten Muskelstückchen endlich wird eine allerdings nicht sehr hochgradige, aber doch wohl sichere Myositis festgestellt in Form von Vermehrung der Muskelkerne, von stellenweiser Leukocyteninfiltration und teilweiser Degeneration der Muskelfasern. Dabei ist zu bemerken, daß die Exzision sich begreiflicherweise auf die Oberfläche des Muskels beschränken mußte und auf die Weise vielleicht den Hauptherd gar nicht erreichte. Dem Schlußstatus nach heilte die Myositis schließlich mit *restitutio ad integrum* aus.

Was war nun in diesem Krankheitsbilde das Primäre? Die im weiteren Verlauf unleugbar vorherrschende Polymyositis oder die im Beginn der Erkrankung aufgetretene, später aber vollständig verdrängte Polyarthrit? — Fassen wir bei Erwägung dieser Frage zuerst die Myositis als Grundkrankheit ins Auge, so würde es sich darum handeln, das hier vorliegende, durch seine Komplikation mit Gelenkaffektionen eigenartige Krankheitsbild derselben einigermaßen überzeugend unter einer der 4 eingangs erörterten Gruppen von Polymyositiden unterzubringen. Von diesen 4 Gruppen fiel die als 2. angeführte der sogenannten Dermatomyositiden ohne weiteres fort, weil bei unserer Kranken keinerlei nennenswerte Beteiligung der Haut beobachtet wurde. — Ebenso unwahrscheinlich würde die Annahme einer septikopyämischen Polymyositis nach Fränkel sein, weil weder im Blut noch in dem exzidierten Muskelstückchen Streptokokken gefunden wurden, weil ferner keine offensichtliche Eingangspforte für Infektionserreger vorhanden war, und endlich auch der Verlauf der ganzen Erkrankung — speziell in bezug auf die Fieberkurve — für eine septikopyämische nicht typisch genug war. — So bliebe denn nur zu entscheiden zwischen der Zugehörigkeit zur erstgenannten Gruppe der als selbständig hingestellten Myositiden oder aber zur letzt besprochenen Gruppe von Muskelerkrankungen, die mehr als Teilerscheinungen des Gelenkrheumatismus aufgefaßt wurden. — Was nun die sogenannten selbständigen Polymyositiden anbetrifft, so ist ja nicht zu leugnen, daß die klinischen Symptome derselben — sehr schmerzhaftes Schwellen der Muskeln,

Fieber und starke Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens — mit denen bei unserem Falle der Art nach übereinstimmen, aber es herrscht doch ein beträchtlicher Unterschied in dem Grade der Erscheinungen. Atem- und Schlingmuskulatur speziell blieb bei unserer Kranken vollständig verschont; ferner wurden bei ihr niemals Muskelgruppen und Muskeln in ganzer Ausdehnung ergriffen, sondern die Entzündung beschränkte sich auf umgrenzte Muskelbezirke, in denen sich circumskripte bis etwa apfelgroße Tumoren bildeten. — Wir müßten darum auf jeden Fall, wenn wir unseren Fall dieser Gruppe zurechnen wollten, die Einschränkung machen, daß es sich, was die Muskelsymptome anbetrifft, um eine sehr viel gutartigere Form derselben handele; um eine Form etwa, wie die der kürzlich von Dr. Sick¹⁾ veröffentlichten und wegen ihres epidemischen Auftretens besonders interessanten, die Sick auch als „mittelschwere und leichte Fälle der bisher bekannten, akut infektiösen Polymyositiden mit deletärem Verlauf (nach Wagner, Unverricht-Hepp)“ auffassen möchte. Wie ungenügend aber auch diese Einschränkungsdiaagnose ist, sehen wir daran, daß sie gleich bei einem der 9 ätiologisch offenbar zusammengehörigen Fälle versagt. Auf Grund komplizierender Gelenkerkrankungen, wie sie auch bei unserer Kranken vorliegen, kommt Sick hier zu der neuen Diagnose einer: „Mischform von Polymyositis mit Polyarthrit.“

Da nun bei unserem Fall die Gelenkerscheinungen eine Zeitlang noch mehr im Vordergrunde gestanden haben, als bei dem Sick'schen; ferner die unzweifelhaften Erscheinungen einer Endokarditis uns mehr noch auf eine Polyarthrit acuta hinweisen als dort, so würde für uns die Diagnose einer besonders leichten Form der sonst gewöhnlich deletären Polymyositis nach Hepp etc. noch weniger ausreichen; wir würden zum mindesten nach Sick's Vorgang eine Mischform mit Polyarthrit annehmen müssen, oder aber die Myositis als primäre Erkrankung ausschalten und uns der Auffassung der 4. Gruppe von Autoren anschließen, die in der Myositis eine häufige Teilerscheinung der Polyarthrit sehen. — Zu dem letzteren neigen wir um so mehr, als wir uns sagen, daß ein zufälliges Zusammentreffen zweier so schwerer Erkrankungen, wie sie bei dieser Mischform vorliegen müßte, zu den großen Seltenheiten gehört, und daß dahingegen Muskelerkrankungen bei Polyarthritiden doch schon recht oft beobachtet worden sind.

1) Sick, Münch. med. Woch. 1905 Nr. 23 u. 24.

Strümpell¹⁾ z. B. äußert sich hierüber in der Münchener med. Woch. wörtlich mit dem Ausspruch: „die Mitbeteiligung der Muskeln bei akutem Gelenkrheumatismus ist durchaus keine Seltenheit“ — und Hayem²⁾ meint gar, daß sich beim akuten Gelenkrheumatismus, wenn die Gelegenheit zur Sektion gegeben sei, fast konstant Zeichen von vorhandenen entzündlichen Veränderungen in den Muskeln in der Nähe der entzündeten Gelenke vorfinden, die zuweilen primär, zuweilen die Folge von Ausbreitung der Entzündung seien.“

Danach sollten wir für unseren Fall keine Bedenken mehr haben, eine Polyarthritus acuta anzunehmen mit komplizierender Myositis.

Unter diesem Gesichtspunkte zum Vergleich herangezogen, zeigen die meiste Ähnlichkeit mit unserem Falle offenbar die von Risse, Baer und von Leube beschriebenen.

Bei dem Risse'schen setzte, wie bei dem unseren, die Erkrankung mit allen Zeichen eines akuten Gelenkrheumatismus ein, um sich erst bei dem Abklingen dieser auf die Muskeln zu konzentrieren. Es blieb auch, wie bei unserer Kranken, keine Degeneration der betroffenen Muskeln zurück; dagegen verlief der Prozeß langwieriger, ergriff mehr Muskeln und zeigte auch in Gestalt von Petechienbildung und Verfärbung der Skrotalhaut eine stärkere Beteiligung der Haut. Veränderungen am Herzen wurden aber nicht beobachtet.

In dem Fall von Baer, dem zuzweit beschriebenen, traten gerade endokarditische Erscheinungen neben der Muskelerkrankung in den Vordergrund. Es wurde ein systolisches Geräusch am Herzen festgestellt und eine geringe Verbreiterung der Dämpfung nach rechts. Nebenher wird dann noch eine vorübergehende Schmerzhaftigkeit und ein ganz geringes Ödem an beiden Handrücken erwähnt, von denen — unserer Meinung nach — nicht mit absoluter Sicherheit zu sagen ist, daß sie in keiner Beziehung zu einer Erkrankung der Metakarpalgelenke und der Sehnen stehen, also nach der Seite der Polyarthritus hin sicher abgegrenzt wären.

Komplikation der Polymyositis mit Endokarditis, wie bei unserer Kranken, bringen auch der I. und III. Leube'sche Fall.

1) Strümpell, Über Muskelatrophie bei Gelenkleiden und über atrophische Muskellähmungen nach Ablauf des akuten Gelenkrheumatismus. Münch. med. Woch. 1888 Nr. 13.

2) Hayem, citiert aus Nothnagel. Dr. Pribram: „Über akuten Gelenkrheumatismus“.

Bei dem Fall I wird außerdem noch bemerkt, daß sich zum Schluß unanfechtbare Zeichen einer Polyarthrit einstellen.

Von diesen 3 Autoren kommen nun Risse und v. Leube auf Grund ihrer Beobachtungen auch zu der Überzeugung eines ursächlichen Zusammenhanges der sog. Polymyositis mit der Polyarthrit, wobei v. Leube spez. in dem der Polymyositis zugrunde liegenden infektiösen Agens das abgeschwächte Virus der Polyarthrit vermutet.

Ehe wir uns nun aber endgültig für die sich uns in gleicher Weise aufdrängende Theorie der Identität beider Erkrankungen aussprechen, scheint es geboten, auch die von den anderen Autoren berichteten Fälle auf die Möglichkeit solcher Identität hin zu untersuchen, id est, daraufhin, ob nicht doch Begleiterscheinungen der Muskelerkrankung vorhanden waren, die dem Bereiche des akuten Gelenkrheumatismus eventuell zugesprochen werden konnten.

Zuerst deutliche, wenn auch nur vorübergehende und geringgradige Gelenkschwellungen.

Diese traten mehrfach auf. Löwenfeld z. B. berichtet bei seinem Fall von einer Anschwellung in der Gegend des linken Ellbogens, die, wie er selbst sagt, „an Gelenkrheumatismus denken ließe“. — In dem I. Fall von Lewy wurde zu Beginn Schwellung beider Fußgelenke beobachtet und später Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Armgelenke und des Gelenks der rechten großen Zehe. — Baer's I. Fall schließlich zeigte Schwellung des Sternoclaviculargelenks. — Allen diesen Gelenkerkrankungen ist gegenüber den im Vordergrund stehenden Muskelprozessen kein Wert beigelegt worden.

Auffallend ist ferner der von 4 Autoren — Buß, Herz, Potaïn¹⁾ und Sick — bemerkte Beginn mit Angina, wie wir ihn bei Polyarthrit so oft finden, und die von Löwenfeld, Unverricht,²⁾ Senator (Fall II), Lewy (Fall I) und Sick geschilderte stark vermehrte Schweißbildung, von der Lewy wörtlich sagt, daß sie durchaus der bei Trichinosis (die hier auszuschließen war) und der bei akutem Gelenkrheumatismus gliche. — v. Leube erwähnt sodann außer seinen oben besprochenen Fällen noch einen, der mit Pleuritis einsetzte, darauf Erscheinungen von Muskelrheumatismus zeigte, die noch durch Schmerzen in beiden Fußgelenken kompliziert wurden. Hier haben wir in der Pleuritis

1) Citiert nach Löwenfeld.

2) Unverricht, Polymyositis acuta progressiva.

eine der Polymyositis zugeschriebene Erscheinungsform, die durchaus der Polyarthrititis entspricht mit ihrer großen Neigung zu Entzündungen der serösen Häute.

Schließlich noch die zahlreichen Exantheme, deren so verschiedenartige beschrieben sind, daß eigentlich keine Form als für Polymyositis spezifisch angesehen werden kann. Herz, Prinzling und Plehn¹⁾ berichten von einem makulösen, roseolaartigen Exanthem; Unverricht sah in seinem I. Fall eine Urticaria, in seinem II. ein Exanthem von quaddelartiger Beschaffenheit mit einzelnen zirkumskripten, bläulich roten Prominenzten, die, wie die von v. Leube geschilderten, sehr an Erythema nodosum erinnern. Buß und Lewy endlich berichten von Hämorrhagien.

Alle diese Formen kommen auch bei Polyarthrititis vor; Erythema nodosum speziell wird gar nicht so selten beobachtet. Vereinzelt steht nur die Art von Pigmentierung da, die Löwenfeld beschreibt, und auf die hin er sich zum Teil veranlaßt sieht, an einen Zusammenhang mit Sklerodermie zu denken. Sie hat aber als ganz vereinzelt Bild keinen ausschlaggebenden Wert.

Alles in allem steht nach diesen Betrachtungen fest, daß die gewöhnlichen Begleiterscheinungen der Polymyositis ziemlich der Reihe nach auch als Erscheinungsformen der Polyarthrititis aufgefaßt werden können, abgesehen natürlich von den gar nicht besprochenen funktionellen Störungen der erkrankten Muskeln, die sekundärer Natur sind.

Wir stehen daraufhin nicht an, uns der v. Leube'schen und Risse'schen Theorie anzuschließen und die Vermutung auszusprechen, daß es sich bei unseren wie auch bei verschiedenen der als Polymyositis und auch Dermatomyositis beschriebenen Fälle nur um seltene Formen der für gewöhnlich als Polyarthrititis auftretenden Krankheit handelt. — Bestärkt werden wir in dieser Anschauung noch durch Krankheitsberichte, wie den von Laqueur, bei dessen Patientin nach einer im Frühjahr überstandenen Attacke von Polymyositis im Herbst desselben Jahres, als die Muskeln wieder frei waren, eine akute Polyarthrititis ausbrach.

Wir können aber Laqueur und v. Leube nicht zustimmen in der Annahme, daß es sich bei der Polymyositis wahrscheinlich um eine Infektion mit abgeschwächtem Virus des akuten Gelenkrheumatismus handele, denn die Erscheinungen bei Poly-

1) Plehn, Ein neuer Fall von Polyarthrititis acuta mit Ausgang in Heilung. Deutsche med. Woch. 1889 Nr. 12.

myositis sind in bezug auf entzündliche Reaktion in der Muskulatur sowohl, wie auch in bezug auf die komplizierenden Organerkrankungen (Endokarditis etc.) in vielen beschriebenen Fällen genau so schwer, wie bei der Polyarthrit selbst: und darum stimmen wir mit größerer Überzeugung Herz zu, der da meint, daß „beide Erkrankungen möglicherweise nur verschiedene Lokalisationen eines und desselben Virus seien“. — Als von ein und demselben Virus bewirkt, würde sich ohne Schwierigkeit auch die beiden Erkrankungen gemeinsame, eigentümlich sprunghafte Ausbreitung der Entzündungserscheinungen erklären und ebenso das in Ausnahmefällen bei beiden beobachtete hartnäckige Festsetzen an ein und demselben Ort, wie es bei der Polyarthrit zu dem paradoxen Bilde einer Monarthrit und entsprechend bei der Polymyositis zu dem einer Monomyositis führt. — Daß in der Tat derartige Monomyositiden in ausgesprochener Weise vorkommen, hatten wir im Friedrichstädter Krankenhaus im Vorjahre Gelegenheit zu beobachten.

Es wurde da am 10. Dezember 1903 eine 21jährige Köchin aufgenommen, die — früher immer gesund und erblich nicht belastet — seit 8 Tagen starke Schmerzen an der rechten Halsseite gehabt haben wollte, die vom Kopf ausgingen und sich nach der Schulter zu hinzögen. — Bei der Untersuchung fand sich eine sehr druckempfindliche Schwellung im Verlauf des rechten M. trapezius und splenius und — so weit festzustellen — Schmerzhaftigkeit im Bereich des oberen Halswirbel bei Bewegungen des Kopfes. — Alle anderen Gelenke waren frei: innere Organe ohne pathologische Veränderungen.

Temperatur 38,2°.

Bis zum 20. Dezember blieb die inzwischen brethart gewordene Schwellung im M. trapezius unverändert bestehen, während die Temperatur zwischen 37,4 und 38,7° schwankt. Danach allmähliches Zurückgehen der Schwellung bei gleichzeitigem Hervortreten einer anfangs nicht beobachteten Drüsenskette und Temperaturabfall. Vom 24. Dezember ab kein Fieber mehr, und am 16. Januar 1904 wieder vollständig normale Verhältnisse der Muskeln und Drüsen.

Der akute Verlauf, das Fieber und die Drüsenanschwellung sprechen in diesem Krankheitsbilde deutlich für eine infektiöse Erkrankung; die Schmerzhaftigkeit im Bereiche der oberen Halswirbel ferner läßt den Gedanken an eine Polyarthrit nicht ablehnen; und so halten wir uns für berechtigt, hier einen analogen, nur sehr viel milderen Prozeß zu vermuten, wie in dem oben beschriebenen Fall, also eine vom polyarthritischen Virus bedingte Monomyositis, die, abgesehen von der Eigenart ihrer Lokalisation, noch besonderen Wert besitzt dadurch, daß sie hilft, das Bild

dieser Erkrankung in seiner Ausdehnung zu vervollständigen. Für gewöhnlich werden ähnlich leichte Krankheitsbilder als nicht weiter interessierend unter der Rubrik „rheumatischer Affektionen“ kurzerhand abgetan.

Wenn wir dem haben entgegenwirken und Anregung geben können, auch die geringfügigste Muskelerkrankung auf ihren Zusammenhang mit Polyarthrits hin zu untersuchen, und ebenso bei Fällen von Polyarthrits die Aufmerksamkeit auf komplizierende Muskelaaffektionen zu richten, so ist der Zweck dieser Arbeit erfüllt.

III.

Aus der medicin. Klinik zu Erlangen
(Direktor: Prof. Penzoldt).

Der Einfluß der Röntgenbehandlung auf den Stoffwechsel bei chronischer myeloider Leukämie.

Von

Dr. H. Königer,
Assistent der Klinik.

Stoffwechseluntersuchungen bei röntgenbehandelten Leukämischen führten zu einigen bemerkenswerten Resultaten, über die ich auf dem 22. Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden bereits kurz berichtet habe.

Obwohl namentlich die Frage nach dem Verhalten der Purinkörper bei dem Rückgang der leukämischen Blut- und Organveränderung theoretisches und praktisch-therapeutisches Interesse beanspruchen darf, ist darüber in den zahlreichen Veröffentlichungen über die Beeinflussung der Leukämie durch Röntgenbehandlung verhältnismäßig wenig mitgeteilt. Heile¹⁾ fand nach der Bestrahlung von Gesunden und von Leukämiekranken eine erhebliche Zunahme des Harnsäuregehaltes im Harn; seine Versuchsanordnung ist aber nicht einwandfrei: er untersuchte nicht einen bestimmten Bruchteil der 24stündigen Harnmenge, sondern je 100 ccm von einer vor und einer nach der Bestrahlung entleerten Urinportion, ohne auch nur die Konzentration des verwendeten Harnes zu berücksichtigen. Joachim und Kurpjuweit²⁾ berichteten, daß die Harnsäureausscheidung in einem Falle von Leukämie zur Zeit des Abfalles der Leukocytenzahl hoch und bei subnormaler Leukocytenzahl abnorm niedrig gewesen sei. In einem von Schleip und

1) Heile, Über intravitale Beeinflussung autolytischer Vorgänge im Körper. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 25 p. 512—515.

2) Joachim und Kurpjuweit, Über die Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen. D. med. Wochenschr. 1904 Nr. 49.

Hildebrandt¹⁾ beschriebenen Falle von myeloider Leukämie ergaben die von Clemens ausgeführten Stoffwechseluntersuchungen auffallende Schwankungen der Harnsäure und der Purinbasen, die aber nicht konstant waren und Schlüsse nicht erlaubten. Krause²⁾ beobachtete in mehreren Fällen von Leukämie in der Zeit des Zurückgehens der Leukocyten „eine auffallend hohe Ausscheidung von Harnsäure, während im übrigen Stoffwechsel keine besondere Änderung eintrat“. Er weist aber darauf hin, daß im Stoffwechsel der Leukämie große Schwankungen schon unter gewöhnlichen Bedingungen vorkommen. In einem Falle von Arneth³⁾ fand dagegen Rosenberger mit der Abnahme der Leukocytenzahl keine Steigerung der Harnsäureausfuhr, sondern eher ein Absinken und erst bei neuerlicher Steigerung der Leukocyten auch eine neue Erhebung der Harnsäuremenge.

In der Mehrzahl dieser Fälle scheinen, soweit man aus den kurzen Berichten entnehmen kann, nur einzelne Bestimmungen gemacht worden zu sein, und die Resultate sind deswegen schwer verwertbar.

Nur von Løben und Morawitz⁴⁾ sind kürzlich längere Untersuchungsreihen von 2 Fällen veröffentlicht. In dem einen Falle fanden sie eine progressive Zunahme des Quotienten N:Harnsäure durch Abnahme der Harnsäuremenge, in dem anderen Falle eine Zunahme der N- und Harnsäureausscheidung unmittelbar nach Beginn der Bestrahlung und eine weitere Steigerung der Harnsäureausscheidung nach Aussetzen der Bestrahlung; diese zweite Steigerung fiel zeitlich mit starkem Abfall der Leukocyten zusammen, hielt aber beachtenswerterweise auch während der nun folgenden extremen Leukopenie des Blutes an.

Da also auch diese Ergebnisse noch nicht eindeutig genug sind, um das Verlangen nach Klarheit über das Verhalten der Purinkörper hinlänglich zu befriedigen, so gestatte ich mir im folgenden die Protokolle meiner inzwischen noch weiter ausgedehnten Untersuchungen ausführlicher mitzuteilen.

1) K. Schleip und W. Hildebrandt, Beitrag zur Behandlung der myeloiden Leukämie mit Röntgenstrahlen. Münch. med. Wochenschr. 1905 Nr. 9.

2) P. Krause, Zur Röntgenbehandlung der Leukämie und Pseudoleukämie. Fortschr. auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen 1905 Bd. 8 Heft 5 p. 383.

3) Arneth, J., Zum Verständnis des Verhaltens der weißen und roten Blutzellen bei der Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen. Münch. med. Wochenschr. 1905 Nr. 32—34.

4) Løben und Morawitz, Chemische und histologische Untersuchungen an bestrahlten Leukämikern. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1905 Bd. 83 p. 288.

Die Untersuchungen erstrecken sich auf 7 Fälle von chronischer myeloider Leukämie, welche längere Zeit in der Klinik mit Röntgenstrahlen behandelt und sämtlich (wenigstens vorübergehend) wesentlich gebessert wurden. In 3 von diesen Fällen wurden Recidive beobachtet, in 2 Fällen gelang es durch Wiederaufnahme der Röntgenbehandlung auch die Recidive günstig zu beeinflussen, in einem Falle führte ein akut verlaufendes Recidiv in wenigen Tagen zum Tode. 1 Fall ging an einer komplizierenden Phlegmone zugrunde. 3 Fälle sind erst in den letzten Monaten aus der klinischen Behandlung entlassen, so daß über die Dauer des erzielten Erfolges noch keine Angaben gemacht werden können.

Außer diesen 7 Fällen wurde noch ein sehr schwerer Fall kurze Zeit beobachtet, der zu genauen Harnbestimmungen nicht geeignet war; die Patientin, welche in äußerst elendem Zustande mit profusen Durchfällen in die Klinik aufgenommen wurde, starb bereits 14 Tage nach Beginn der Behandlung und zwar wurde als unmittelbare Todesursache eine Phlegmone der Magenwand (infolge von *Ulcus ventriculi*) festgestellt. 2 weitere Fälle von myeloider und ein Fall von lymphatischer Leukämie sind erst kürzlich in die klinische Behandlung eingetreten.

Von der Technik der Behandlung sei hier erwähnt, daß sich die Bestrahlung der Milz als weit wirksamer erwiesen hat als die Bestrahlung der Knochen oder irgend eines anderen Körperteils. Unsere Versuche über den Einfluß des Härtegrades der Röhren haben ergeben, daß die Röhren bei Überschreitung eines gewissen Härtegrades an Wirksamkeit verlieren und daß harte Röhren völlig wirkungslos werden, wenn die von ihnen noch ausgehenden weicheren Strahlen durch Aluminiumblech abgeblendet werden. Da andererseits weiche Röhren für die Beeinflussung tiefer Gewebsschichten ungeeignet sind, so haben wir seit geraumer Zeit nach Möglichkeit Röhren von mittlerer Härte (entsprechend Nr. 7—9 der Wehnelt'schen Härtegrad-Skala) zur Behandlung benutzt und damit durchweg befriedigende Erfolge erzielt. Als Unterbrecher wurde nur der Quecksilberstrahlunterbrecher verwendet, die Spannung im primären Strom betrug 90—120 Volt, die Stärke des sekundären Stromes 0,4—1,2 Milli-Ampère. Die Bestrahlungen wurden in der Regel täglich, zeitweise nur jeden zweiten Tag vorgenommen, die einzelne Sitzung dauerte anfangs 5, später 10—15 Minuten, selten 20—25 Minuten. Die Entfernung der Röhre von der Haut betrug 30—40 cm. Wir bestrahlen zunächst den am weitesten in den vorderen Bauchraum hineinragenden Teil der Milz, beim Auftreten eines leichten Hauterythems wird

das Bestrahlungsfeld verschoben. Es ist zwar wünschenswert, von Anfang an größere Teile der Milz dem Einfluß der Strahlen zu unterwerfen, man muß aber Sorge tragen, daß bei längerer Dauer der Behandlung immer noch Teile der über der Milz gelegenen Haut hinreichend geschont und für die Fortsetzung der Bestrahlung geeignet bleiben. Schwerere reaktive Hautveränderungen haben wir niemals beobachtet.

1. Fall. B. Str., Bauernfrau, 46 Jahre alt, hatte in der Jugend mehrmals Gesichtsröse, später wiederholt Halsentzündung; seit einigen Monaten Mattigkeit, Anschwellung des Leibes, Abmagerung. Befund am 16. August 1904: Mittelgroße kräftig gebaute Frau in schlechtem Ernährungszustande. Körpergewicht 117 Pfund. Hautfarbe blaß. Knochen nicht empfindlich. Keine Drüsenanschwellung. Leib aufgetrieben. Milz reicht nach abwärts bis ins Becken, nach rechts bis handbreit über die Medianlinie. Leberrand in Nabelhöhe. Hämoglobin 60. Erythrocyten 3,0 Millionen, Leukocyten 185 000. Im gefärbten Blutpräparat das typische Bild der gemischtzelligen myeloiden Leukämie.

Am 17. August 1904 erste Bestrahlung der Milz. Am 26. Aug. (nach einer Bestrahlungsdauer von 62 Minuten) merkliche Abnahme der Milz und der Leukocytenzahl auf 124 000. Leukocyten am 20. Septbr. 14 600, am 6. Oktober (nach 447 Minuten) 8000, am 22. Oktober 7800. Erythrocyten 4,1 Millionen, Hämoglobin 70. Milz sehr verkleinert, auf das linke Hypochondrium beschränkt. Das Körpergewicht am 12. Septbr. 110 Pfund, am 22. Oktober 125 Pfund.

In der ersten Zeit der Behandlung wurde ein ziemlich konzentrierter Uratharn mit reichlichem Sediment von freier Harnsäure ausgeschieden. Genaue Bestimmungen wurden erst im Zustande der Besserung vorgenommen, nachdem die Beschaffenheit des Harns sich wesentlich verändert hatte. Aus der nachfolgenden Tabelle geht hervor, daß, solange die Leukocytenzahl normal blieb, auch die Ausscheidung der Harnsäure und der Purinbasen sich in normalen Grenzen hielt.

Vom 26.—29. November 1904 zweite Beobachtung in der Klinik: Allgemeinbefinden vorzüglich, gutes Aussehen, reichliches Fettpolster, Körpergewicht 135 Pfund. Milz und Erythrocyten unverändert, Hämoglobin 75. Aber an dem höheren Leukocytengehalt des Blutes (25 000) und an der Zunahme der Harnsäureausscheidung (s. Tabelle!) bereits mit Sicherheit der Beginn des Recidivs zu erkennen.

Vom 13. März bis 23. Mai 1905 dritte Beobachtung: Die Patientin war am 16. Februar unter Schüttelfrost an „Influenza“, am 8. März an Gesichtserysipel erkrankt. Zustand wesentlich schlechter. Körpergewicht 126 Pfund, Hautfarbe blaß, Milz füllt die linke Leibeshälfte wieder nahezu aus. Hämoglobin 57, Erythrocyten 3,4 Millionen, Leukocyten 86 000. Bei täglicher Bestrahlung der Röhrenknochen (der Beine) vom 15. März bis 1. April und der rechten Bauchseite (Lebergegend) vom 2.—16. April war keine Besserung zu erkennen. Die Harnsäuremengen blieben ungefähr gleich hoch. Erst nach

Wiederaufnahme der Bestrahlung der Milz trat allmählich ein Rückgang der Leukocytenzahl (bis auf 29000), aber nur eine unbedeutende Verkleinerung des Milztumors ein.

Vom 30. Juni bis 8. Juli 1905 vierte Beobachtung: Subjektives Befinden besser. Objektiver Befund wenig verändert. Milz noch sehr groß. Hämoglobin 60, Erythrocyten 3,67 Millionen, Leukocyten 47000.

2. Fall.¹⁾ M. S., Gütler, 59 Jahre alt, leidet seit dem Sommer 1902 an Mattigkeit, im September 1902 wurde bereits eine Vergrößerung der Milz konstatiert. Befund am 27. Juli 1904: Mittelgroßer Mann in schlechtem Ernährungszustande. Körpergewicht 117 Pfund. Haut blaß. Knochen nicht empfindlich. Einzelne etwas vergrößerte Lymphdrüsen. Milz nimmt einen großen Teil der linken Bauchhälfte ein, reicht nach abwärts bis zur Spina ilei, der rechte Rand bleibt 6 cm von der Mittellinie entfernt. Leber überragt handbreit den Rippenbogen. Hämoglobin 60, Erythrocyten 2,5 Millionen, Leukocyten 98000.

Vom 2. August ab tägliche Bestrahlung der Milz. Am 12. Aug. Verkleinerung des Milztumors, Leukocyten 79000. Am 16. August (nach Bestrahlung von 122 Minuten) Leukocyten 36000, am 29. August (nach 247 Minuten) Leukocyten 6800, Erythrocyten 3,9 Millionen, Hämoglobin 74. Milz überragt nur noch 2 Querfinger breit den Rippenbogen.

2. Beobachtung vom 28. November bis 12. Dezember 1904: Allgemeinbefinden gut. Starke Arbeitsschwächen. Körpergewicht 134 Pfund. Milz etwas vergrößert. Hämoglobin 88, Erythrocyten 4 Millionen, Leukocyten 65000, am 7. Dez. 40000, am 12. Dez. (nach 155 Minuten) 52000.

3. Beobachtung vom 7. April bis 2. Mai 1905: Der Patient war im Februar nach einem „Katarrh“ wieder matt und arbeitsunfähig geworden. Zustand schlechter. Gewicht 126 Pfund. Milz überragt in einer Ausdehnung von 2 Handtellern den Rippenbogen. Hämoglobin 70, Erythrocyten 3,8 Millionen, Leukocyten 51000. Nach 200 Minuten langer Bestrahlung subjektives Befinden und Aussehen besser. Objektiver Befund kaum verändert.

4. Beobachtung vom 22.—25. Juli 1905: Der Patient fühlt sich sehr wohl, hat wieder gearbeitet und läßt sich nur schwer dazu überreden, einige Tage in der Klinik auszuruhen. Aussehen überraschend gut. Gewicht 127 Pfund. Milz kleiner, überragt noch 5—6 cm den Rippenbogen. Hämoglobin 80, Erythrocyten 4,12 Millionen, Leukocyten 32000.

Die Harnsäureausscheidung wurde nur während eines Recidivs der Leukämie untersucht, die Schwankungen waren gering. Dagegen erreichte die N-Ausfuhr an einzelnen Tagen auffällig hohe Werte, obwohl das Körpergewicht zunahm, und zwar gerade zu einer Zeit, wo die stärkste Wirkung der Bestrahlung auf den Zellzerfall erwartet wurde (10.—12. Bestrahlungstag).

3. Fall. K. Sob., Bauersfrau, 54 Jahre alt, leidet seit $\frac{1}{4}$ Jahr an

1) Über das auffallend günstige erste Ergebnis der Behandlung der Fälle 1 und 2 ist bereits ein vorläufiger Bericht aus der Klinik erstattet worden: Fried, Vorläufiges Ergebnis der Röntgenbehandlung zweier Leukämiker. Münch. med. Wochenschr. 1904 Nr. 40.

Mattigkeit, Anschwellung des Leibes, Abmagerung. Befund am 26. September 1904: Mittelgroße Frau in schlechtem Ernährungszustande. Körpergewicht 98 Pfund. Milz reicht bis nahe an den Nabel, nach abwärts bis zum Darmbein, Leber bis Nabelhöhe. Hämoglobin 60, Erythrocyten 2,7 Millionen, Leukocyten 71000. Unter den pathologischen Leukocytenformen vorwiegend neutrophile Myelocyten.

Vom 28. September 1904 ab tägliche Bestrahlung der Milz mit harten und weichen Röhren. Am 8. Oktober Leukocyten 48000, am 15. Oktober (nach 113 Minuten) Leukocyten 24000, die Milz deutlich kleiner. Die Ernährung war durch Appetitlosigkeit und Zahnmangel erschwert, eine genauere Bestimmung der Nahrungszufuhr nicht durchführbar. Die absoluten Zahlen der Harnsäure waren durchweg niedrig, lassen aber doch in den Tagen des raschen Rückgangs der Leukocyten und des Milztumors (vom 13.—16. Oktober) ein Ansteigen (von 0,63 auf 0,89 g) erkennen.

Nun wurde die Patientin längere Zeit nur mit harten Röhren bestrahlt, wobei die weichen Strahlen meist noch mit Aluminiumblech abgeblendet wurden. Diese Behandlung erwies sich als gänzlich unwirksam: bis zum 2. November schwankte die Leukocytenzahl um 25000; dann trat trotz täglicher Bestrahlung ein neuer allmählicher Anstieg der Leukocytenzahl ein, bis sie am 26. November 90000 erreichte, und zwar war es namentlich eine wahre Flut von Myelocyten, welche die Vermehrung der Zahl bedingte. Während dieser langen Periode (erfolgloser Bestrahlung und langsamer Zunahme der Leukocyten) zeigte die Harnsäureausscheidung nur sehr geringe Schwankungen (0,7—0,83 g). Als dagegen unter dem Einfluß der seit dem 23. November eingeleiteten Bestrahlung mit mittelweichen Röhren eine rasche Abnahme der Leukocyten und der Milz beobachtet wurde, stieg die Harnsäure vorübergehend auf 1,25 g.¹⁾

Am 17. Dezember 1904 Allgemeinbefinden wesentlich gebessert, Gewicht 106 Pfund, Milz überragt nur wenig den Rippenbogen, Leukocyten 45000.

2. Beobachtung vom 10.—14. Januar 1905: Sehr gutes Aussehen. Reichliches Fettpolster. Gewicht 114 Pfund. Milz überragt kaum den Rippenbogen. Hämoglobin 70, Erythrocyten 4,2 Millionen, Leukocyten 23—26000 (darunter noch ziemlich viele Myelocyten). Harnsäure 0,61 g.

3. Beobachtung vom 11.—20. April 1905: Allgemeinzustand gut. Gewicht 119 Pfund. Milz größer, überragt handbreit den Rippenbogen. Leukocyten 57000, mit zahlreichen Myelocyten und großen mononukleären basophilen Zellen. Klagen über herumziehende Schmerzen. Seit dem 12. April subfebrile Temperaturen mit abendlichen Steigerungen bis auf 38,7°, am 16. April auf 40,1°, am 17. April auf 40,6°. Seit dem 15. April allgemeines Krankheitsgefühl, Mattigkeit. Am 16. April deutliche Schwellung der Milz, die in den nächsten Tagen zunimmt, am Halse einige kleine Drüsen zu fühlen. Rapide Zunahme der Leukocyten

1) Auf die tabellarische Wiedergabe der sehr zahlreichen Bestimmungen wird der Raumerparnis wegen verzichtet.

im Blute: am 14. April 101 000, 15. April 76 000, 18. April 169 000, 19. April 224 000, 20. April 313 000, und zwar vorwiegend große Zellen mit großem bläschenförmigen Kern und schmalem basophilen Protoplasmasaum, sog. „große Lymphocyten“, wahrscheinlich Jugendformen der Myelocyten. — Vom 18.—20. April ziemlich kontinuierlich hohes Fieber. Zunehmende Somnolenz. Urin konzentriert, uratreich, nicht vollständig zu erhalten. Am 22. April Exitus letalis (in der Heimat).

Die Ursache des akut einsetzenden und rasch tödlich endenden Recidivs war nicht zu ermitteln.

4. Fall. M. G., Stationsdiener, 35 Jahre alt, war im März 1903 8 Tage schwer fieberhaft krank und danach noch einige Wochen recht matt. Seit dem Februar 1904 anhaltende Mattigkeit, Magen-Darmbeschwerden, Fiebererscheinungen. Seit dem 15. Oktbr. ist der Patient bettlägerig. Befund am 5. November 1904: Kleiner mittelkräftig gebauter Mann in schlechtem Ernährungszustande. Haut von eigentümlich grauweißer blasser Farbe. Gewicht 115 Pfund. Untere Hälfte des Sternum stark druck- und klopfempfindlich. Leistendrüsen etwas vergrößert. Die vordere Wand des aufgetriebenen Leibes fast vollständig von der vergrößerten Leber und Milz eingenommen, letztere überschreitet die Medianlinie um 6 cm. Hämoglobin 60, Erythrocyten 3,6 Millionen, Leukocyten 533 000.

Vom 7. November 1904 ab tägliche Bestrahlung der Milz. Vom 16.—21. November beginnt der Rückgang der Leukocytenzahl und des Milztumors, zugleich mit Anstieg der Harnsäureausscheidung. Die Temperaturen, die anfänglich subfebril waren, werden normal, der Sternalschmerz verschwindet. Fortschreitende Abnahme der Leukocyten und zwar nicht ganz kontinuierlich, sondern sprunghaft, wobei nach einem tiefen Leukocytensturz die Zahl gewöhnlich noch einige Tage erhöht bleibt, bis die niedrige Zahl dauernd festgehalten wird oder noch weiter absinkt. Die Bestrahlung mit mittelweichen Röhren (vom 23. November ab) scheint besonders energisch zu wirken: vom 8.—10. Dezember Abfall der Leukocyten von 375 auf 329 000, vom 13.—16. Dezember weiterer Sturz auf 225 000. In diesen Zeiten raschen Rückganges der Leukocytenzahl erfuhr die Harnsäureausscheidung regelmäßig eine bedeutende Steigerung, die 2 oder auch mehr Tage anhielt. An den übrigen Tagen schwankten die \bar{U} -Werte anfänglich um 1,2 g, sanken erst im Januar allmählich auf 1,0 g und später, als sich die Leukocytenzahl etwa 8 Tage lang auf ziemlich gleicher Höhe (von 80 000) gehalten hatte, sogar auf 0,78 g, während der Rückgang auf 60 000 Leukocyten noch mit einem Anstieg auf 1,2 g verbunden war.

Als der Patient am 28. Januar 1905 (nach einer Bestrahlungsdauer von 1007 Minuten) in seine Heimat beurlaubt wurde, durfte man mit dem bei dieser äußerst schweren Leukämie in 2½ Monaten erzielten Erfolge wohl zufrieden sein: Subjektives Befinden und Aussehen vorzüglich. Gewicht 127 Pfund. Milz fast auf das linke Hypochondrium beschränkt. Hämoglobin 75, Erythrocyten 4,8 Millionen, Leukocyten 85 000.

Verschiedene psychische Aufregungen, ferner mehrtägige Durchfälle nach Diätfehler hatten den Patienten etwas heruntergebracht, so daß das Gewicht beim Wiedereintritt nur 122 Pfund betrug. Der Patient erholte sich aber in der Klinik sehr rasch wieder: am 16. Februar 1905 Gewicht $128\frac{2}{5}$ Pfund, Milz noch etwas kleiner geworden, Leukocyten 69—71 000. Der Patient fühlte sich subjektiv vollständig wohl und befand sich auf dem besten Wege zu weiterer Genesung. Da erkrankte er am 16. Febr. 1905 nachmittags plötzlich mit Frostgefühl und steilem Anstieg der Temperatur auf 40,1, Kopfschmerzen und Schmerzen in der linken Oberschlüsselbeingrube und im linken Arm. Seitdem bestand anhaltend hohes Fieber. Die linke Oberschlüsselbeingrube war druckschmerzhaft und vom 18. Februar ab durch eine weiche Schwellung ausgefüllt, die sich in den nächsten Tagen bis zur Achselhöhle ausbreitete. Die kulturelle bakter. Untersuchung von 10 ccm Blut am 18. Februar hatte ein negatives Ergebnis. Die Milz war bereits am 17. Februar enorm angeschwollen, der Rand reichte bis zum Nabel und überschritt um 4—5 cm die vorher aufgezeichnete Grenze. Bei täglicher genauer Blutuntersuchung war keine Zunahme der leukämischen Beschaffenheit festzustellen, Leukocyten 67—69 000, vorwiegend polymorphkernige Zellen. Erst am 20. Februar trat eine Zunahme der Leukocyten des Blutes auf 95 000 und am 21. Februar ein weiterer Anstieg auf 136 000 ein, es waren aber wiederum fast nur polymorphkernige neutrophile Leukocyten, während die pathologischen Formen ganz in den Hintergrund traten: es handelte sich hier offenbar nicht um ein Recidiv der Leukämie, sondern um eine akute (polynukleäre) Leukocytose infolge einer komplizierenden Eiterung; ebenso wie wir die rapide Anschwellung der Milz als eine akute infektiöse Schwellung auffassen zu müssen glaubten. Die Zunahme der \bar{U} -Ausscheidung und der gesteigerte N-Verlust dürfte ebenfalls auf die akute Eiterung zurückzuführen sein.

Am 21. Februar 1905 entschloß sich der Chirurg zur Operation. Durch lange Inzisionen wurde rahmiger Eiter unter dem Musc. pectoral. minor aus der Achselhöhle und Oberschlüsselbeingrube entleert. Der Eiter bestand aus polymorphkernigen Leukocyten und enthielt zahlreiche Streptokokken in Reinkultur. Schon vor der Operation waren bedenkliche Erscheinungen von Herzschwäche vorhanden. Abends trat der Tod des Patienten ein. Der Ausgangspunkt der tiefen Bindegewebsphlegmone wurde auch bei der Sektion nicht gefunden. Das sonstige Ergebnis der Sektion soll an anderer Stelle berichtet werden.

5. Fall. S. H., Zimmermannsfrau, 47 Jahre alt. Bereits im Herbst 1902 Geschwulst in der linken Bauchseite festgestellt, seitdem zunehmende Anschwellung des Leibes, Mattigkeit, Abmagerung. Seit Dezember 1904 völlige Arbeitsunfähigkeit, Fieber und heftige, oft ganz unerträgliche Nachtschweisse. Befund am 8. Februar 1905: Äußerst schlechter Ernährungszustand. Gewicht 90 Pfund. Haut blaß. Sternum etwas empfindlich. Leib sehr aufgetrieben, die ganze linke Seite und die rechte Unterbauchgend werden von der enorm vergrößerten Milz eingenommen, deren vorderer Rand in der Mittellinie bis zum Nabel und von hier schräg nach rechts bis an die rechte Spina anterior superior verläuft, während der untere Rand beiden Ligamenta Poupartii und der Symphyse

dicht aufliegt. Größte Länge der Milz 50 cm. Leber überragt 6 bis 7 cm den Rippenbögen. Hämoglobin 51, Erythrocyten 2,5 Millionen, Leukocyten 200 000.

Vom 9. Februar ab tägliche Bestrahlung der Milz mit mittelweichen Röhren. Am 24. Februar deutliche Wirkung an Milz und Leukocyten. Am 10. März (nach 380 Minuten) Leukocyten 54 000, Milz 5—9 cm von der markierten Grenzlinie zurückgewichen, die anfangs subfebrilen Temperaturen seit dem 1. März ganz normal, die anfänglich sehr profusen Nachtschweiße fast verschwunden.

Zur Schonung der Haut der Milzgegend wurden nun vom 11. März ab die Röhrenknochen beider Beine und vom 29. März ab der Rücken (täglich 15 Minuten mit mittelharten Röhren) bestrahlt. Während dieser Zeit trat zwar zunächst noch ein weiterer Rückgang der Leukocytenzahl (bis auf 12 000 am 26. März) und des Milztumors und eine Hebung des Allgemeinzustandes ein. Diese Erscheinungen waren aber offenbar Nachwirkung der 4 Wochen langen Milzbestrahlung. Die Bestrahlung der Knochen war gänzlich unwirksam. Denn mit ihrer längeren Fortsetzung stieg die Zahl der Leukocyten allmählich wieder an, bis auf 29 800. Das Allgemeinbefinden blieb freilich gut, Milz kleiner, Hämoglobin 75, Erythrocyten 4,17 Millionen.

Die am 19. April wieder aufgenommene Milzbestrahlung mußte am 20. wieder ausgesetzt werden, da die Patientin nach einer Zahninfektion fieberhaft erkrankte. Am 23. April stellte sich ein typisches Gesichtserysipel ein, das in den nächsten Tagen unter kontinuierlich hohem Fieber über das ganze Gesicht und den behaarten Kopf bis zum Nacken fortschritt. Das Erysipel war sehr hartnäckig und recidivierte mehrmals, erst vom 9. Mai ab wurde die Temperatur normal. In den ersten Tagen des Erysipels war eine beträchtliche Vergrößerung der Milz (Vorrücken des Randes um 5—6 cm) und eine auffällige Druckempfindlichkeit des Sternum zu beobachten, während die Zahl der Leukocyten des Blutes zurückging und auch das Verhältnis der Leukocytenformen sich immer mehr der Norm näherte: am 24. April 18 000, 26. April 14 000, 27. April 11 000, 29. April 11 000, 30. April 12 000. Es handelte sich also auch in diesem Falle um eine enorme akute infektiöse Anschwellung der Milz. Nach Überstehen der 19 Tage anhaltenden schweren Erkrankung, von der die Patientin sich verhältnismäßig rasch erholte, ging der Milztumor in wenigen Tagen wieder zurück und am 13. Mai war die Milz zweifellos kleiner, als vor der Infektion; gleichzeitig fiel die Zahl der Leukocyten zur Norm ab. Hämoglobin 84, Erythrocyten 4,17 Mill., Leukocyten 7100, und zwar überwiegend polymorphkernige neutrophile Leukocyten, nach langem Suchen vereinzelte Mastzellen und eine Myelocytenform gefunden. Ähnliche Fälle von günstiger Beeinflussung der Leukämie durch akute Infektionskrankheiten sind auch früher schon beobachtet worden; welche Rolle dabei in unserem Falle die Röntgenbehandlung spielte, ist nicht zu entscheiden.

Vom 25.—27. Mai zog das Erysipel noch einmal über Gesicht und behaarten Kopf. Wieder zeigte die Milz eine in wenigen Tagen vorübergehende beträchtliche Anschwellung. Der Blutbefund blieb unverändert. Erst am 7. Juni war eine Erhöhung der Leukocytenzahl auf 10 000 fest-

zustellen, und am 10. Juni (Tag der Entlassung) ergab eine (allerdings eine Stunde nach dem Mittagessen vorgenommene) Zählung die Zahl 16 000; darunter so viele Mastzellen, daß die Zunahme der Gesamtzahl fast allein auf die Vermehrung dieser Zellen zurückzuführen war.

Die Ausscheidung der Harnsäure (s. Tabelle!) ging nach den anfänglichen Steigerungen mit der Besserung der Leukämie immer mehr zurück. Während der ersten Erkrankung an Erysipel (vom 20. April bis 8. Mai) wurde ein konzentrierter uratreicher Harn entleert, von dem leider genaue Bestimmungen nicht gemacht werden konnten. Das Recidiv des Erysipels am 25. Mai hatte eine vorübergehende Steigerung der Harnsäure auf 0,82 zur Folge.

6. Fall. R. R., Kaufmann, 36 Jahre, seit etwa einem Jahre krank. Befund am 18. April 1905: Kräftig gebauter mäßig genährter Mann mit blasser Hautfarbe. Leib aufgetrieben. Milz ragt 6 cm weit in die rechte Bauchhälfte hinein. Auch Leber sehr vergrößert. Hämoglobin 78, Erythrocyten 3,7 Millionen, Leukocyten 238 000.

Vom 19. April ab tägliche Bestrahlung der Milz. Vom 22. bis 24. April perisplenitisches Reiben. Am 26. April Anstieg der anfänglich subfebrilen Temperaturen auf 39,6° und seitdem ziemlich hohes Fieber mit tiefen Morgenremissionen (bis 37,4°), das erst nach regelmäßiger Wiederaufnahme der Bestrahlung vom 4. Mai an und gleichzeitiger Chininbehandlung allmählich zurückging. Am 11. Mai waren die Temperaturen nur noch subfebril, vom 24. Mai ab ganz normal. Während die Leukocytenzahl bereits vorher auf 140 000 gesunken war, begann die Verkleinerung der Milz erst nach Beendigung der Fieberperiode, machte aber dann um so raschere Fortschritte. Leukocyten am 19. Mai 76 000, am 29. Mai 38 000, am 3. Juni 17 500. Die Bestrahlung der Lendengegend vom 29. Mai ab weit weniger wirksam. Dennoch der Erfolg bei der Entlassung am 24. Juni ganz günstig: Hämoglobin 100, Erythrocyten 4,45 Millionen, Leukocyten 14 300. Milz überragt handteller-groß den Rippenbogen, Körpergewicht von 125 auf 139 Pfund gestiegen, blühendes Aussehen, subjektiv Gefühl der Gesundheit und Leistungsfähigkeit.

Die Mitteilung der Harnsäurezahlen, die in diesem Falle nur an einzelnen Tagen bestimmt wurden, lohnt sich nicht, sie lehren dasselbe, wie die übrigen Fälle.

7. Fall. M. W., Bauersfrau, 38 Jahre, leidet seit $\frac{1}{4}$ Jahr an Anschwellung des Leibes und subjektiven Beschwerden im Leib ohne Störung des Allgemeinbefindens. Befund am 24. Juni 1905: Kräftig gebaute Frau in mäßigem Ernährungszustand. Haut von guter Farbe. Knochen nicht empfindlich. Keine Drüsenschwellung. Linke Hälfte des Leibes ganz von der Milz eingenommen, deren vorderer Rand vom Rippenbogen in der Medianlinie bis zur Symphyse verläuft, in einer Länge von 34 cm, Leber überragt handbreit den Rippenbogen. Hämoglobin 100, Erythrocyten 4,67 Millionen, Leukocyten 27 000. Es besteht also keine Anämie und nur eine geringe Leukocytose. Bei dem reichlichen Gehalt an pathologischen Zellformen (zahlreiche Mastzellen, viele große basophile mononukleäre Zellen, einzelne Myelocyten, ziemlich viel eosinophile Zellen,

einzelne Normoblasten) ist die Erkrankung jedoch als eine Leukämie aufzufassen.

Vom 26. Juni ab Bestrahlung der Milz. Die Verkleinerung der Milz geht langsamer vor sich als sonst, die Leukocytenzahl nimmt zunächst sogar zu, bis auf 34 300 am 17. Juli. Erst am 20. Juli Abfall auf 25 000, am 3. August 15 000, am 14. August 12 000 und zwar jetzt vorwiegend polymorphkernige neutrophile Leukocyten, alle anderen Zellformen sehr spärlich, pathologische Formen nicht mehr zu finden. Milz wesentlich kleiner, ihr vorderer Rand in der Mammillarlinie. Leber wie früher. Körpergewicht im Ansteigen.

Die absoluten Werte der ausgeschiedenen Harnsäure und auch der Phosphorsäure und des Stickstoffs waren in diesem Falle dauernd sehr groß (s. Tabelle IV!). Trotzdem waren aber auch hier einzelne Steigerungen der Ausscheidung der \bar{U} , der P_2O_5 und wahrscheinlich auch des N während des Rückganges der leukämischen Veränderungen und eine Abnahme der \bar{U} -Ausscheidung im Zustande der Besserung zu beobachten.

Zu den Tabellen sei folgendes bemerkt.

Von der Verabreichung einer streng gleichartigen Kost wurde im Interesse der Ernährung abgesehen. Die genau abgewogene Kost, von der das nicht Genossene zurückgewogen wurde, enthielt aber im allgemeinen ungefähr gleich große Mengen Fleisch, Brot und Milch mit Ausnahme solcher Perioden, in denen die Ernährung ganz daniederlag. Bekannte Ungenauigkeit in der Berechnung des N-Gehaltes wird in der Tabelle mit „circa“ angedeutet.

Der Stickstoff wurde nach Kjeldahl, die Phosphorsäure durch Titration mit Urannitrat, die Harnsäure nach der Methode von Ludwig-Salkowski, die Purinbasen nach Salkowski bestimmt. Ferner wurde an Stelle oder auch neben der Bestimmung der Harnsäure häufig die Bestimmung der gesamten Purinkörper nach der Methode von Dénigès vorgenommen, ein verhältnismäßig sehr einfaches Verfahren, das für unsere Zwecke völlig ausreichend genaue Werte lieferte, welche, auf Harnsäure berechnet, die nach Ludwig-Salkowski gefundenen Harnsäurezahlen durchweg um 0,05—0,1 g übertrafen. Die oft in großer Menge im Urin ausgefallene reine Harnsäure wurde im Gooch'schen Tiegel getrocknet und gewogen und der gelösten hinzugerechnet.

Herr Professor D. Gerhardt hatte die Liebenswürdigkeit, einen Teil der Purinbasenbestimmungen für mich zu übernehmen. Ich sage ihm dafür ebenso wie für vielfache Belehrung und Anregung meinen verbindlichsten Dank.

Tabelle I (1. Fall).

Datum und Körpergewicht	Harnmenge	Nahrungs-N	Harn-N	P ₂ O ₅	Harnsäure	Purinbasen (Basen-N)	Leukozytenzahl	Bemerkungen
1904								
2. X. 118 Pfd.	2000	ca. 20 – 22 g N, davon 7,5 g in Milch, 3,7 g in Brot, 9–10 g in Fleisch			0,7			
6. X. 7. X. 121 Pfd.	2560 2020			2,6	0,57 0,62	0,0546	8075	
10. X. 11. X.	2530 1950	"	19,66	5,09 4,46	0,68 0,71	0,083 0,0478		
13. X. 14. X.	2100 2620	"	18,34 21,62	4,15 4,80	0,69 0,66			
16. X. 18. X. 20. X. 125 Pfd.	1640 2280 2010	"		3,52 3,79 3,52	0,51 0,53	0,0425 0,0294	7500	Milztumor sehr verkleinert
21. X. 23. X. 24. X.	1500 1190 1330	ca. 15,0 g ca. 17,0 g "	10,92 13,49 12,23	2,70 3,13 2,53	0,4		7812	
Datum und Körpergewicht	Harnmenge	Nahrungs-N	Harn-N	P ₂ O ₅	Harnsäure	Alloxurkörper ¹⁾	Leukozytenzahl	Bemerkungen
1904								
27. XI. 135 Pfd.	1870	ca. 18 g		3,06	1,07		25000	Milztumor wie früher
1905								
14. III. 127 Pfd.	1040	15,4	9,05			1,21	86000	Starke Vergröße- rung des Milz- tumors
15. III.	1010	20,3	8,62			1,24	83000	
16. III.	1260	16,0	9,52					
17. III.	1330	16,8	9,42	1,76		1,32	75000	
21. III.	1970	17,8	13,72	2,1		1,31	77000	
22. III.	1330	18,2	12,47					
23. III.	1900	17,5	12,12					
24. III. 25. III.	1350 1600	16,4 16,5	12,22 11,87			1,32	85000	
		50,4	+ 4,93 in Fäces 40,14					
2. VII.	970	ca. 16,0				1,14 g	47000	

1) Auf Harnsäure berechnet.

Tabelle II (4. Fall).

Datum und Körpergewicht	Harnmenge	Nahrungs-N	Harn-N	P ₂ O ₅	Harnsäure	Alloxurkörper	Purinbasen (Basen-N)	Lenkocytenzahl	Bemerkungen
1904									
6. XI. 15 Pfd.	1580	19,05	13,26	2,08	1,14			533000	
7. XI.	1350	19,2	14,43	2,02					
8. XI.	1400				1,27		0,0626		
9. XI.	1570	21,4 17,2 21,0	18,32		1,25				
10. XI.	1180		15,77	2,47					
11. XI.	1375		17,0	2,81	1,3				
		59,6	+ 6,38 Fäces						
			57,47						
14. XI.	1000	17,0	13,72		1,17		0,0588		
16. XI. 113 Pfd.	1100	19,5	15,4		1,23				
18. XI.	1410			3,50	1,46			452000	(12. Bestrahlungstag!)
20. XI.	1795	22,0	21,6						
21. XI.	1890	16,3 16,3 16,3	19,8		1,52				Merkliche Abnahme des Milztumors
22. XI.	1770		17,74		1,13				
23. XI. 112 Pfd.	1490		17,73	3,53	1,36		0,081	449000	
		48,9	+ 5,88 Fäces						
			61,15						
27. XI.	2030			3,18	1,5				Rasch fortschreitende Verkleinerung der Milz (wesentliche Besserung des subj. Befindens)
29. XI.	1800	22,5	16,78		1,04				
4. XII. 115 Pfd.	1800				1,48				
6. XII.	1980				1,24				Allmähliche Verkleinerung des Milztumors
8. XII. 118 Pfd.	2425	23,0	20,41		1,43			375000	
10. XII.	1750			3,71	1,42		0,095	329000	
11. XII.	1800	24,5	20,66					282000	
13. XII.	1600	25,7	18,86	3,13	1,28			322000	
15. XII. 118½ Pfd.	1970	27,0	21,18	4,23	1,47			235000	
16. XII.	1700	25,0 25,4 25,0 75,4	23,99	4,25		1,79		225000	
17. XII.	1290		17,91	4,70	1,25			280000	
18. XII.	1700		22,94	5,45	1,57			235000	
			+ 5,66 Fäces						
			71,50						
19. XII.	1650				1,58			271000	Beträchtliche Verkleinerung des Milztumors
20. XII.	1600				1,33				

(Fortsetzung von Tabelle II.)

Datum und Körpergewicht	Harnmenge	Nahrungs-N	Harn-N	P ₂ O ₅	Harnsäure	Alloxurkörper	Purinbasen (Basen-N)	Leuko-cytenzahl	Bemerkungen
1904									
21. XII.	1670	24,7	20,34						
22. XII.	1780			3,68	1,18			207 000	
121 Pfd.									
1905									
3. I.	1710	ca. 22,0	20,0	3,96	0,998			173 000	
122 Pfd.								150 000	
4. I.	1700	"	18,08	3,43	1,07	1,16		157 000	
5. I.	2070	"	18,76	3,95	1,23			139 000	
6. I.	1750	"	19,6		1,14	1,27	0,103	120 000	Milz erheblich kleiner nahezu auf das Hypochondrium schränkt
7. I.	1800			3,42		0,98		141 000	
8. I.	1640	"	16,3	3,57	0,94	1,01		131 000	
9. I.	1900	"	20,05	4,08		1,17		117 000	
10. I.	1900	24,3	21,33	4,18	1,15	1,19		124 000	
12. I.	1730	25,7	22,61		1,22			130 000	
123 Pfd.									
13. I.	1660	22,0	23,2	4,56	1,31	1,37	0,078	108 000	
14. I.	1850	24,4	20,0	3,93		1,24		82 000	
15. I.	1950	24,6	22,65	4,87		1,13		104 000	
16. I.	1620	23,2	18,99	3,76	1,0	1,0			
17. I.	2000	25,5	19,32	3,90		1,0		101 000	
18. I.	1940			4,26		1,06		89 000	
19. I.	2020	25,0	17,36	3,8		0,91		87 000	
125 Pfd.									
20. I.	1860	25,3	17,34	3,81		0,78		79 000	
22. I.	2010	24,2	20,72	4,2	1,17	1,12		77 000	Allmähliche Abnahme des Milztumors
23. I.	1660	25,5	17,1	3,4		0,83		80 000	
24. I.	1670	25,8	20,24	4,0		1,1		68 000	
25. I.	1620	23,9	20,77	4,21	0,94	1,2		60 000	
27. I.	1860	23,5	20,77	4,18	0,8	0,97		85 000	
127 Pfd.									
9. II.	1700	25,3	19,04	2,72	1,05			69 000	
122 Pfd.									
10. II.	2000	25,0	17,52	2,8	0,80	0,86	0,052	71 000	
12. II.	1670	23,8	16,71	2,72	0,84		0,049	91 000	
14. II.	2130	26,0	19,68		0,96			80 000	
16. II.	2150	20,7	21,2	2,36		1,30		67 000	
128 Pfd.									
17. II.	1530	15,3	19,57			1,2		68 000	Phlegmone. Rapide Anschwellung der Milz
18. II.	1450	6,0	20,3			1,7		69 000	
19. II.	1950			4,09		2,04		95 000	Zunahme der Milz- anschwellung
21. II.								136 000	

Tabelle III (5. Fall).

Datum und Körpergewicht	Harnmenge	Nahrung-N	Harn-N	P ₂ O ₅	Harnsäure	Alloxurkörper	Leukozytenzahl	Bemerkungen
1905								
9. II. 90 Pfd.	550	ca. 11,0	7,51	2,36	0,83		200 000	
10. II.	510		8,14		0,80	0,84	200 000	
12. II.	750	ca. " 16,0	11,19	2,38	1,05		214 000	
13. II.	700		11,27					
14. II.	720	16,5	11,76	2,34	0,90		177 000	
15. II.	680	15,6	10,86			1,01	173 000	
16. II. 89½ Pfd.	800	15,8	12,74	2,56	1,09	1,17	194 000	
17. II.	800	16,8	13,03			1,0	179 000	
18. II.	860					1,22	185 000	
19. II.	910	16,6	15,28	2,86			171 000	
21. II.	960	15,9	14,51				182 000	
22. II.	990	14,5	12,98	2,72		1,24	161 000	
23. II. 89 Pfd.	1230	14,8	16,59				182 000	
24. II.	980	16,0	13,47	2,82	1,34	1,39	140 000	15. Bestrahlungstag, Abnahme des Milztumors.
25. II.	1420	17,3	20,32	4,2		1,61	128 000	Rasche Verkleinerung der Milz
26. II.	910	15,4	13,88			1,23	132 000	
27. II.	900	15,6	13,55	2,47	1,02	1,13	100 000	
28. II.	1100					1,27	89 000	
1. III. 88 Pfd.	1210	15,5	14,83				97 000	
2. III.	1720	15,4	15,89	3,26		1,33	76 000	
3. III.	1240	16,4	15,79					
4. III.	1400	16,3	15,79				71 000	
5. III.	1610	17,0	15,81			1,25	79 000	
8. III.							67 000	
9. III.							41 000	
10. III.							45 000	
12. III. 87½ Pfd.	1270	17,8	16,72			1,13	42 000	
13. III.	1620	18,8	18,32			1,15	33 000	
14. III.	1680	16,2	15,99				36 000	
15. III.	1460	20,3	19,78				30 000	
16. III.	1990	18,9	18,38				29 000	
17. III.	2220	18,6	16,28	3,06		1,02	22 000	
21. III.	2280	17,8	17,87	3,30		0,95	18 000	
23. III. 87 Pfd.	1460	17,5	16,76					
24. III.	1900	16,4	15,21			0,79	12 000	Sehr langsame Verkleinerung der Milz
31. III. 89 Pfd.	1390	19,3	19,6			0,71	20 000	
7. IV. 92 Pfd.	1520	17,55	16,89			0,78	21 000	

(Fortsetzung von Tabelle III.)

Datum und Körpergewicht	Harnmenge	Nahrungs-N	Harn-N	P ₂ O ₅	Harnsäure	Alloxurkörper	Leukocytenzahl	Bemerkungen
1905								
12. V.	1610					0,62	7 500	Milz allmählich sehr klein geworden Recidiv des Gesichtes Erysipel
18. V.	1660	ca. 17,0				0,58	7 100	
25. V. 92 Pfd.	1400	"	14,34			0,82	7 500	
8. VI.	1620	"	12,92		0,53	0,56	7 000 10 000	

Tabelle IV (7. Fall).

Datum und Körpergewicht	Harnmenge	Nahrungs-N	Harn-N	P ₂ O ₅	Purin-körper	Leukocytenzahl	Bemerkungen
1905							
25. VI. 111 ² / ₅ Pfd.	1000	ca. 15,0	9,66	1,7	1,43 g	27 000	
27. VI.	980	ca. 15,0	10,0	1,61	1,09		
2. VII.	1640				1,58		
3. VII.	1750	ca. 19,0	18,91		1,599	27 500	
4. VII.	1700	19,8	18,18		1,67		
5. VII.	1810	19,6	19,41		1,64		
6. VII.	1620	19,55	19,62	4,69	1,58		
7. VII.	1650	21,05	20,97	4,86	1,68	28 500	Beginn der Verkleinerung der Milz
8. VII.	1400	18,2	16,62	3,78	1,56		
9. VII.	1580	19,05	16,28				
10. VII.	1720	19,8	19,36	7,9	1,68	31 700	
11. VII.	1820	20,95	21,19		1,69		
12. VII.	1990	19,85	22,56	8,15	1,99		Deutlicher Rückgang des Milztumors
13. VII. 107 ² / ₅ Pfd.	1510	20,5	20,16				
14. VII.	1620	20,5	19,14			29 300	
15. VII.	1910	20,55	20,85	4,77			
16. VII.	2010	20,3	21,94	5,02	1,66	34 300	
18. VII.	1960	19,26	19,65		1,86		Fortschreitende Abnahme des Milztumors
19. VII. 110 Pfd.	1920	19,5	20,59			25 000 15 000	
12. VIII. 112 Pfd.	1920				1,21		
13. VIII.	1710	20,1	19,6	3,93	1,13		
14. VIII.	1920				1,17	12 000	

Betrachten wir nun das Verhalten der Purinkörper und speziell der Harnsäureausscheidung in diesen 7 röntgenbehandelten Fällen von myeloider Leukämie, so ergibt sich, daß die Harnsäureausscheidung bei myeloider Leukämie unter dem Einfluß der Röntgenbestrahlung der Milz zugleich mit dem Rückgang der leukämischen Beschaffenheit des Blutes und der Organe in einer gesetzmäßigen Weise verändert wird. Und zwar äußert sich der Einfluß der Bestrahlung in zwei (entgegengesetzten) Richtungen, nämlich 1. in vorübergehenden Steigerungen der Harnsäureausscheidung und 2. in einer allmählich fortschreitenden Abnahme der ausgeschiedenen Harnsäuremenge bis auf normale Werte.

Die Steigerungen der Harnsäureausscheidung können, weil sie rasch vorübergehen, verhältnismäßig leicht übersehen werden und sie treten deswegen auch am deutlichsten in denjenigen Fällen (4 und 5) hervor, in denen die häufigsten Bestimmungen vorgenommen wurden.

In den ersten 8—10 Tagen der Behandlung war keine deutliche Beeinflussung der Harnsäureausscheidung erkennbar. Ob der erste allmähliche Anstieg der Harnsäuremenge (z. B. im Fall 5 von 0,8 auf 1,0 g) mit der Bestrahlung zusammenhängt, ist mindestens zweifelhaft; ebensowohl dürfte diese geringe Zunahme auf die Hebung der Ernährung zurückzuführen sein.

Bei der von uns angewendeten Dosierung der Behandlung (täglich 10—15 Minuten lange Bestrahlung mit mittelweichen Röhren) war die erste deutliche Steigerung der Harnsäureausfuhr nach etwa 10—14 tägiger Bestrahlung zu beobachten, während eine Reihe von weiteren Steigerungen in unregelmäßigen Intervallen nachfolgte. Namentlich die ersten Steigerungen waren recht beträchtlich (es handelt sich um Zunahme der Harnsäure um 0,3—0,6 g bei Gesamttagesmengen von 1,0—1,6 g), aber auch die späteren Anstiege stellen so ausgesprochene Erhebungen über die durchschnittliche Harnsäuremenge dar, daß man ihnen (bei der gleichmäßigen Ernährung) eine besondere Bedeutung zusprechen kann.

Sucht man nun nach einer Erklärung, so fällt sofort auf, daß die Harnsäurevermehrung mit merkwürdiger Regelmäßigkeit zeitlich mit dem Rückgang des Milztumors und der Abnahme der Leukocytenzahl des Blutes zusammentrifft. Am klarsten zeigt sich das zeitliche Zusammentreffen wieder in den Fällen 4 und 5, in denen die Wirkung der Bestrahlung durch tägliche Leukocyten-

zählungen kontrolliert wurde. Und zwar erfolgte die Zunahme der Ü-Menge oft genau innerhalb der 24 Stunden, in denen die Abnahme der Leukocytenzahl zu konstatieren war. Am augenfälligsten war diese Koinzidenz bei den rapiden Leukocytenstürzen.

Es fragt sich nun, auf welche Weise die Verringerung der Leukocytenzahl zustande kommt, welcher Art bzw. wie intensiv die schädigende Einwirkung auf die wuchernden Zellen ist. Aus den experimentellen Untersuchungen von Heineke¹⁾ wissen wir, daß gerade die weißen Zellen des Blutes wenig widerstandsfähig gegenüber den Röntgenstrahlen sind. Während Heineke den histologischen Nachweis des Kernzerfalles in den hämatopoetischen Organen erbrachte, haben Helber und Linser²⁾ nach langdauernder Bestrahlung von Versuchstieren vollständiges Verschwinden der Leukocyten aus dem Blute beobachtet und durch Untersuchung der Organe wahrscheinlich gemacht, daß der Schwund der Leukocyten nicht etwa durch Retention in irgend einem Organe, sondern durch direkte Zerstörung im kreisenden Blute zustande kommt.

Zwar darf man aus dem Verhalten der normalen Leukocyten des gesunden Tieres nicht ohne weiteres auf die pathologischen und in starker Wucherung begriffenen Leukocytenformen des Menschen schließen. Aber auch nach unseren klinischen Beobachtungen müssen wir es als in hohem Grade wahrscheinlich bezeichnen, daß die Abnahme der Leukocytenzahl wenigstens zunächst durch einen gesteigerten Zerfall von Leukocyten zustande kommt. Dafür spricht vor allem die Tatsache, daß die Abnahme der Zahl in Form von einzelnen sog. Leukocytenstürzen erfolgt. Wenn innerhalb eines oder weniger Tage die Leukocytenzahl des Blutes um 30—50 000, ja nicht selten um 100 000 pro cmm abnimmt, und wenn dabei gleichzeitig eine rasche Anschwellung der mit Leukocyten vollgepfropften leukämischen Milz statthat, so darf in diesen Tagen ein gesteigerter Zerfall von nukleinhaltigem Gewebe wohl mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit erwartet werden.

Da nun gerade in diesen Tagen, in denen ein rascher Rückgang der Leukocytenzahl und des Milztumors beobachtet wurde, regelmäßig eine auffällige Vermehrung der Harnsäureausscheidung festgestellt werden konnte, so sind wir wohl berechtigt, zu er-

1) Heineke, H., *Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.* 1904 Bd. 14 p. 21. *Deutsche Zeitschr. f. Chir.* 1905 Bd. 78 p. 196.

2) Helber E., u. Linser P., *Münc. med. Wochenschr.* 1905 Nr. 15 p. 689.

klären, daß hier eine Kongruenz zwischen einer Steigerung des Leukocytenzerfalles und einer Steigerung der Harnsäure besteht. Des histologischen Nachweises des Kernzerfalles, der übrigens im Tierexperimente bereits erbracht ist, wird es kaum noch bedürfen. Nach dem Gesagten dürfen wir schon heute die Steigerung der Harnsäureausscheidung unbedenklich als den Ausdruck eines gesteigerten Zerfalles von Leukocytenkernen betrachten.

Eigentümlicherweise stellt nun die Vermehrung der Harnsäure, wie oben beschrieben wurde, eine rasch vorübergehende Erscheinung dar, die eben eng an die Leukocytenstürze gebunden ist.

Im weiteren Verlaufe der Behandlung hält die Harnsäurevermehrung trotz fortschreitender Abnahme der Leukocytenzahl und weiterer Verkleinerung der Milz nicht nur nicht an, sondern sie macht sogar einer ganz einwandfreien Verminderung der Harnsäureausscheidung Platz. Zwar treten auch jetzt noch (zugleich mit einem rapiden Abfall der Leukocytenzahl von einem Tage zum anderen) vorübergehende Steigerungen auf, dieselben erreichen aber nie mehr die ursprüngliche Höhe und allmählich sinken die Harnsäuremengen mehr oder weniger parallel mit dem Rückgang der leukämischen Veränderungen bis auf normale Werte. Gleichzeitig vorgenommene Bestimmungen der Purinbasen zeigten, daß auch die Basenwerte sich in durchaus normalen Grenzen hielten, eine „vikariierende“ Steigerung der Basenausscheidung (in dem Sinne von Gottlieb¹⁾ und Gumprecht²⁾) war im Zustande der Besserung der Leukämie nicht nachzuweisen. Der Rückgang der gesamten Purinkörperausscheidung wird aber erst dann in seiner ganzen Größe gewürdigt, wenn man bedenkt, daß während dieses Rückganges die Ernährung wesentlich gehoben und der N-Stoffwechsel oft auf mehr als das Doppelte erhöht wurde, so daß das Verhältnis von \bar{U} -N zu Gesamt-N anfangs 1:25, später 1:75 bis 1:90 betrug.

Suchen wir uns nun die Ursache und die Bedeutung dieses Rückganges der Purinkörper zu erklären, so drängt sich uns sofort die Frage auf, ob denn angenommen werden darf,

1) Bondzynski, St., und Gottlieb, R., Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakolog. 1895 Bd. 36 p. 127.

2) Gumprecht, Zentralbl. f. allgem. Path. 1896 Bd. 7 p. 820.

daß die Steigerung des Zellzerfalles die einzige Wirkung der Röntgenbestrahlung sei, und ob auch die weitere und längere Zeit anhaltende Verminderung der Leukocytenzahl auf die gleiche Weise (d. h. durch eine fortlaufende Steigerung des Leukocytenzerfalles) zustande komme. Das ist nun gewiß nicht der Fall.

Würden wir durch die Bestrahlung nur eine Beschleunigung des Leukocytenzerfalles erzielen, ohne die Zellneubildung zu beschränken, dann würde zweifellos ein unheilvoller Einfluß auf den ganzen krankhaften Zellwucherungsprozeß ausgeübt werden: es würde durch die schnelle Vernichtung der alten Zellen gewissermaßen nur rascher und reichlicher Platz für neue Zellen geschaffen und die Zellneubildung womöglich angeregt und befördert werden. Der Körper würde immer wieder neue Zellen an Stelle der zerfallenen bilden und müßte sich dabei schneller als sonst aufarbeiten und erschöpfen, ein starker Eiweiß- und Kräfteverlust würde die unausbleibliche Folge sein. Schon die günstige Beeinflussung des Allgemeinzustandes, die eine der ersten, regelmäßigsten und dauerhaftesten Folgeerscheinungen der Röntgenbehandlung darstellt, spricht gegen eine solche Annahme. Ferner deutet auch die qualitative Veränderung des Blutbildes darauf hin, daß hier nicht einfach eine Herabsetzung des Zellreichtums durch gesteigerten Zerfall statthat, sondern daß die einzelnen Zellformen in verschiedener Weise beeinflußt werden.

Nun ist aber aus dem Tierexperiment bekannt, daß neben der intensiv schädigenden Wirkung der Bestrahlung, die zur Zerstörung der Zellen und zum Zerfall der Kerne führt, noch eine zweite Fähigkeit der Strahlen zu beachten ist, auf die vor allem Albers-Schönberg¹⁾ und Perthes²⁾ hingewiesen haben, das ist ein hemmender Einfluß auf die Zellteilung, auf die Neubildung junger Zellen.

In der Tat zwingen die klinischen Beobachtungen zu der Annahme, daß auch beim Rückgang der leukämischen Blut- und Organveränderung nicht nur eine Steigerung des Zell-

1) Albers-Schönberg, Über eine bisher unbekannte Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Organismus der Tiere. Münch. med. Wochenschr. 1903 Nr. 43.

2) Perthes, Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf epitheliale Gewebe, insbesondere auf das Carcinom. Arch. f. klin. Chir. Bd. 71 p. 955. — Versuche über den Einfluß der Röntgenstrahlen und Radiumstrahlen auf die Zellteilung. Deutsche med. Wochenschr. 1904 p. 632.

zerfalls, sondern auch eine die Zellneubildung hemmende Einwirkung der Strahlen eine große Rolle spielt.

Und wenn die anderen Zeichen trügen sollten, so ist es schließlich das Verhalten der Harnsäureausscheidung selbst welches mit Bestimmtheit beweist, daß hier zwei ganz verschiedenartige Einwirkungen der Strahlen auf die Zellen nebeneinander herlaufen. Während die rapiden Stürze der Leukocyten mit einer Steigerung der Harnsäure verbunden sind, geht die allmähliche Abnahme der Leukocyten mit einer Abnahme der Harnsäure einher. Würde der gesteigerte Zerfall anhalten und allein die Verminderung der Zahl bewirken, so müßte der Zerfall mit der fortschreitenden Abnahme der Leukocyten zunehmen und wir müßten danach unbedingt eine fortschreitende Zunahme der Harnsäure erwarten. Tatsächlich geht aber die Harnsäureausscheidung allmählich mehr und mehr zurück: und wie die vorübergehenden Steigerungen der Harnsäure der Ausdruck des gesteigerten Zellzerfalles sind, so ist die allmähliche Abnahme der Harnsäure der Ausdruck der Abnahme des Zellzerfalles. Wenn aber bei Herabsetzung des Zellzerfalles die Zahl der Zellen geringer wird, so kann diese Verringerung der Zahl nur auf eine Verringerung der Zellbildung zurückgeführt werden.

So wird denn die Abnahme der Harnsäure im Zustand der Besserung der Leukämie zum Ausdruck der Abnahme der Zellneubildung, doch ist diese Beziehung offenbar nur eine indirekte und eben dadurch bedingt, daß parallel mit der Abnahme der Zellbildung auch der Zerfall der Zellen verringert wird.

Die zuerst beobachteten enormen Steigerungen der Harnsäure zu einer Zeit, wo die Zellwucherung sicher geschädigt wird, im Vergleich zu den geringen Schwankungen der \bar{U} -Ausscheidung bei dem allmählichen Fortschreiten der leukämischen Veränderungen, sind der beste Beweis dafür, daß es nicht eigentlich die Wucherung der Zellen ist, welche die Harnsäurevermehrung hervorruft, daß die Harnsäure nicht etwa ein Stoffwechselprodukt der lebenden Zellen darstellt, sondern daß sie in erster Linie dem Zerfall der Zellen ihre Entstehung verdankt.

Zwischen dem Grade des Zellzerfalles bei der myeloiden Leukämie, wenigstens soweit wir ihn therapeutisch beeinflussen

und beurteilen können, und der Größe der Harnsäureausscheidung besteht ein unverkennbarer Parallelismus.

Andererseits kann man gerade an der Hand der röntgenbehandelten Fälle von Leukämie mit aller Deutlichkeit nachweisen, daß die von Horbaczewski und anderen angenommene bestimmte Beziehung zwischen der Harnsäuremenge und der Höhe der Leukocytose des Blutes sehr oft vermißt wird. So finden sich im 5. Fall bei einem Leukocytengehalt von 200000 und von 18000 ungefähr die gleichen Harnsäurewerte, im 4. Fall wird bei 225000 Leukocyten mehr Harnsäure ausgeschieden, als vorher bei ca. 500000. Und das ist auch leicht verständlich. Der jeweilige Leukocytengehalt des Blutes ist an sich kein Maßstab für die Größe des Zerfalles; und wenn die Harnsäure von dem letzteren abhängen soll, so kann sie unmöglich dem Leukocytengehalt des Blutes immer parallel gehen. Gewöhnlich sehen wir beim Fallen und beim raschen Anstieg der Leukocytenzahl die Harnsäuremengen verhältnismäßig hoch, während die \bar{U} -Mengen erheblich geringer sind, wenn sich die Leukocytenzahl längere Zeit auf gleicher Höhe gehalten hat. Selbstverständlich bietet aber auch der mehr oder minder rasche Wechsel in der Leukocytenzahl des Blutes allein noch keine genügend zuverlässige Handhabe zur Beurteilung des Verlaufes des krankhaften Zellwucherungs- und -zerfallsprozesses. Die therapeutische Beeinflussung der Krankheit, wie sie durch die Röntgenbehandlung erzielt wird, gewährt uns nun aber die Möglichkeit, den Verlauf der Krankheit in einer ganz bestimmten Richtung längere Zeit zu verfolgen und das Verhältnis der leukämischen Blut- und Organveränderung zur Harnsäureausscheidung unter verschiedenen gewissermaßen experimentell geschaffenen Verlaufseigentümlichkeiten zu beobachten.

Besonders stark ist die Harnsäureausscheidung gewöhnlich im Recidiv der Erkrankung. Mit dem ersten Wiederansteigen der Leukocyten tritt wieder dauernde Steigerung der Harnsäure in die Erscheinung und zwar ist dieselbe von Anfang an ziemlich beträchtlich: die Vermehrung der Harnsäure geht der stärkeren Leukocytose des Blutes voraus, sie ist das erste, ja m. E. sogar sicherste Zeichen des wieder beginnenden Wucherungs- und Zerfallsprozesses der Leukocyten; die Hyperleukocytose des Blutes ist dagegen nur das fertige Ergebnis einer neuen Ausschwemmung von Leukocyten in das Blut.

Das Verhalten der Harnsäureausscheidung ist in den röntgenbehandelten Fällen von Leukämie in der Tat ein ganz eindeutiges. Immer wieder können wir uns überzeugen, daß die Harnsäuremengen dann steigen, wenn ein gesteigerter Kernzerfall wahrscheinlich ist und umgekehrt. Die Harnsäure erscheint als ein Gradmesser für die wechselnde Größe des Kernzerfalles, und ihre Bestimmung gewinnt damit wieder eine Bedeutung, die sie bereits verloren zu haben schien.

Freilich dürfen wir die Veränderungen in der Größe der Harnsäureausscheidung nur bei einem und demselben Individuum vergleichen, denn nur bei dem gleichen Individuum scheint unsere stillschweigende Voraussetzung zuzutreffen, daß die Harnsäureausscheidung, die wir allein bestimmen können, auch der Harnsäurebildung parallel gehe. Selbstverständlich kann aber nur die Menge der gebildeten Harnsäure dem Nucleinzerfall direkt proportional sein, und da wir heute wissen, daß auch bei krankhafter Steigerung der Harnsäurebildung nur ein Teil und zwar ein bei den verschiedenen Individuen verschieden großer Teil der gebildeten Harnsäure als solche aus dem Körper ausgeschieden wird, so dürfen die Harnsäureausscheidungswerte verschiedener Individuen nicht miteinander verglichen werden. Die Harnsäuremenge läßt niemals einen Schluß auf die absolute Größe des Zellzerfalles zu, sondern wir sind nur berechtigt, aus einer Veränderung der \bar{U} -Ausscheidungsgröße bei gleichbleibender Nahrungsnucleinzufuhr auf eine gleichsinnige Veränderung des Nucleinzerfalles zu schließen.

In bezug auf die Stickstoff- und Phosphorsäureausscheidung kann ich mich kürzer fassen. Was zunächst das Verhalten des N betrifft, so hatten Fleischer und Penzoldt¹⁾, Sticker²⁾ u. a. in einigen Fällen von Leukämie eine auffallend hohe N-Ausscheidung beobachtet. Die Vermutung aber, daß ein gesteigerter Eiweißzerfall bei der Leukämie die Regel sei, hat sich nach neueren Untersuchungen³⁾ nicht bestätigt. Fleischer und

1) Fleischer u. Penzoldt, Beiträge zur Lehre von der linealen, myelogenen, sowie der lymphatischen Form der Leukämie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1880 Bd. 26 p. 368.

2) Sticker, Georg, Beitrag zur Pathologie und Therapie der Leukämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 14 1888 p. 80—146.

3) Literatur s. bei Magnus Levy, Über den Stoffwechsel bei akuter und chronischer Leukämie. Virch. Arch. Bd. 152 p. 107, 1898, und Schmid, Julius, Ein Beitrag zum Stoffwechsel bei der chronischen Leukämie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 77 p. 505.

Penzoldt hatten übrigens auch die Erhöhung des N nur in schweren Fällen und bei Zunahme der Kachexie behauptet. In den chronisch verlaufenden Fällen von myeloider Leukämie kommt sehr oft N-Gleichgewicht und auch N-Ansatz vor; und nur die akut verlaufenden Leukämieformen sind regelmäßig mit starkem N-Verlust verbunden.

Über den Einfluß der Röntgenbestrahlung auf den Stickstoff-Stoffwechsel liegen bisher nur wenige Untersuchungen vor. Baermann und Linser¹⁾ fanden bei Stoffwechselgesunden in den ersten Tagen der Bestrahlung eine geringe Erhöhung der N-Ausscheidung im Harn zugleich mit einer Erhöhung der Temperatur; sie nehmen daher die Entstehung eines Toxins durch Zerfall von Gewebe und dessen Resorption an.

In 2 röntgenbehandelten Fällen von Leukämie wurde dagegen eine Steigerung der N-Ausscheidung vermißt (Clemens²⁾, Loßen und Morawitz³⁾, und nur in einem Falle, der allerdings rasch letal verlief, konnten Loßen und Morawitz wenige Tage nach Beginn der Bestrahlung eine beträchtliche Zunahme der N-Ausscheidung feststellen.

In unseren Fällen bestand fast durchweg N-Gleichgewicht oder N-Retention. Die absolute Größe des N-Umsatzes nahm mit der Besserung des Allgemeinzustandes regelmäßig zu, aber die ausgeschiedenen N-Mengen blieben gewöhnlich weit hinter dem N-Gehalt der zugeführten Nahrung zurück. Um so auffälliger war es, daß an einzelnen Tagen bzw. in kurzdauernden Perioden, die mehrere Tage umfaßten, die N-Einfuhr von der N-Ausfuhr übertroffen wurde. Freilich sind diese vorübergehenden Steigerungen der N-Ausscheidung nicht sehr bedeutend und nur mit Vorbehalt zu berücksichtigen, da die Nahrungszufuhr nach den üblichen Durchschnittswerten berechnet wurde und es sich daher nur um approximative Werte handelt. Merkwürdigerweise wiederholte sich aber diese Erscheinung in 4 Fällen und zwar stets um dieselbe Zeit der Strahlenwirkung, nämlich zu einer Zeit, wo ein rascher Rückgang der leukämischen Veränderungen beobachtet wurde und auch aus anderen Zeichen (Steigerung der Harnsäure-

1) Baermann u. Linser, Über die lokale und allgemeine Wirkung der Röntgenstrahlen. München. med. Wochenschr. 1904 Nr. 23.

2) Clemens, Stoffwechseluntersuchung in einem Falle von myeloider Leukämie, mitgeteilt von Schleip und Hildebrandt, Münch. med. Wochenschr. 1905 Nr. 9.

3) l. c.

ausscheidung) ein gesteigerter Zerfall von Körperzellen vermutet werden durfte. So sehen wir im 5. Falle (Tabelle III) am 23. und namentlich am 25. Februar eine Zunahme der N-Ausscheidung zugleich mit einer Zunahme der P_2O_5 und eine beträchtlichen Vermehrung der Harnsäure, während die Leukocytenzahl von 180 000 auf 128 000 sinkt und die Milz merklich abschwilt. Im 4. Falle (Tabelle II) beginnt am 20. November plötzlich eine hohe N-Ausscheidung. In den folgenden drei Tagen, in denen auch der N-Gehalt der Fäces bestimmt wurde, wird (bei etwas verringerter N-Zufuhr) über 12,0 g mehr N ausgeschieden, als eingeführt wurde. Auf die Steigerung des N im 2. Falle wurde oben bereits hingewiesen. Im 7. Falle (Tabelle IV), in dem die N-Werte ebenso wie die Harnsäurewerte durchweg hohe sind, finden sich mehrfache Erhebungen der N-Ausscheidung über die N-Zufuhr, besonders vom 10.—12. und vom 15.—19. Juli, die stärkste N-Ausscheidung vom 12. Juli fällt zusammen mit einer starken Steigerung der Harnsäure (auf 1,99) und der P_2O_5 (auf 8,15 g) und mit nachweislicher Verkleinerung des Milztumors. Die Gleichartigkeit dieser Beobachtungen spricht doch wohl dafür, daß wir es hier mit vorübergehenden Steigerungen der N-Ausscheidung zu tun haben, die wir als die Folge der Bestrahlung und als den Ausdruck eines gesteigerten Zerfalles von Körpereiweiß auffassen dürfen.

Ähnlich verhielt sich auch die Phosphorsäure; sie ließ ebenfalls einzelne Steigerungen erkennen, die mit den Steigerungen der Harnsäure zusammenfielen. Diese vorübergehenden Steigerungen erreichten meistens nur eine mäßige Höhe, nur in dem 7. Falle (Tabelle IV), in dem auch die N- und \bar{U} -Ausscheidung dauernd groß war, fanden sich sehr hohe P_2O_5 -Werte und ein Verhältnis der P_2O_5 :N = 1:2,7. In einem Falle (Fall 1) war die P_2O_5 -Ausscheidung im Zustande der Besserung der Leukämie (bei N-Gleichgewicht mit ziemlich hohem N-Umsatz) kurze Zeit auffallend hoch, so daß das Verhältnis P_2O_5 :N = 1:4 betrug. Im allgemeinen aber hielten sich die geringen Schwankungen der Phosphorsäure in normalen Grenzen und gingen meist der N-Ausscheidung parallel.

Was lehren nun die Ergebnisse unserer Stoffwechseluntersuchungen im Zusammenhalt mit unsern klinischen Beobachtungen und den von anderer Seite¹⁾ mitgeteilten klinischen Erfahrungen

1) Literatur zusammengestellt von Schirmer, Die bisherigen Ergebnisse der Röntgenbehandlung bei Leukämie und Pseudoleukämie. Zentralbl. für die

über das Wesen der eigentümlichen Beeinflussung, welche die Leukämie durch die Röntgenbestrahlung erfährt.

Es kann jetzt als sicher gelten, daß durch die Röntgenbestrahlung (namentlich im Beginn der Behandlung) vorübergehend Steigerungen des Kernzerfalles bewirkt werden. Die angesammelten Zellmassen werden unter dem Einfluß der Bestrahlung rascher als sonst zum Zerfall gebracht; und wir dürfen vielleicht annehmen, daß dem Organismus schon durch diese Beseitigung der im Übermaß vorhandenen Leukocyten eine wesentliche Erleichterung geschaffen wird. Der weitere Rückgang der leukämischen Blut- und Organveränderungen beruht aber nicht auf dem Anhalten der Zerfallssteigerungen, sondern auf einer Beschränkung der Zellneubildung selbst. Auf dem 22. Kongresse für innere Medizin in Wiesbaden konnte ich bereits über mehrere Fälle berichten, in denen die Abnahme der Purinkörperausscheidung eindeutig festgestellt war. Heute glaube ich sagen zu dürfen, daß diese Abnahme im Zustande der Besserung der Leukämie eine regelmäßige Erscheinung ist, ja daß sie sogar die wesentlichste Erscheinung und zugleich das sicherste Zeichen der erzielten Besserung ist. Fälle, wie den zweiten von Loßen und Morawitz¹⁾ mitgeteilten, in welchen bei Leukopenie des Blutes die Steigerung der Harnsäureausscheidung und also offenbar auch der gesteigerte Kernzerfall anhält, kann man nicht zu den günstig beeinflussten Fällen rechnen; dieser unerwünschte Ausgang, der besonders bei lymphatischen Leukämieformen vorzukommen scheint, hat mit den bei der chronisch myeloiden Leukämie in der Regel therapeutisch bewirkten Veränderungen gar keine Ähnlichkeit. Hier berechtigen nicht nur die Veränderungen des Blutbildes, sondern auch die Hebung des Allgemeinzustandes und die Abnahme der Purinkörperausscheidung zu der Annahme einer Besserung und zwar einer Besserung, die durch einen hemmenden Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Zellwucherung erzielt wird.

Eine direkte Schädigung der wuchernden Zellen durch die Bestrahlung ist nach den vorliegenden experimentellen Untersuchungen durchaus wahrscheinlich. Freilich vermuten wir den Sitz der krankhaften Zellwucherung an den

Grenzgebiete der Med. u. Chir. 1905 Bd. 8 Heft 1—3 und von De la Camp, Therapie der Gegenwart. März 1905.

1) l. c.

jenigen Stellen, die wir als die Zentren der Blutbildung auch unter normalen Verhältnissen ansehen, d. h. in erster Linie im Knochenmark. Merkwürdigerweise hat sich nun aber grade die Bestrahlung der Knochen als sehr wenig wirksam herausgestellt, was mit besonderer Deutlichkeit z. B. durch den Fall 5 bewiesen wird; die gegenteiligen Behauptungen einzelner Autoren sind auf ungenügende Berücksichtigung der Nachwirkung der vor der Knochenbestrahlung angewendeten Milzbestrahlung zurückzuführen. Diese mangelhafte Wirksamkeit der Knochenbestrahlung erklärt sich allerdings bis zu einem gewissen Grade durch die schlechtere Durchlässigkeit der Knochensubstanz für die Strahlen und durch die technischen Schwierigkeiten, das gesamte Knochenmark zu treffen; aber es ist andererseits zu beachten, daß die Milzbestrahlung nicht nur wirksamer ist, (weil die Milz den Strahlen ein großes und leicht erreichbares Wirkungsfeld bietet), sondern daß sie auch allein ausreicht, um den ganzen Wucherungsprozeß zeitweilig zu unterdrücken.

Bieten sich somit noch mancherlei Schwierigkeiten für die Beantwortung der Frage, wie und wo die Wirkung der Strahlen auf die wuchernden Zellen zustande kommt, so steht doch die Tatsache fest, daß die nächste und wesentlichste Folge der Bestrahlung eine Beschränkung und Unterdrückung der Zellwucherung ist. Auch Loßen und Morawitz neigen auf Grund ihrer Stoffwechselbestimmungen dazu, eine verminderte Bildung von Leukocyten durch Beeinflussung der blutbildenden Organe anzunehmen.

Es fragt sich nun, ob mit dieser Wirkung auf die Zellwucherung alle Erscheinungen zu erklären sind, die wir bei der günstigen therapeutischen Beeinflussung der Krankheit beobachten, oder ob noch andere Wirkungen der Bestrahlung vermutet werden müssen. Daß die Beseitigung der allgemeinen Leukocytenüberschwemmung und die Unterdrückung der enormen Leukocytenwucherung, die dem Wachstum einer malignen Geschwulst ähnelt, für den Patienten zunächst eine großartige Wohltat ist, kann nicht bezweifelt werden. Es ist kaum verwunderlich, wenn mit der Unterdrückung jener krankhaften Wucherung alle Organe zu neuem Leben angefacht werden. Auch die Neubildung der roten Blutkörperchen kann, zumal eine direkt anregende Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Blutbildung unwahrscheinlich ist, wohl auf die Befreiung des Blutes und der blutbildenden Organe von der Leukocytenüberschwemmung zurückgeführt werden. So würde denn die eklatante Besserung der Leukämie gewissermaßen

rein mechanisch durch die Beseitigung der die Funktion der Organe störenden Zellmassen erklärt.

Diese Anschauung, daß alle Veränderungen, die wir bei der Röntgenbehandlung der Leukämie therapeutisch hervorrufen, möglicherweise allein auf die Beseitigung der Leukocyten zurückzuführen sind, ist zuerst von Heineke¹⁾ und von Wendel²⁾ ausgesprochen worden.

Die Möglichkeit, daß neben der direkten Schädigung der Zellen noch andere Strahlenwirkungen eine Rolle bei der Besserung der Leukämie spielen, muß zugegeben werden; indes können wir diese Wirkungen vorläufig nicht definieren. Die von Senn³⁾, Ahrens⁴⁾ und neuerdings auch von Arneth⁵⁾ geäußerte Vermutung, daß die Röntgenbestrahlung der Leukämie eine ätiologische Therapie sei, daß der Haupteffekt der Bestrahlung in einer direkten Beeinflussung des hypothetischen parasitären Erregers der Krankheit gesucht werden müsse, diese Vermutung ist m. E. nicht hinreichend begründet. Wenn die Leukocytenbildung, wie Arneth meint, nur indirekt durch Unschädlichmachung des hypothetischen Virus beeinflußt würde, so wäre es schwer verständlich, daß bei eingetretener Leukopenie das also hochgradig geschädigte Virus noch den Tod des Kranken hervorrufen könnte. Das ganze Verhalten der Krankheit nach Aussetzen der Behandlung, das rasche Auftreten der Recidive spricht gegen diese Auffassung. Die eigentliche Ursache der Krankheit wird offenbar gar nicht getroffen, der Reiz zur Wucherung bleibt, wie bei einer malignen Geschwulst, bestehen; ja unter Umständen beginnt sie in ganz akuter Weise von neuem und führt in wenigen Tagen zum Tode (Fall 3).

So sehr wir berechtigt sind, von einer Besserung der Krankheit zu sprechen, wenn Schwerkranke, die an das Bett gefesselt waren, das Gefühl der Gesundheit und Arbeitsfähigkeit wiedererlangen, so ist doch diese günstige Veränderung der Krankheit

1) Heineke, l. c.

2) Wendel, Zur Röntgenbehandlung der Leukämie. Münch. med. Wochenschrift 1905. Nr. 4.

3) Senn, Case of splenomedullary Leukaemia successfully treated by the use of the Roentgen rays. Med. Record 1903, 22. Aug.

4) Ahrens, Über einen Fall von Heilung einer schweren lienalen Leukämie mit großem Milztumor durch Röntgenstrahlen. Münch. med. Wochenschr. 1904 Nr. 24.

5) Arneth, J., l. c.

leider nicht von langer Dauer. In allen Fällen scheint bereits in den ersten Monaten nach Aussetzen der Behandlung die Vermehrung der Leukocyten von neuem zu beginnen; und die Recidive erwiesen sich der therapeutischen Beeinflussung bisher weniger zugänglich als die primäre Erkrankung. Ob sich durch Veränderung in der Technik der Bestrahlung, durch regelmäßige periodische Behandlung bessere Dauererfolge werden erzielen lassen, ist heute noch nicht zu sagen.

Arneth¹⁾ knüpft an seine (ätiologische) Auffassung von der Strahlenwirkung den therapeutischen Vorschlag, die Dauer und das Ausdehnungsgebiet der Bestrahlung zu vergrößern, um den ev. Erreger möglichst überall zu treffen und möglichst intensiv zu schädigen.

Wenn wir aus dem Ergebnis unserer Stoffwechseluntersuchungen auch für die Therapie eine Lehre zu ziehen suchen, so kommen wir zu einem anderen Schlusse: wir würden unsere Aufgabe darin erblicken müssen, unter möglichster Vermeidung allzu großer und plötzlicher Zerfallssteigerungen lediglich die Zellneubildung in langsam zunehmendem Maße zu beschränken und zu unterdrücken. Dies würde also auf eine sehr vorsichtige Dosierung der Röntgenbestrahlung hinweisen.

In der Tat lassen sich auch unsere praktischen Erfahrungen sehr wohl in diesem Sinne verwerten. Auffälligerweise haben wir in unseren ersten Fällen, in denen wir die Bestrahlung naturgemäß mit ganz besonderer Vorsicht (in zunächst nur 5—7 Minuten täglich währenden Sitzungen) anwendeten, die raschesten und günstigsten Erfolge zu verzeichnen; und merkwürdigerweise befindet sich von diesen älteren Fällen, bei denen wir bereits Recidive beobachten konnten, heute nach Jahresfrist gerade derjenige Patient im besten Zustande, der die kürzeste Zeit (nämlich nur 600 Minuten im Laufe eines ganzen Jahres) bestrahlt worden ist. Freilich ist bei der Beurteilung solcher Erfolge der schwer bestimmbare, mehr oder weniger chronische Verlauf des einzelnen Falles zu berücksichtigen, und es wird noch großer Erfahrungen bedürfen, um die beste Technik der Behandlung zu finden.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Penzoldt, gestatte ich mir für die Anregung zu diesen Untersuchungen meinen ergebensten Dank auszusprechen.

1) l. c.

Schlußsätze.

1. Die Harnsäureausscheidung wird bei myeloider Leukämie unter dem Einfluß der Bestrahlung der Milz zugleich mit dem Rückgang der leukämischen Beschaffenheit des Blutes und der Organe in gesetzmäßiger Weise verändert.

2. Der Einfluß der Bestrahlung äußert sich erstens in vorübergehenden Steigerungen der \bar{U} -Ausscheidung, zweitens und namentlich in einer allmählich fortschreitenden Abnahme der \bar{U} -us-Ausscheidung bis auf normale Werte.

3. Die vorübergehenden Steigerungen der \bar{U} -Ausscheidung fallen zeitlich zusammen mit einer raschen Abnahme der Leukocytenzahl (Leukocytenstürzen) und einer nachweislichen Verkleinerung des leukämischen Milztumors und sind als der Ausdruck einer Steigerung des Leukocytenzerfalles anzusehen.

4. Die allmähliche Abnahme der Harnsäure und der Purinbasen, die um so bedeutungsvoller erscheint, als gleichzeitig der N-Umsatz wesentlich gehoben wird, so daß das Verhältnis \bar{U} -N:Gesamt-N sich von 1:25 bis auf 1:90 verändert, ist der Ausdruck einer Abnahme des Zellzerfalles und indirekt auch der Ausdruck einer Abnahme der Zellneubildung.

5. Während zwischen der Leukocytose des Blutes und der \bar{U} -Ausscheidung ein Parallelismus sehr oft vermißt wird, besteht ein unverkennbarer Parallelismus zwischen dem Grade des Zellzerfalles, soweit man ihn therapeutisch beeinflussen und beurteilen kann, und dem Grade der \bar{U} -Ausscheidung; die Harnsäure erscheint als der sicherste Gradmesser für die Größe des Zellzerfalles, allerdings nicht für die absolute Größe, sondern nur für die Schwankungen des Zellzerfalles bei dem gleichen Individuum.

6. Auch die Stickstoff- und P_2O_5 -Ausscheidung zeigten einzelne vorübergehende Steigerungen, die gewöhnlich mit den \bar{U} -Steigerungen und einem raschen Rückgang der leukämischen Veränderungen zusammenfielen.

7. Der allmähliche Rückgang der leukämischen Beschaffenheit des Blutes und der Organe kommt im wesentlichen durch Beschränkung der Zellneubildung zustande.

8. Ob die Beschränkung der Zellwucherung die Folge einer direkten Einwirkung der Strahlen auf die Zellen ist, ist noch zweifelhaft; es ist merkwürdig, daß die Milzbestrahlung allein ausreicht, um die ganze Wucherung zu unterdrücken.

9. Die Besserung der Leukämie kann allein durch die **Beseitigung** der Zellwucherung erklärt werden. Die Annahme einer **Beeinflussung** des hypothetischen parasitären Erregers der Krankheit ist vorläufig nicht genügend begründet.

10. Die Abnahme der Purinkörperausscheidung ist das sicherste **Zeichen** der erzielten Besserung der Leukämie.

11. Es ist vorsichtige Dosierung der Röntgenbestrahlung im **Sinne** einer allmählichen Beschränkung der Zellwucherung **geboten**, um den in einzelnen Fällen beobachteten Ausgang in **anhaltende** Zellzerfallssteigerung, wenn möglich, zu verhüten.

IV.

Aus dem pathologischen Institut der Universität Marburg.

Über die Sklerose der Arteria radialis.

Von

O. Hallenberger.

(Mit 6 Abbildungen im Text und Tafel I.)

Die zahlreichen Untersuchungen über sklerotische und endarteriitische Veränderungen des Arteriensystems, die in den letzten Jahren veröffentlicht wurden, beziehen sich fast durchweg auf die großen Gefäße; von mittleren und kleineren Arterien wurden im wesentlichen nur die Gehirn- und Nierenarterien berücksichtigt. Genauere und eingehende Untersuchungen über die histologischen Veränderungen derjenigen Arterie, die der Kliniker in erster Linie zur Diagnose „Arteriosklerose“ heranzieht, nämlich der Arteria radialis, sind bisher in der Literatur nicht veröffentlicht worden.

Auf Veranlassung von Herrn Professor Aschoff habe ich es mir deshalb zur Aufgabe gestellt, die an dieser Arterie auftretenden Veränderungen genauer mit den von Voigts für den Aufbau der normalen Aorta benutzten Färbemethoden unter besonderer Berücksichtigung der Unterscheidung zwischen echten elastischen Lamellen und elastischen Fasersystemen zu untersuchen, und die Ergebnisse meiner Untersuchungen möchte ich im nachfolgenden mitteilen.

Bevor ich jedoch an mein eigentliches Thema herangehe, dürfte es vielleicht zweckmäßig sein, eine kurze Darstellung der heute bestehenden Auffassung über das Wesen und die Entstehung der Arteriosklerose im allgemeinen zu geben.

Die Lehre von der Arteriosklerose hat im Verlauf des vorigen Jahrhunderts vielfache Änderungen erfahren. Als Ursachen des sklerotischen Prozesses sah man einerseits Entzündungen und Ernährungsstörungen an, während man andererseits die sklerotischen

Verdickungen selbst als Auflagerungen aus der Blutmasse oder als hypertrophische Zustände ansprach.

Mitte der 70er Jahre suchten Koester und seine Schüler Trompetter und Krafft nachzuweisen, daß die sklerotischen Veränderungen lediglich auf entzündlichen Prozessen beruhen. Eine besondere Rolle schrieben sie dabei den Vasa vasorum zu, die die Entzündung von der Adventitia nach den inneren Gefäßhäuten fortleiten sollen. Sklerotische Veränderungen kämen demnach nur den Gefäßen zu, die Vasa vasorum besitzen. So gelang Trompetter der Nachweis, daß jedem endarteriitischen Fleck je ein Entzündungsherd in der Media und Adventitia entspricht. Diese Herde sollen in der Media der kleinen Arterien, die nur Kapillaren führen, diffus und deshalb schwer zu erkennen sein. Koester faßt seine Theorie zusammen in den Worten „die Arteriosklerose mit allen in ihrem Gefolge auftretenden Degenerationserscheinungen und Zerstörungen des elastischen Gewebes und der Gefäßwand überhaupt ist die Folge eines entzündlichen Prozesses.“

Im Gegensatz zu dieser Entzündungstheorie Koester's stellte Thoma Anfang der 80er Jahre die Theorie der kompensatorischen Endarteriitis auf. Thoma sah bald nach der Geburt im Bereich der Nabelblutbahn, die nach ihm von der Einmündungsstelle des Ductus Botalli in die Aorta bis zum Abgang der Nabelarterien aus den Iliacae internae reicht, eine bindegewebige Intimaverdickung auftreten. Die Ursache dafür sucht er darin, daß nach dem Ausfall des Placentarkreislaufs die Nabelblutbahn für die Blutmenge zu weit wird. Da nun das richtige Verhältnis zwischen Gefäßweite und Blutmenge durch Kontraktion der Gefäßwände allein nicht hergestellt werden kann, und infolgedessen die Stromgeschwindigkeit abnimmt, setzt zur Regulierung dieses Fehlers eine bindegewebige Intimaverdickung ein, die Thoma deshalb als kompensatorische Entarteriitis bezeichnet.

Diese Theorie der als physiologisch bezeichneten Intimaverdickung zieht Thoma auch zur Erklärung pathologischer Verhältnisse heran. Durch seine Versuche, auf die ich nicht näher eingehen möchte, kam Thoma zu dem Schluß, daß in jedem Arterien-system vor dem Auftreten sichtbarer sklerotischer Veränderungen eine Elastizitätsabnahme, eine abnorme Dehnbarkeit der Gefäßwand vorhanden ist. Die Folge davon ist auch hier eine Verlangsamung des Blutstromes, die nun, da sie nicht durch eine entsprechende Kontraktion der Media aufgehoben werden kann, zu einer Bindegewebsneubildung in der Intima führt, die das Lumen verengt und

damit die normale Stromgeschwindigkeit mehr oder weniger wiederherstellt. Infolge dieser Intimaverdickung, die Thoma als primäre diffuse Arteriosklerose bezeichnet, ist das Gefäßrohr starr und weniger dehnbar geworden. Der als sekundäre diffuse Arteriosklerose bezeichnete Prozeß ist ebenfalls abhängig von einer Verlangsamung des Blutstromes, die jedoch durch pathologische Vermehrung der Stromwiderstände in entfernt liegenden Abschnitten der arteriellen Blutbahn erzeugt wird und zwar durch die Sklerose der kleinen Arterien. Unter diesen sind von der diffusen Form der Arteriosklerose am häufigsten die Extremitätenarterien befallen, wie Thoma's Schüler Sack und Mehnert nachwiesen, und zwar die Arterien des Unterschenkels hochgradiger als die Arterien des Vorderarmes. Als Ursache hierfür wird die Zunahme des arteriellen Seitendruckes durch Mitwirkung hydrostatischer Druckkräfte, die infolge der häufig wechselnden Körperstellung großen Schwankungen unterworfen ist, angeführt.

Die dritte als Arteriosclerosis nodosa bezeichnete Veränderung soll sich hauptsächlich in den Gefäßbezirken lokalisieren, die eine besondere Höhe und Stoßkraft der Pulswelle auszuhalten haben; das wäre die Aorta mit ihren großen Ästen. Auch diese Form zählt nach Thoma zur kompensatorischen Endarteriitis.

Gegen Thoma's Theorie sind von vielen Seiten Einwände erhoben worden. So will sie Marchand nur mit Einschränkung gelten lassen, insofern nämlich nach seiner Ansicht die reinen Fälle von kompensatorischer Intimaverdickung gar nicht zur Arteriosklerose gehören.

Schärfer spricht sich dagegen Fuchs aus. Nach Maßgabe dieses Autors würde das Mißverhältnis zwischen Blutmenge und Gefäßweite, wenn ein solches nach Ausfall des Placentarkreislaufs überhaupt vorhanden ist, was er sehr bezweifelt, viel rascher von seiten des Blutes als von seiten der Gefäßwand ausgeglichen sein, da erfahrungsgemäß auch nach großen Blutverlusten das verlorene Blut in relativ kurzer Zeit wieder ersetzt wird. Auch kann sich Fuchs nicht denken, daß dies bei der Geburt eintretende Mißverhältnis noch auf Intimawucherungen im späteren Alter Einfluß haben soll. Zudem fand er bei Kindern die bindegewebige Intimaverdickung nicht nur in der Nabelblutbahn, sondern auch in allen anderen Abschnitten des Arteriensystems.

Die letzten ausführlichen Mitteilungen über das „Wesen und die Entwicklung der Arteriosklerose“ wurden von Jores veröffentlicht. Wenn auch die von diesem Autor angestellten Ver-

suche, auf experimentellem Wege beim Tier Intimaverdickungen hervorzurufen, kein für die Aufklärung des Wesens und der Pathogenese der Arteriosklerose völlig verwertbares Resultat geliefert haben, so setzten ihn wenigstens seine am menschlichen Arteriensystem vorgenommenen Untersuchungen instand, die Theorien Koester's und Thoma's zu widerlegen.

Auf Grund seiner Untersuchungen kam Jores zu dem Resultat, daß es zwei Formen der pathologischen Intimaverdickung an den kleinen Arterien gibt, die nicht einen morphologisch einheitlichen Prozeß darstellen:

„1. Die erste Form der Intimaverdickung ist charakterisiert durch eine aus kräftigen elastischen Lamellen bestehende Grundsubstanz. Die Bildung dieser Lamellen geschieht durch Abspaltung aus der Membrana elastica interna. Es ist dies ein von der regenerativen Neubildung elastischen Gewebes verschiedener Vorgang.

Die Bildung mehrfacher Lamellen durch Spaltung der Membrana elastica interna ist in geringem Grade ein beim Menschen nahezu regelmäßig vorkommender Prozeß, der sich in seinen Anfängen bis in das Kindesalter zurückverfolgen läßt.

Die Lamellenbildung tritt bei den kleinen Arterien zuerst an Stellen auf, an denen die longitudinalen Muskellagen der Intima liegen (Verzweigungsstellen) und zeigt auch bei hochgradiger Entwicklung sich an den Verzweigungsstellen vorwiegend lokalisiert.

Die Abspaltung von Lamellen ist wahrscheinlich mit einer Hyperplasie von glatter Muskulatur verbunden.

Die Bildung der durch die Abspaltung von Lamellen charakterisierten pathologischen Intimaverdickung trifft vielfach mit hypertrophischen Erscheinungen an den übrigen Gefäßhäuten zusammen.

2. Bei der zweiten Form der Intimaverdickung besteht eine bindegewebige Grundsubstanz. Die in dieser mehr oder weniger reichlich auftretenden elastischen Fasern haben eine der regenerativen Neubildung elastischen Gewebes gleiche Genese.

Die Membrana elastica interna zeigt bei dieser Form in reinen Fällen keine wesentliche Veränderung.

Mit der Bildung der bindegewebigen Form der Intimaverdickung gehen regelmäßig Erscheinungen von Proliferation an den übrigen Gefäßhäuten einher.“

Die erste Form nennt Jores „hyperplastische Intimaverdickung“, die zweite „regenerative Bindegewebswucherung der Intima.“

Weiter sagt Jores: „Die meisten derjenigen Veränderungen der kleinen Gefäße, die man unter dem Namen der Endarteriitis

obliterans zusammenzufassen pflegt, besitzen eine Intimaverdickung, welche rein den Typus der regenerativen Bindegewebswucherung aufweist.

Die Arteriosklerose der kleinen Arterien zeigt im Aufbau der Intima beide der aufgestellten Formen. Die hyperplastische Intimaverdickung ist in arteriosklerotischen Arterien regelmäßig und hochgradig entwickelt und ist der vorwiegende Sitz der fettigen Degeneration.

Die hyperplastische Intimaverdickung ist als ein integrierender Bestandteil im histologischen Bild der Arteriosklerose anzusehen.

In hypertrophischen Arterien kleinen Kalibers kommen erhebliche über den ganzen Gefäßquerschnitt verbreitete Lagen von Längsmuskulatur vor, die als Hypertrophie der longitudinalen Muskulatur der Gefäße anzusehen ist; zu dieser scheint sich in der Regel eine hyperplastische Intimaverdickung zu gesellen.“

Im Gegensatz zu Koester kann Jores die hyperplastische Intimaverdickung nicht als das Produkt einer chronischen Entzündung ansehen; dagegen spricht seiner Ansicht nach sowohl die histologische Struktur, als auch vor allem der Umstand, daß sich der Prozeß in seinen Anfängen bis in das Kindesalter zurückverfolgen läßt, und daß er mit einer solchen Regelmäßigkeit bei jedem Menschen in mehr oder weniger hohem Grade gefunden wird daß man ihn fast als physiologisch bezeichnen kann.

Auch die Theorie Thoma's läßt Jores nicht gelten, da nach dieser jegliche Intimaverdickung auf dieselbe Ursache zurückzuführen ist. Ferner fand er ebenso wie Fuchs, daß die bindegewebige Intimaverdickung beim Kinde nicht nur in der Nabelblutbahn, sondern gleichzeitig auch an allen anderen Abschnitten des Arteriensystems auftritt, und kommt zu dem Schluß: „Die physiologische Intimaverdickung in großen und kleinen Arterien ist ein histologisch und genetisch gleichwertiger Vorgang. An allen Stellen des Gefäßsystems ist sie gebaut nach dem Typus der hyperplastischen Intimaverdickung. Ich halte dafür, daß hiermit die Annahme Thoma's, die Bindegewebsentwicklung in der Intima aortae sei auf die Nabelblutbahn beschränkt und sei eine Folge der durch den Ausfall des Placentarkreislaufs bedingten, innerhalb der genannten Gefäßstrecke sich geltend machenden Stromverlangsamung, endgültig widerlegt ist.“

Der Begriff „Arteriosklerose“ würde nach Jores folgendermaßen zu definieren sein: Die rein hyperplastische Intimaverdickung ist keine Arteriosklerose, obwohl sie zum Bild der

Arteriosklerose gehört, sie ist vielmehr in ihrer reinen Form als ein im weiteren Sinne pathologischer Prozeß anzusehen und man bezeichnet sie am besten als eine Hypertrophie. Erst wenn in der hyperplastischen Intimaverdickung Degenerationserscheinungen und Bindegewebswucherung auftreten, und zwar letztere sowohl zwischen den elastischen Lamellen als auch in Form einer Bindegewebslage, die sich nach dem Typus der regenerativen Bindegewebswucherung über den Degenerationsherden des elastischen Lamellensystems entwickelt, haben wir das Bild der Arteriosklerose. Das die hyperplastische Intimaverdickung bedingende ursächliche Moment ist zu suchen in einer durch häufig auftretende oder anhaltende Erhöhung des Blutdrucks herbeigeführten funktionellen Überanstrengung der Gefäßwand, die im Übermaß zur Arteriosklerose führt. In ätiologischer Hinsicht gelten die verschiedenen Schädlichkeiten, die imstande sind, den Blutdruck zeitweise oder dauernd zu erhöhen.

Der Mitteilung meiner Untersuchungen möchte ich eine kurze Angabe der Technik vorausschicken. Die Präparate wurden sämtlich in Müller-Formol gehärtet und meist auf dem Gefriermikrotom geschnitten; nur einige wenige Präparate wurden zwecks Anfertigung feinerer Schnitte in Paraffin eingebettet. Gefärbt wurde mit Hämatoxylin-Eosin, nach van Gieson, mit Weigert's elastischer Faserfärbung-Alaunkarmin, Weigert's elastischer Faserfärbung-Sudan III, Hämatoxylin-Sudan III, nach Mallory's Bindegewebsfärbung. Die letzte Methode habe ich etwas modifiziert, indem ich die beiden Farblösungen in umgekehrter Reihenfolge anwandte. Die Resultate waren bedeutend besser, da die mit Fuchsin behandelten Schnitte nicht solange mit Wasser in Berührung kamen, in dem eine Menge Farbe ausgezogen wird. Die Methode gestaltete sich folgendermaßen:

Färben 2—3 Min. in:	Wasserlösl. Anilinblau	0,5,
	Orange G	2,0,
	Oxalsäure	2,0,
	Wasser	100,0,

Abspülen in Wasser bis die Schnitte vollständig blau aussehen. Färben 5—10 Min. in 1% Säurefuchsinlösung, kurz in Wasser abspülen, differenzieren in 1% Phosphormolybdänsäure bis keine roten Farbwolken mehr abgegeben werden, übertragen in 96% Alkohol, in dem man das Blau noch etwas heller werden lassen kann, Alcohol absolut., Xylol, Balsam. Die elastischen Fasern sind gar nicht oder graublau, die Muskelzellen bläulich, die Bindegewebsfasern tiefblau, die Membrana elastica interna leuchtend rot gefärbt.

5*

Einige Schnitte wurden auch auf folgende Weise gefärbt: Weigert's elastische Faserfärbung, Überfärben mit Hämatoxylin, 5 Min. in 1% Säurefuchsinlösung, differenzieren in 1% alkoholischer Pikrinsäurelösung, Alcohol absolut., Xylol, Balsam. In den so behandelten Präparaten ist die Membrana elastica interna leuchtend rot gefärbt, während das elastische Gewebe in der Intima und Media blauschwarz gefärbt ist.

Schließlich wurden einzelne Schnitte zwecks genaueren Studiums der degenerativen Veränderungen der Membrana elastica interna mit der von Schridde angegebenen Epithelfaserfärbung behandelt.

Untersucht wurde die Arteria radialis von etwa 80 Leichen, von denen das jüngste Individuum eine Frühgeburt im 8. Monat, das älteste eine 75jährige Frau war; die dazwischen liegenden Lebensjahre waren mit wenigen Ausnahmen vorhanden. Auf diese Weise war es möglich, die Entwicklung der Intimaverdickung von ihren ersten Anfängen bis zu ihrer höchsten Ausbildung zu verfolgen.

Zunächst einige Bemerkungen über den Aufbau der normalen Arteria radialis, wie er sich beim Neugeborenen findet. Leider ist in den meisten Lehrbüchern die Histologie der Gefäße vom Kaliber der Arteria radialis mit wenigen Sätzen, in denen die einzelnen Schichten und deren Gewebelemente aufgeführt werden, abgehandelt.

Bei den meisten Autoren fand ich die Einteilung der Gefäßwand in drei Häute, die Intima, Media und Adventitia, nur Bonnet hält es vom entwicklungsgeschichtlichen Standpunkt aus für richtiger, nur von einem Endothelrohr und der perithelen Gefäßwand zu reden. Nach den Darstellungen in Koelliker's Handbuch besteht die Intima aus dem Endothelrohr, das sich aus platten Zellen zusammensetzt und der Membrana elastica interna; zwischen beiden liegt nach Stöhr und Szymonowicz eine Faserscheide, die aus longitudinalen Bindegewebsfibrillen, longitudinalen elastischen Fasern und außerdem aus platten Bindegewebszellen besteht. Diese Faserscheide ist nach meinen Untersuchungen kein Bestandteil der Intima des Neugeborenen, ist vielmehr als eine allerdings erst im späteren Alter auftretende physiologische Intimaverdickung anzusehen. Beim Neugeborenen findet man in der Intima zwischen Endothel und der im Mallorypräparat stets rotgefärbten elastischen Grundlamelle (cf. Voigts) der sog. Elastica interna nur eine der Innenseite der letzteren fest aufliegende einfache Lage longitudinaler elastischer

Fasern, die wie auch alle elastischen Fasern der Media in den Mallorypräparaten blau gefärbt sind.

Nur an den Verzweigungsstellen besteht normalerweise eine durch longitudinale glatte Muskelfasern und longitudinale elastische Fasern bedingte Intimaverdickung. Diese elastisch-muskulöse Längsschicht an den Verzweigungsstellen wird nach außen von der *Elastica interna*, nach innen durch einen von dieser abgehobenen, später zu beschreibenden elastischen Streifen eingeschlossen. Abgegrenzt wird die Intima gegen die Media durch die *Elastica interna*, die ich ebenso wie Koelliker als einen Bestandteil der Intima ansehen möchte. Die *Elastica interna* stellt im histologischen Bild ein homogenes, glänzendes, halskrausenähnlich gefälteles Band dar und wird meist als vollständig strukturlos beschrieben. Dem scheint jedoch nicht so zu sein. Betrachtet man mit starker Vergrößerung die nach Mallory gefärbten Präparate, so erkennt man besonders deutlich an Stellen, wo die Intima beim Schneiden von der Media losgerissen ist und die *Elastica interna* als Band durch den freien Zwischenraum zieht, eine Schichtung der elastischen Membran. Die Mitte dieses Bandes nimmt ein ziemlich breiter homogener roter Streifen ein, der zu beiden Seiten von einem schmalen blassen Streifen begrenzt wird; das Ganze wird eingefasst von je einer feinen dunkelblauen Linie (s. Taf. I Fig. 1). An der Innenseite der *Elastica interna* erscheint diese blaue Linie durch die Querschnitte der an der *Elastica interna* liegenden und ihre feine Längsstreifung bedingenden longitudinalen elastischen Fasern stärker und unregelmäßig konturiert; diese letzteren Verhältnisse treten besonders klar an den nach Weigert gefärbten Präparaten hervor. Wie ist nun die Schichtung der elastischen Membran zu erklären? Nach den Mitteilungen von Pfeufer, Schwalbe und Ewald ist der Aufbau der stärkeren elastischen Fasern folgender: Eine mittlere, weniger widerstandsfähige Substanz ist von einer widerstandsfähigeren umgeben; das Ganze wird eingeschlossen von der zarten Schwalbe'schen Scheide. Diese von genannten Autoren durch ihre Verdauungsversuche festgestellte Tatsache glaube ich auch für den Aufbau der elastischen Membranen heranziehen zu dürfen, zumal ein Vergleich mit den starken elastischen Fasern der Adventitia dieselbe Schichtung und Färbung konstatieren läßt. Zu erwähnen wäre noch, daß die *Elastica interna* kleine rundliche Fenster besitzt, über die die an der Innenseite liegenden longitudinalen elastischen Fasern hinwegziehen.

Die Media besteht aus zirkulär verlaufenden glatten Muskel-

fasern, zwischen denen sehr spärliches Bindegewebe, dagegen reichlich feine elastische Fasern liegen, die jedoch nicht die rote Färbung der elastischen Membran zeigen.

Die Grenze zwischen Adventitia und Media wird gebildet durch die *Elastica externa*, die ein Bestandteil der Adventitia ist. Sie ist ebenfalls ein homogenes geschlängeltes Band, das einen mehr gestreckten Verlauf zeigt als die *Elastica interna* und auch an Stärke hinter dieser zurücksteht. Eine rote Färbung derselben ist beim Neugeborenen in Mallorypräparaten noch nicht vorhanden, tritt vielmehr erst später auf, wenn die *Elastica externa* stärker geworden ist. Im übrigen setzt sich die Adventitia zusammen aus schräg- und längsverlaufenden Bindegewebsfibrillen, die sich vielfach durchkreuzen; dazwischen eingelagert sind reichliche starke elastische Fasern, die vorzugsweise longitudinal verlaufen und deren Querschnitte in Mallorypräparaten dieselbe Färbung zeigen wie die *Elastica interna*, und vereinzelt Bündel longitudinaler glatter Muskelfasern. Außerdem führt die Adventitia die ernährenden Gefäße.

Im Gegensatz zur Arterienintima des Neugeborenen kann man, ebenso wie es von anderen Autoren für anderweitige Abschnitte des Arteriensystems bereits beschrieben ist, auch an der *Arteria radialis* eine mit dem Alter allmählich zunehmende Verdickung der Intima konstatieren, während die übrigen Gefäßhäute eine wesentliche Veränderung nicht erfahren. Zunächst möchte ich einige Fälle anführen, welche Paradigmata der Intimaverdickung darbieten, welche bis zum Mannesalter als physiologische, darüber hinaus als senile bezeichnet werden soll.

Fälle.

2 jähriger Knabe. Die *Elastica interna* verläuft als homogenes grob geschlängeltes Band an der Innenseite der Media entlang. Das Endothel liegt im größten Teil des Gefäßumfanges der körnigen inneren Lage der *Elastica interna* d. h. den quergeschnittenen elastischen Längsfasern, welche die Innenfläche der elastischen Grundlamelle bedecken, direkt auf. Abgesehen von Wülsten an Gefäßabgängen sieht man hier und da über einem Bogen der in Halskrausenform gelegten *Elastica interna* den körnigen inneren Streifen der *Elastica interna* von dieser durch eine zwischen beiden liegende Zelle abgehoben, und zwar findet man diese Bilder vorzugsweise in der Nähe der kleinen Fenster der elastischen Membran. Diese selbst erscheint an Stellen der Abhebungen von der vorher vorhandenen körnigen Lage entblößt (s. Fig. 1 u. Taf. I Fig. 5).

10 jähriges Mädchen. Die *Elastica interna* zeigt ebenfalls die gleichmäßige grobe Schlängelung. Die Abhebung des körnigen Streifens ist im ganzen Gefäßumfang vollendet, doch scheint die Stärke des abgehobenen

Streifens in einzelnen Gefäßabschnitten verschieden. An den Stellen, wo die Dicke des körnigen Streifens auf ein gewisses Alter des Prozesses hinweist, hat sich an der Innenseite der *Elastica interna* eine neue körnige Lage gebildet. Auch hier sieht man zwischen *Elastica interna* und abgehobenen körnigen Streifen verschiedenartige Kernformen liegen, ja man kann sogar hier und da in den Fenstern der elastischen Membran Kerne stecken sehen.

20 jähriges Mädchen. Die Intima zeigt insofern ein verändertes Aussehen, als der abgehobene körnige Streifen im ganzen Gefäßumfang eine die Breite der *Elastica interna* übertreffende Verdickung erfahren hat. Stellenweise hat sich der Streifen bereits in 2 feinere Streifen gespalten, die sich nach kurzem Verlauf wieder vereinigen, teils hat an der Innenseite der *Elastica interna* bereits die Abhebung eines weiteren Streifens begonnen. Die Fenster der *Elastica interna* scheinen wenig erweitert.

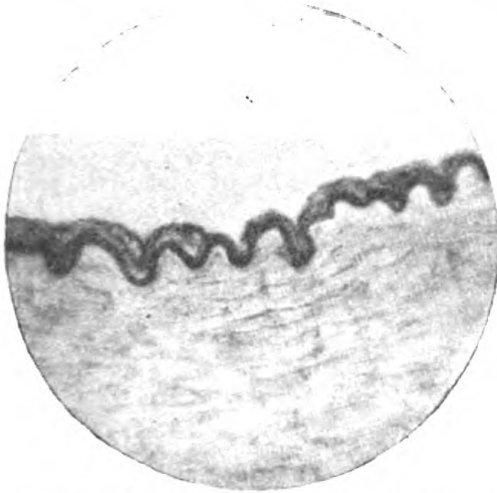


Fig. 1. Beginnende Abhebung des an der Innenseite der *Elastica interna* aufliegenden elastischen Streifens.

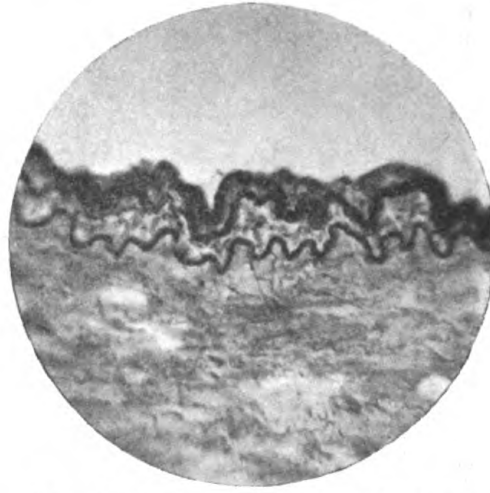


Fig. 2. Ausgebildete physiologische Intimaverdickung.

30 jähriger Handwerker. *Elastica interna* ohne Besonderheiten. Die beiden fast im ganzen Gefäßumfang vorhandenen körnigen Streifen haben eine beträchtliche Dicke bekommen. Da wo erst ein Streifen abgehoben ist, liegt der zweite als dicke körnige Lage der Innenseite der *Elastica interna* auf. Zwischen den elastischen Elementen der Intima verschiedene Kernformen (s. Fig. 2).

40 jähriger Steinbrucharbeiter. Die Intima zeigt im ganzen Gefäßumfang ein bis zwei außerordentliche kräftige körnige Streifen. Doch setzt in diesem Präparat eine weitere Differenzierung der Intimaverdickung ein. Die elastischen Streifen sind nämlich stellenweise durch Bindegewebe, das feinere elastische Fasern besitzt, relativ weit von der *Elastica interna* abgehoben. An anderen Stellen befindet sich nach innen von den körnigen Streifen noch eine Bindegewebslage, die ebenfalls mehr oder weniger starke elastische Elemente enthält, die sich in Form von feinen Streifen angeordnet haben. Unter diesen stärkeren Verdickungen der

Intima zeigt die *Elastica* anstatt der groben gleichmäßigen Schlingelung zahlreichere und feinere Schlingelungen, während die abgehobenen Streifen, die ursprüngliche grobe Schlingelung der *Elastica interna* zeigen. Die elastische Grundmembran selbst zeigt einige kleine Unterbrechungen, die an Größe und Ausdehnung die gewöhnlich sehr kleinen Fenster der Membran übertreffen (s. Fig. 3).

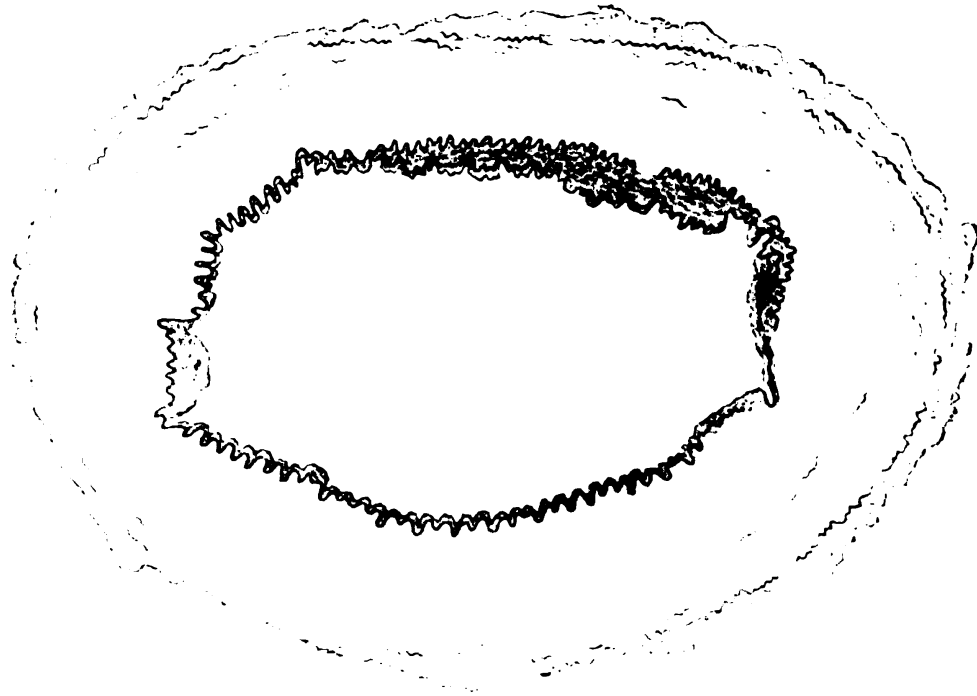


Fig. 3. Physiologische Intimaverdickung mit ganz geringen senilen Veränderungen. Zeigt die Differenz zwischen der Kräuselung der alten *Elastica interna* und den abgehobenen und verstärkten elastischen Streifen.

50jährige Frau. Die Intima zeigt im ganzen Umfang eine recht erhebliche Verdickung, die an den weniger dicken Stellen aus drei bis vier starken körnigen Streifen besteht (s. Fig. 4); dazwischen befinden sich einzelne starke polsterartige Verdickungen, in denen die abgehobenen Streifen durch zwischen sie gewuchertes Gewebe stellenweis bis zu zwölf feineren Streifen aufgesplittert erscheinen (s. Fig. 5). Im Bereich der polsterartigen Verdickungen macht die Gefäßwand einen etwas gestreckten Eindruck, während sie an den zwischen den Polstern liegenden dünnen Stellen eingeknickt erscheint. Auch hier ist die Schlingelung der *Elastica interna* unter den Verdickungen feiner als sonst.

60jähriger Sattler. Die Intima zeigt im wesentlichen dasselbe Bild wie im vorigen Fall, nur treten die Einknickungen der Gefäßwand zwischen den polsterartigen Verdickungen stärker hervor. Diese selbst sind außer durch Aufsplittierung der körnigen Streifen noch dadurch bedingt, daß teils nach innen von dem Streifensystem sich noch eine Bindegewebslage befindet, teils das Streifensystem durch Bindegewebe weit von der *Elastica interna* abgedrängt ist (s. Fig. 6). In dem Gewebe, das außen und innen

von der *Elastica interna* liegt, vereinzelte geringe Kalkablagerungen; ferner vereinzelte isolierte Verkalkungen der *Elastica interna*.



Fig. 4. Eine das physiologische Maß übersteigende Neubildung elastischer Streifen mit beginnender Bindegewebswucherung zwischen den Streifen. Beginnende senile Sklerose.

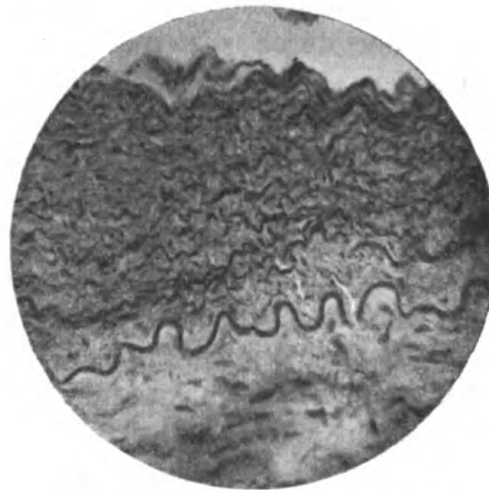


Fig. 5. Starke bindegewebige Wucherung in der Intima mit Zersplitterung der elastischen Fasern. Senile Sklerose.

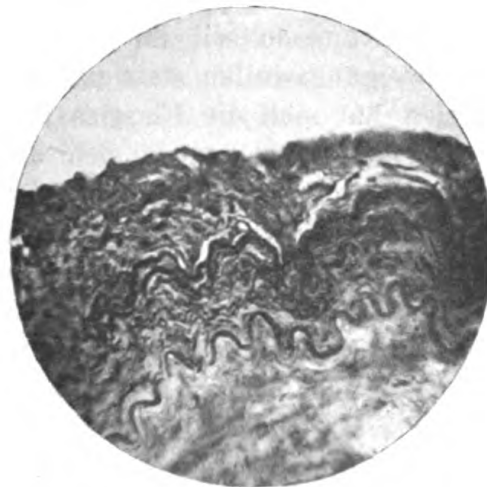


Fig. 6. Starke Bindegewebswucherung auch an der Innenfläche des zu innerst liegenden elastischen Streifens und zwischen den elastischen Streifen. Senile Sklerose.

75jährige Frau. Die Intima zeigt die in den beiden vorigen Fällen beschriebenen polsterartigen Verdickungen in außerordentlich hohem Grade. Die Einknickungen der Gefäßwand sind ebenfalls hochgradiger. Sonst ist nichts Besonderes an der Arterie zu konstatieren.

Ein Rückblick auf die angeführten Fälle zeigt, daß wir es mit der rein hyperplastischen Intimaverdickung nur bei Personen in

den ersten 4 Dezennien zu tun haben, während bei älteren Individuen neben der rein hyperplastischen Verdickung auch Bindegewebswucherung zu finden ist. Fälle, in denen die Intimaverdickung durch die reine Form der regenerativen Bindegewebswucherung bedingt ist, wurden nicht beobachtet.

Es erhebt sich nun zunächst die Frage, wie die Neubildung elastischen Gewebes in der Intima zustande kommt? Jores unterscheidet zwei Arten der Neubildung, die beide in derselben Intima nebeneinander vorkommen: 1. Die Bildung elastischer Lamellen aus der alten elastischen Membran, 2. Das Auftreten von elastischen Fasern unabhängig von dieser.

Nach Jores setzt sich die Intimaverdickung, die normaliter an den Verzweigungsstellen bereits beim Neugeborenen vorhanden ist, nicht nur in longitudinaler, sondern auch in zirkulärer Richtung auf das übrige Arterienrohr fort, so daß auch in Schnitten, in denen der Gefäßabgang gar nicht getroffen ist, ein Teil des Gefäßes eine Intimaverdickung erkennen läßt, während die Intima im übrigen unverändert ist; dagegen kann die Intima in ihrem ganzen Umfang verdickt erscheinen, wenn in kurzen Abständen sich Gefäßabgänge gegenüberliegen. Verfolgt man diese Verdickungen in Serienschnitten, so soll ihr Zusammenhang mit den Wülsten an den Verzweigungsstellen stets nachzuweisen sein. An den verdickten Partien hat sich die *Elastica interna* in zwei Lamellen gespalten, von denen die innere sich durch ihr körniges Aussehen von der äußeren homogenen unterscheidet. Diesem Prozeß der Spaltung geht eine Verdickung der *Elastica interna* voraus, an der man in diesem Zustande bereits die zwei Schichten, die äußere homogene und die körnige innere unterscheiden kann. Im weiteren Verlauf des Prozesses können durch fortgesetzte Spaltung der *Elastica interna* 4—6 und mehr Lamellen entstehen. Zwischen den Lamellen liegt aller Wahrscheinlichkeit nach glatte Muskulatur; nur im höheren Alter und unter pathologischen Verhältnissen können die elastischen Lamellen durch Bindegewebelemente auseinandergedrängt sein. Die zweite Art der Neubildung elastischen Gewebes kommt bei der hyperplastischen Intimaverdickung nicht in Betracht, wohl aber bei den Fällen, in denen sich nach innen von der hyperplastischen Schicht noch eine Bindegewebslage befindet, in der selbständig elastische Fasern auftreten, die sich ebenfalls lamellär anordnen können, so daß ihre Genese in vorgeschrittenen Fällen unklar wird.

Diesen Angaben von Jores schließe ich mich hinsichtlich des

histologischen Aufbaus der Intimaverdickung vollständig an. In einem bleibt sich Jores jedoch nicht treu; er spricht einmal von einer Spaltung der *Elastica* in mehrere Lamellen, das andere Mal von einer Abhebung der inneren gekörnten Schicht. Der letzte Ausdruck scheint mir der richtigere zu sein, da es sich in der Tat nicht um eine Spaltung, sondern um eine Abhebung handelt, und ich möchte, wie Voigts es bereits bei der Aorta getan hat, diese abgehobene Lage als elastischen Streifen im Gegensatz zur zurückbleibenden elastischen Lamelle (*Elastica interna* im engeren Sinne) bezeichnen. Wie gelangt nun dieser elastische Streifen zur Ausbildung? Die bei der Beschreibung der Arteria radialis des Neugeborenen erwähnten, durch ihre Querschnitte den unregelmäßigen Kontur der Innenseite der *Elastica interna* bedingenden longitudinalen elastischen Fasern werden mit der Zeit stärker und täuschen eine allgemeine Verdickung der *Elastica interna* vor (s. Taf. I Fig. 5) Diese Fasern die unter sich durch ein dichtes Netzwerk feiner elastischer Fäserchen verbunden sind, werden nun von der homogenen *Elastica interna* abgehoben, und da sie sehr nahe aneinander liegen, erscheinen sie als eine körnige Membran, die in Wirklichkeit gar nicht vorhanden ist. Das gekörnte Aussehen ist eben durch die Querschnitte der longitudinalen elastischen Fasern bedingt, und daß es sich wirklich um longitudinale Fasern handelt, kann man in Längs- und Flachschnitten leicht nachweisen.

Die Abhebung des elastischen Streifens setzt sich nun nicht nur, wie Jores es beschreibt, von den Verzweigungsstellen auf das übrige Gefäßrohr fort, sondern sie beginnt unabhängig auch an anderen Stellen. Wie erwähnt, ist der elastische Streifen an den Fenstern der *Elastica interna* nicht unterbrochen, und man kann sehr oft beobachten, daß er gerade in der Nähe der Fenster ein wenig abgehoben ist, und als Ursache dieser Abhebung kann man meist eine Zelle erkennen, die zwischen elastischer Membran und elastischem Streifen liegt; ja zuweilen kann man diese Zelle gerade in dem Zustand beobachten, wie sie in dem betreffenden Fenster darinsteckt. Damit wäre der Anfang der Abhebung gemacht, und es ist sehr wohl erklärlich, daß durch Proliferation dieser Zelle zwischen *Elastica interna* und elastischem Streifen die Abhebung sich weiter ausbreitet. Welcher Gewebsart die durch die Fenster wandernden Zellen angehören, konnte ich mit Sicherheit nicht entscheiden, glaube aber, daß es sich wahrscheinlich um Bindegewebe handelt. Daß Gewebelemente der *Media* bei der Intimaverdickung beteiligt sind, nimmt bereits Jores für die elastischen Fasern bei

der regenerativ-bindegewebigen Form an. Es spricht ja auch nichts gegen die Annahme, daß Gewebe aus der Media in die Intima durch die natürlichen Öffnungen hineinwuchert; wahrscheinlicher wird dies noch durch die gelegentliche Beobachtung gemacht, daß Lücken in der *Elastica interna* durch Bindegewebszellen ausgefüllt sind, welche mir den Eindruck machten, als wanderten sie aus der Media in die Intima hinein. Daß die Abhebung des elastischen Streifens auch noch auf andere Weise zustande kommen kann, halte ich nicht für ausgeschlossen; diesbezügliche Beobachtungen konnte ich jedoch nicht machen.

Auf welche Art und Weise entstehen nun weitere elastische Streifen? Bei der Abhebung des ersten elastischen Streifens bleiben höchstwahrscheinlich feine elastische Fasern an der Innenseite der *Elastica interna* liegen, die mit der Zeit an Stärke zunehmen, so daß der innere Saum der elastischen Membran bald nach Abhebung des ersten Streifens wieder unregelmäßig gekörnt erscheint. Es folgt dann nach einer gewissen Zeit derselbe Vorgang, der bei der Abhebung des ersten elastischen Streifens in Erscheinung trat. Dieser Prozeß kann sich nun noch öfters wiederholen. Das Auftreten von zwei bis drei elastischen Streifen ist als physiologisch zu bezeichnen, während die Ausbildung zahlreicher elastischer Streifen nur im höheren Alter und bei jugendlichen Individuen nur unter pathologischen Verhältnissen vorkommt. Eine solche Lage zahlreicher elastischer Streifen kommt dann in der Weise zustande, daß die ursprünglich vorhandenen Streifen durch in sie hineinwucherndes Bindegewebe auseinandergesprengt werden. Das ist sehr wohl möglich, da die elastischen Streifen keine Membranen, sondern ein Netzwerk darstellen. Daß die an den polsterartigen Verdickungen vorhandene Lage feinerer elastischer Streifen aus einem stärkeren entstanden ist, geht daraus hervor, daß diese feineren Streifen an weniger dicken Stellen der Intima wieder zu einem Streifen zusammenfließen. Polsterartige Verdickungen kommen ferner so zustande, daß ein starker elastischer Streifen weit von der *Elastica interna* durch Bindegewebe abgehoben ist; in letzterem sind ebenfalls feinere elastische Streifen zu sehen. Diese sind vielleicht auch durch Abhebung von der *Elastica interna* entstanden, vielleicht aber auch ebenso wie die feinen elastischen Fasern in der nach innen vom System der elastischen Streifen gelegenen Bindegewebslage nach dem Typus der regenerativen Neubildung elastischen Gewebes. Auch die so gebildeten Streifen

können mit der Zeit den abgehobenen an Stärke gleichkommen, so daß ihre Entstehung in vorgeschrittenen Fällen unklar wird.

Somit wären wir zur Frage nach der Natur der übrigen an der Ausbildung der Intimaverdickung beteiligten Gewebelemente gekommen. Zunächst wiesen Thoma und Westphalen darauf hin, daß die zelligen Elemente der Intimaverdickung vorwiegend glatte Muskelfasern sind, daß jedoch daneben unzweifelhaft Bindegewebelemente vorhanden sind. Etwa dieselben Angaben macht Jores, wenn er auch das Vorkommen von Bindegewebe bei der ganz reinen Form der hyperplastischen Intimaverdickung nicht unbedingt zugesteht. Auf Grund meiner Untersuchungen muß ich mich hinsichtlich der Arteria radialis der Ansicht von Thoma und Westphalen anschließen, wenn ich auch glatte Muskulatur nicht so reichlich beobachten konnte. Doch scheint mir auch das Bindegewebe bei der rein hyperplastischen Intimaverdickung eine nicht unerhebliche Rolle zu spielen. Zunächst erwähnte ich schon, daß die ersten Anfänge der Abhebung eines elastischen Streifens durch Bindegewebszellen hervorgerufen werden, welche wahrscheinlich aus der Media in die Intima hineinwuchern. Ferner kann man bei älteren Fällen zweifellos neben Muskelfasern auch Bindegewebe zwischen der *Elastica interna* und dem äußersten der elastischen Streifen erkennen, und auch zwischen den elastischen Streifen selbst sieht man Kerne, die sicher nicht nur glatten Muskelfasern angehören. Auch Jores gibt zu, daß an den polsterähnlichen Verdickungen die elastischen Streifen durch zwischen sie wucherndes Bindegewebe auseinandergesprengt werden. Wo soll aber nun dieses Bindegewebe herkommen, wenn es nicht schon vorher in allerdings spärlicher Menge zwischen den elastischen Streifen vorhanden gewesen ist? An anderen Stellen hingegen ist das System der elastischen Streifen unverändert, während nach innen davon noch eine Bindegewebslage vorhanden ist, in der einmal mehr, einmal weniger reichlich elastische Fasern sich befinden. Bezüglich dieser Lage ist Jores der Meinung, daß sie sich erst im Anschluß an die im System der elastischen Streifen auftretenden Degenerationen ausbildet. Für die Arteria radialis kann ich das nicht bestätigen, schließe mich vielmehr Torhorst an, der an den kleinen Pulmonalarterien diese Bindegewebslage beobachtete, ohne daß von Degenerationserscheinungen im elastischen Streifensystem etwas zu konstatieren war.

Von Interesse ist ferner das weitere Verhalten der elastischen Streifen. Der Anschauung derjenigen Autoren die das ge-

körnige Aussehen derselben als Zeichen einer Degeneration ansehen, muß ich widersprechen. Die elastischen Streifen haben das körnige Aussehen von ihrem ersten Auftreten an, und es würde doch widersinnig sein, wenn sie, die doch den Zweck haben, die Gefäßwand zu verstärken, schon bei ihrer Entstehung degeneriert wären. Das körnige Aussehen ist, wie erwähnt, durch die Querschnitte der sie bildenden longitudinalen Fasern bedingt. Diese Fasern degenerieren nun nicht, ganz im Gegenteil, sie werden mit der Zeit stärker; dies trifft besonders für die Fasern des äußersten Streifens zu. Und wenn sie nun eine gewisse Stärke erreicht haben, bieten ihre Querschnitte in Mallorypräparaten fast dasselbe Bild dar wie die der longitudinalen Fasern der Adventitia, rotes Zentrum mit blauer Scheide, d. h. mit anderen Worten, die longitudinalen Fasern des äußersten elastischen Streifens haben eine ähnliche Struktur bekommen wie die entsprechend kräftigen longitudinalen elastischen Fasern der Adventitia s. Taf. I Fig. 2. Doch damit steht der Prozeß nicht still. Neben den in den Mallorypräparaten als rote Körner erscheinenden Querschnitten der longitudinalen elastischen Fasern kann man in dem äußersten elastischen Streifen Stellen erkennen, die homogen erscheinen und der *Elastica interna* auffallend ähnlich sehen. Wie ist das zu erklären? Meines Erachtens handelt es sich bei der *Arteria radialis* um denselben Prozeß, den Voigts als Umwandlung eines elastischen Streifens in eine elastische Lamelle bezeichnet. Zu beobachten ist dieser Vorgang vorzugsweise bei Personen im 3. und 4. Dezennium, während er im höheren Alter viel seltener in Erscheinung tritt. Vielleicht kommt der Prozeß nicht immer zur vollen Ausbildung, vielleicht unterliegt er auch einer im höheren Alter sich geltend machenden Rückbildung. Sichereres darüber zu sagen, ist mir nicht möglich.

Gehen nun mit der hyperplastischen Intimaverdickung hypertrophische Zustände an den übrigen Gefäßhäuten einher? Hierin stimme ich hinsichtlich der *Media Jores* vollständig bei, der es für recht schwierig hält, eine Hypertrophie der *Media* bei der wechselnden Stärke dieser Gefäßhaut bei verschiedenen Personen mit Sicherheit zu erkennen. Nicht unerwähnt will ich lassen, daß mir das Bindegewebe besonders an der Außenseite der *Elastica interna* und das elastische Gewebe der *Media* in manchen Fällen vermehrt erschien; doch kann ich das als Regel nicht gelten lassen. Regelmäßig dagegen vermehrt ist das elastische Gewebe in den innersten Partien der *Media* an

den Stellen, wo die *Elastica interna* Unterbrechungen aufweist. Was schließlich die *Adventitia* anbelangt, so habe ich hypertrophische Zustände an ihr, soweit sie in den Gefrierschnitten erhalten war, nicht konstatieren können.

Für die Erklärung der Frage, weshalb sich die *Intima* verdickt, möchte ich nun noch folgende Beobachtung anführen. Verfolgt man den Verlauf der *Elastica interna* in einem Gefäßquerschnitt, in dem die Abhebung der elastischen Streifen nur stellenweise stattgefunden hat; während die *Intima* im übrigen fast unverändert erscheint, so kann man erkennen, daß die *Elastica interna* unter den verdickten Stellen anstatt der normalen groben Schlingelung zahlreichere und kleinere Schlingelungen aufweist, so daß es den Anschein hat, als sei die *Elastica interna* für die betreffende Strecke des Gefäßumfanges zu weit, wohingegen der abgehobene elastische Streifen die normale grobe Schlingelung zeigt. Wie ist dies zu erklären? Höchstwahrscheinlich ist vor dem Auftreten der Intimaverdickung eine stärkere Spannung und Dehnung der *Elastica interna* vorhanden gewesen, deren drohenden Überdehnung im Wachstumsalter durch die Entwicklung der starken elastischen Streifen vorgebeugt wird. Erst im höheren Alter, wenn auch das neugebildete elastische Gewebe mehr und mehr abgenutzt wird und seinen elastischen Widerstand verliert, setzt Bindegewebswucherung ein. So geht die eine Form der Intimaverdickung allmählich in die andere Form über. Auf die große Bedeutung, welche vom physikalischen Standpunkt aus die Verwendung des Bindegewebes zwecks Verstärkung der Intimaschichten bei Nachlaß des elastischen Widerstandes im sogenannten elastischen Gewebe besitzt, gehe ich hier nicht weiter ein, sondern verweise auf den Vortrag von Aschoff (Sitzungsbericht der Gesellschaft zur Beförderung der gesamten Naturwissenschaften zu Marburg Dezember 1905), in welchem derselbe die Wucherungsvorgänge in der *Intima* der arteriellen Gefäße in zwei Perioden zerlegt. Die erste Periode fällt mit der Periode des Längenwachstums des Körpers zusammen. Hier finden wir mit zunehmender Längsspannung der Gefäße (Fuchs) eine Vermehrung des elastischen Gewebes. „Jede dauernde Erhöhung der Spannung bedingt Zuwachs von elastischem Gewebe.“ Der Gleichgewichtszustand ist gegen Ende des 3. Jahrzehnts erreicht und bleibt ungefähr bis zum Ende des 4. Jahrzehnts unverändert. Dann beginnt die II. Periode, in welcher sich die senilen Veränderungen in Gestalt vorwiegend bindegewebiger Wucherungen bemerkbar

machen. Sie sind bedingt durch die Abnahme des elastischen Widerstandes des elastischen Gewebes. Ein Gewebe mit hohem elastischen Widerstand muß in die Intima eingeflickt werden, um die Überdehnung zu verhindern oder doch aufzuhalten. Das ist das Bindegewebe (Triepel). „Jede dauernde Verminderung der elastischen Spannung bedingt die Entwicklung von Bindegewebe.“

Ich komme nun zu den an den einzelnen Gefäßhäuten mit zunehmendem Alter auftretenden regressiven Veränderungen.

Eine allgemein anerkannte Tatsache dürfte es wohl sein, daß die fettige Degeneration in erster Linie als zur Vollendung des typischen Bildes der Arteriosklerose gehörig angesehen wird, und zwar beginnt sie nach Jores in der elastisch-muskulösen Schicht und in der hyperplastischen Schicht der Intima. Während nun diese Schichten fettig degenerieren, bildet sich über ihnen eine neue Bindegewebslage, auf die im weiteren Verlauf des Prozesses die fettige Degeneration ebenfalls übergreifen kann.

Diesen Degenerationsprozeß konnte Torhorst auch an den mittleren Pulmonalarterien beobachten, wenn auch selten und wenig hochgradig.

Für die Arteria radialis hingegen trifft diese Degenerationsform nicht zu. Wenigstens konnte ich in keinem der von mir untersuchten Fälle, auch nicht in denen mit hochgradiger Intima-verdickung oder in denen, die nach innen vom System der elastischen Streifen noch eine Bindegewebslage aufwiesen, eine fettige Degeneration auch nur im allergeringsten Grade konstatieren.

Dagegen beobachtete ich bei älteren Personen in dem an der Innenseite der *Elastica interna* gelegenen Bindegewebe Veränderungen zweierlei Art.

Zunächst erscheint dieses Gewebe zuweilen sehr kernarm und etwas homogen, färbt sich nach van Gieson leuchtend rot, so daß ich eine hyaline Umwandlung annehme.

Ferner treten in diesem Gewebe vereinzelte Herde auf, die sich mit Hämatoxylin schmutzigblau gefärbt hatten, und die ich für Kalkablagerungen halte. Näher hierauf eingehen werde ich bei den Veränderungen der *Media*.

Ausgedehnte und interessante Degenerationserscheinungen lassen sich hingegen an der *Membrana elastica interna* feststellen.

Die an der Arteria radialis des Neugeborenen außerordentlich schmalen Fenster der elastischen Membran erscheinen bei älteren Individuen verbreitert, so daß man sie schon mit schwacher Ver-

größerung deutlich erkennen kann. Daß es wirklich Fenster sind und nicht die später zu beschreibenden Lücken, ist meist daran kenntlich, daß die beiden Enden, die in einem Gesichtsfeld scharf abgeschnitten erscheinen, beim langsamen Drehen der Mikrometerschraube sich allmählich verjüngen und in einen schmalen etwas nach der Media zu vorgebuchteten Verbindungstreifen übergehen. Ein anderes Aussehen bieten Lücken in der *Elastica interna*, die ich allerdings nur bei 2 Fällen beobachten konnte, und die ich für Risse der elastischen Membran ansah. Die Risse sind nicht sehr ausgedehnt, die Rißenden scheinen etwas nach außen umgerollt, und die so entstandene Lücke der elastischen Membran mit Bindegewebe ausgefüllt, das scheinbar aus der Media in die Intima wuchert.

Als Degenerationserscheinung ist wohl eine Verschmälerung der *Elastica interna* auf weitere Strecken anzusehen, ohne daß die Struktur irgendwie verändert ist.

Die am meisten in die Augen springende Veränderung regressiven Charakters ist meines Erachtens das vollständige Fehlen der *Elastica interna* auf kürzere oder weitere Strecken des Gefäßumfanges. Hierbei beginnt die Degeneration an der in den Mallorypräparaten rot gefärbten Mittelsubstanz, und zwar sind auch hier zwei verschiedene Formen zu unterscheiden. Bei der ersten Form zeigt die *Elastica interna* im Anfangsstadium in ihrer Breite keine Unregelmäßigkeiten. Dagegen erscheint die Mittelsubstanz wie von innen angenagt, und in vorgerückteren Fällen weist sie mehr oder weniger breite Lücken auf. Bei starker Vergrößerung kann man konstatieren, daß die Mittelsubstanz wohl noch vorhanden ist, daß sie aber statt der roten Färbung eine mehr blau-rote angenommen hat. Auf Grund dieser Beobachtung glaube ich nicht fehlzugehen in der Annahme, daß die Mittelsubstanz zunächst eine chemische Umwandlung erfährt. Erst wenn sie sich in ihrer ganzen Breite und auf weitere Strecken umgewandelt hat, beginnt sie zu schwinden; denn man erkennt jetzt, daß die als blaues Band erscheinende elastische Membran allmählich schmaler wird, bis schließlich von ihr nichts mehr zu sehen ist. Ihre frühere Lage ist zuweilen noch als schmaler Gewebsspalt zu erkennen, und in den Weigertpräparaten wird ihr früherer Verlauf durch die als feine Pünktchen erscheinenden Querschnitte der longitudinalen elastischen Fasern angezeigt, die ihrer Innenseite aufgelegt haben (s. Taf. I Fig. 2).

Beim zweiten Degenerationsmodus scheint die Mittelsubstanz

zu schwinden, ohne sich vorher chemisch zu verändern. In den ersten Anfängen erscheint die *Elastica interna* stellenweise eingeschnürt, so daß ihre Konturen unregelmäßig werden. Diese Einschnürungen kommen dadurch zustande, daß der Mittelsubstanz da, wo sie verschmälert ist, die widerstandsfähige Substanz und die Schwalbe'sche Scheide direkt aufliegen. Im weiteren Verlauf des Prozesses schwindet die Mittelsubstanz auf kürzere oder weitere Strecken, während die übrigen Schichten als verschmälertes blasses Band, das den Eindruck eines leeren kollabierten Schlauches macht, noch vorhanden sind; diese nehmen nun entweder nach kurzem Verlauf die Mittelsubstanz wieder in sich auf, oder aber sie schwinden allmählich auch, und das Resultat ist ebenfalls eine Unterbrechung der *Elastica interna*. Das Schwinden der Mittelsubstanz beruht bei dieser Form vielleicht auf einer Verflüssigung s. Taf. I Fig. 3).

Zur Erklärung dieser regressiven Veränderungen der *Elastica interna* möchte ich wieder die Versuche von Schwalbe, Ewald und Pfeufer heranziehen; fanden doch diese Autoren, daß bei der Einwirkung von Verdauungsfermenten auf elastische Fasern zunächst die Mittelsubstanz schwindet, während die sie umgebende widerstandsfähigere Substanz bedeutend länger vorhanden ist; schließlich schwindet aber auch diese, so daß nur die Schwalbe'sche Scheide übrig bleibt. Dieselben Verhältnisse bietet die *Elastica interna* dar. Unter welchen Einflüssen jedoch hier die Veränderung vor sich geht, das zu entscheiden, dürfte ziemlichen Schwierigkeiten unterworfen sein, zumal eine Gesetzmäßigkeit bei diesen Degenerationsformen nicht vorhanden zu sein scheint. Denn während man bei Personen mittleren Alters Degenerationserscheinungen bis zu außerordentlich breiten Unterbrechungen der *Elastica interna* findet, können sie bei alten Individuen fast ganz zurücktreten. Auch der Grad der Intimaverdickung scheint keine Rolle zu spielen, da beispielsweise die *Elastica interna* unter einer geringen rein hyperplastischen Verdickung vollständig fehlen kann, während sie unter ausgesprochen arteriosklerotischen Partien nahezu intakt ist. Unregelmäßigkeiten im Auftreten der Unterbrechungen fand ich auch an derselben Arterie. In einzelnen Schnitten ist die *Elastica interna* vollständig vorhanden, in anderen fehlt sie im größten Teil des Gefäßumfanges. Eine Erklärung vermag ich auch hierfür nicht zu geben.

Was nun die von Zwingmann beschriebene Pseudosegmentierung und die von anderen Autoren als körnigen Zerfall bezeich-

nete Degenerationsform der *Elastica interna* betrifft, so konnte ich nichts derartiges konstatieren. Hinsichtlich des körnigen Zerfalls komme ich zu demselben Resultat wie Reich. Bei der zuerst beschriebenen Degenerationsform der Mittelsubstanz kann es vorkommen, daß zwischen kurzen unveränderten Partien schmale Querstreifen bereits veränderter Substanz liegen, wodurch die *Elastica interna* das Aussehen bekommt, als sei sie in kurze Bruchstücke zerfallen, was in Wirklichkeit nicht der Fall ist. Auch von Auffaserungen der *Elastica interna* habe ich nichts sehen können. Wo diese scheinbar vorhanden waren, handelte es sich stets um schräg getroffene Stellen der elastischen Membran.

Als seltenere Veränderungen der *Elastica interna* beobachtete ich geringe Auftreibungen, in deren Bereich die Färbung etwas dunkler zu sein pflegt. Es dürfte sich hier wohl um Quellungs Zustände handeln. Im Anschluß hieran auftretende regressive Veränderungen konnte ich nicht feststellen.

Schließlich wäre noch eine Altersveränderung der *Elastica interna* zu erwähnen. Bei einigen alten Individuen konnte ich in der elastischen Membran in den Hämatoxylinpräparaten Herde von dunkelblauen Körnchen erkennen, die teils unregelmäßig, teils in Form eines Querbandes angeordnet sind. In späteren Stadien verdichten sich diese Herde und konfluieren, so daß nunmehr die *Elastica interna* streckenweise in einen dunkelblauen geraden Streifen umgewandelt erscheint. Ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich annehme, daß es sich in diesen Fällen um Verkalkungen der *Elastica interna* handelt, und da diese nur bei alten Individuen zu beobachten sind, kann man sie wohl mit Recht als senile Veränderung ansehen. Matuscwicz beschreibt dieselben Veränderungen an dem äußeren Blatt der *Elastica interna* der *Arteria cruralis* und möchte die Fälle, wo isolierte Verkalkungen der *Elastica interna* vorkommen, als besondere Art der Arteriosklerose ansehen.

Regressive Veränderungen der *Media* sind nur spärlich vorhanden, und zwar sind sie lediglich bei älteren Individuen in dem an der Außenseite der *Elastica interna* gelegene Bindegewebe zu beobachten. Entsprechend dem Bindegewebe an der Innenseite der elastischen Membran scheint es zuweilen hyalin zu entarten. Ferner finden sich in ihm bei älteren Individuen ebenfalls Kalkablagerungen, die sich im Frühstadium in Hämatoxylinpräparaten als Anhäufungen feiner blauer Körnchen, später als schmutzigblaue Herde präsentieren. Diese liegen nun entweder nur außerhalb der

6*

Elastica interna, die dann als homogenes gestrecktes Band an ihnen entlang zieht, oder sie dehnen sich bis in das Bindegewebe an der Innenseite der Elastica interna aus, so daß letztere in dem Kalkherd vollständig verschwindet, nur in den Weigertpräparaten kann man in den Kalkherden zuweilen noch Bruchstücke erkennen. Ausgedehnte Verkalkungen waren in keinem Falle vorhanden. Auch hier handelt es sich wohl um eine senile Veränderung.

An den übrigen Gewebeelementen der Media waren keine Degenerationserscheinungen zu konstatieren; ebensowenig an der Adventitia.

Nachdem wir nun die progressiven und regressiven Veränderungen an den einzelnen Gefäßhäuten der Arteria radialis kennen gelernt haben, fragt es sich, was nun eigentlich für die senile Sklerose dieser Arterie charakteristisch ist. Zweifellos treten in meinen Präparaten die regressiven Veränderungen am elastischen Gewebe, welche ein Ausdruck der Elastizitätsabnahme desselben sein könnten, stark zurück und die progressiven Veränderungen in Gestalt der Intimaverdickung spielen die Hauptrolle. Wann hört aber nun die Verdickung auf, rein physiologisch zu sein?

Aus den vorher angeführten Fällen ist ersichtlich, daß die Intima unter normalen Verhältnissen mit zunehmendem Alter eine allmähliche Verdickung erfährt, die bis Mitte des 4. Dezenniums den Typus der rein hyperplastischen Intimaverdickung, bestehend aus einem bis drei starken elastischen Streifen, zeigen kann. Diese Verdickung ist jedenfalls physiologisch. Dagegen gehen die im weiteren Verlauf sich bildenden polsterartigen Verdickungen, die durch Wucherung von Bindegewebe zwischen den elastischen Streifen entstehen, über das Maß hinaus.

Das histologische Bild dieser Art der Intimaverdickung ist vor allem charakterisiert durch die gleich starke oder sogar überwiegende Anbildung von Bindegewebe neben der Vermehrung der elastischen Streifen und Fasern. Und wenn auch die zum typischen Bild der Arteriosklerose der Aorta und großen Gefäße gehörige fettige Degeneration bei diesen Verdickungen an der Arteria radialis fehlt, kann man diese Verdickungen doch wohl mit Recht als die die senile Sklerose der Arteria radialis ausmachenden Veränderungen bezeichnen, zumal sie in jeder Arterie vorkommen, die, wie ein Vergleich mit der klinischen Krankengeschichte zeigt, der Kliniker stets als geschlängelt und rigide bezeichnet. Daß diese polsterartigen sklerotischen Verdickungen die Rigidität der Arterie bedingen, geht aus der Beobachtung hervor, daß an kon-

trahierten Gefäßen die Gefäßwand im Bereich der Verdickungen ihre Rundung verloren hat und mehr gestreckt erscheint, während die zwischen den einzelnen Polstern gelegenen weniger dicken Stellen als Einknickungen imponieren. Das Gefäßlumen hat dadurch eine mehr eckige Form bekommen, und bei Betrachtung solcher Präparate erhält man den Eindruck, als sei die Gefäßwand unter den Polstern starr geworden, während sie an den Einknickungen ihre Biegsamkeit behalten hat.

Die senile Sklerose der Arteria radialis präsentiert sich demnach als eine Intimaverdickung, die ohne histologisch stets sichtbare regressive Veränderungen des elastischen Gewebes verläuft und auf einer vorwiegenden Wucherung von Bindegewebe beruht. Durch den Anbau dieses Gewebes, welches durch einen besonders hohen elastischen Widerstand ausgezeichnet ist, sucht die Natur der Überdehnung der Gefäße, welche infolge der histologisch nicht bemerkbaren Abnutzung des elastischen Gewebes d. h. der Abnahme des elastischen Widerstandes desselben eintreten müßte, soweit als möglich entgegenzuarbeiten.

Ganz ähnliche Veränderungen wie bei der senilen Sklerose habe ich auch in einigen Fällen bei jugendlichen Personen feststellen können.

Pathologische Fälle des jugendlichen Alters.

12jähriges Mädchen. Die bereits recht beträchtliche Intimaverdickung besteht im ganzen Gefäßumfang aus ein bis zwei kräftigen körnigen Streifen, die ziemlich weit von der *Elastica interna* durch dazwischenliegendes Gewebe, daß feinere elastische Elemente besitzt, und dessen Kernformen an Bindegewebe erinnern, abgedrängt sind. An der *Elastica interna* ist nichts Besonderes zu beobachten.

25jähriger Bergmann. Die Intima zeigt neben den physiologischen Verdickungen, stärkere polsterartige Verdickungen, die denselben Aufbau zeigen wie er an der Arterienintima älterer Individuen bereits beschrieben ist. Die *Elastica interna*, die einige Risse aufweist, ist auch hier unter den polsterartigen Verdickungen stärker und feiner geschlängelt.

34jährige Frau. Die ziemlich stark kontrahierte Arterie zeigt im ganzen Umfang recht erhebliche polsterartige Verdickungen der Intima, die in ihrem Aufbau nicht von den früher beschriebenen Verdickungen abweichen. Einknickungen der Gefäßwand zwischen den einzelnen Verdickungen sind gleichfalls vorhanden.

Obwohl es mir leider nicht möglich war, bei diesen Fällen klinische Angaben über den Befund *intra vitam* zu erhalten, so fühle ich mich doch im Hinblick auf die durchaus gleichartigen

Intimaverdickungen in höherem Alter berechtigt, diese Fälle als Formen beginnender juveniler Arteriosklerose aufzufassen. Auch hier stellt dieselbe nichts anderes dar als eine Übertreibung der physiologischen Intimaverdickung, im Sinne einer vorwiegenden Bindegewebswucherung, welche auf eine ohne histologisch nachweisbare degenerative Veränderungen verlaufende frühzeitig Abnutzung des elastischen Gewebes deren letzte Ursachen nicht festzustellen sind, zurückgeführt werden muß.

Durch das Zurücktreten sichtbarer regressiver Veränderungen insbesondere der Verfettung unterscheidet sich die juvenile und senile Sklerose der Arteria radialis von der Sklerose der Aorta und der großen Gefäße.

Literatur.

1. Fuchs, R. F., Zur Physiologie und Wachstumsmechanik der Blutgefäße. Habilitationsschrift Jena 1902.
2. Jores, L., Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose.¹⁾ Wiesbaden, J. F. Bergmann, 1903.
3. - Über eine der fettigen Metamorphose analoge Degeneration des elastischen Gewebes. Zentralbl. f. path. Anat. 1903 Nr. 21.
4. Marchand, Referat über Arteriosklerose. Kongreß für innere Medizin. Leipzig 1904.
5. Romberg, Referat über Arteriosklerose. Ebenda 1904.
6. Torhorst, H., Die histologischen Veränderungen bei der Sklerose der Pulmonalarterien. Ziegler's Beiträge XXXVI 1904 p. 210.
7. Triepel, Einführung in die physikalische Anatomie.
8. Voigts, H., Der Aufbau der normalen Aorta und die an den einzelnen Bestandteilen derselben auftretenden regressiven Veränderungen. I.-D. Marburg 1904.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

Fig. 1. a) Stellt den Aufbau der normalen *Elastica interna* dar. (Färbung nach Mallory.) b) Durchschnitt durch elastische Faser der *Adventitia*.

Fig. 2 zeigt die Degenerationsform, bei der vor Schwund der roten Mittelsubstanz eine chemische Umwandlung eintritt (desgl.).

Fig. 3 zeigt die Degenerationsform, die jedenfalls auf einer Verflüssigung der Mittelsubstanz beruht (Färbung nach Weigert).

Fig. 4 zeigt isolierte Verkalkungen der *Elastica interna* (Hämatoxylinfärbung).

Fig. 5. Beginnende Abhebung der elastischen Längsstreifen von der homogenen *Elastica interna*. Neubildung ganz zarter elastischer Längsstreifen an Stelle der abgehobenen. Zellkerne zwischen abgehobenen elastischen Streifen und elastischer Lamelle (*Elastica interna*) (Färbung nach Weigert).

1) Enthält ausführliche Literaturangaben.

V.

Aus dem Stadtkrankenhaus Friedrichstadt zu Dresden
(Abteilung von Prof. Dr. Adolf Schmidt).

Über Hydrops chylosus und chyliformis.

Ein kasuistischer Beitrag.

Von

Dr. Sommer, Volontärarzt.

(Mit 1 Abbildung.)

Quincke lehrte die milchigen Ergüsse einteilen in chylöse und chyliforme, indem er die einen als Austritt von wirklichem Chylus, die anderen als entzündliche Exsudate mit Beimischung fettig degenerierter Zellen definierte. „Die mikroskopische Untersuchung der Flüssigkeiten läßt beide Zustände leicht unterscheiden.“ Bei dem chylösen Erguß müssen sich freie Fettkugeln nachweisen lassen; das chyliforme Exsudat ist charakterisiert durch Gewebszellen — dies können Blutkörperchen, vor allem Leukocyten, Zellen der serösen Häute und Zellen von Neubildungen sein — in fettigem Zerfall, die in einem entzündlichen Flüssigkeitsprodukt suspendiert sind. Diesen mikroskopischen Unterscheidungsmerkmalen fügte Senator als ausschlaggebend in zweifelhaften Fällen ein chemisches hinzu: die Gegenwart oder das Fehlen von Zucker.

Bargebuhr ordnete dann zum ersten Male die bis zum Jahre 1890 mitgeteilten, etwa 75 Fälle von milchigen Flüssigkeitsergüssen in dieses Schema ein. Als unbedingt einwandfreie Fälle von chylösem Erguß läßt er nur die gelten, bei denen er Zucker nachweisen konnte. Unter seinen 75 Fällen erfüllten 25 diese Bedingung.

Bei 16 von diesen fand er als Grund für die Entstehung des chylösen Ergusses angegeben: Ruptur im Gebiet des Chylusgefäßsystems, entweder in den sammelnden Milchgefäßen selbst oder Ruptur einer gebildeten Chyluscyste oder schließlich Ruptur im

Innern einer eingeschalteten Lymphdrüse. Bei den meisten war die Ruptur makroskopisch nachweisbar. Nur bei 2 fand sich keine gröbere Gefäßverletzung, die dann aber mikroskopisch nachgewiesen werden konnte. Es handelte sich in diesen beiden Fällen um parasitäre Erkrankungen.

Es bleiben ihm nun 6 Fälle von chylösem Erguß — auch bei diesen 6 war Zucker gefunden worden — wo weder makroskopische noch mikroskopische Verletzungen von Chylusgefäßen ermittelt werden konnten. Einer von diesen 6 Fällen ist von Bargebuhr selbst beobachtet worden. Es war das ein vom Pankreas ausgegangenes Carcinom, das zu ausgedehnten Metastasen auf dem Peritoneum und in der Leber und außerdem zu ausgedehnter carcinomatöser Infiltration abdominaler Lymphgefäße geführt hatte. Zu einer Verletzung von Chylusbahnen war es nicht gekommen. Es waren der 51jährigen tuberkulösen Kranken 59000 ccm einer milchweißen, geruchlosen Flüssigkeit von der Farbe einer guten Vollmilch durch Punktion entleert worden. Obwohl nun darin mikroskopisch keine freien Fetttropfen waren, wurde doch wegen des Zuckergehalts, besonders im Hinblick darauf, daß die Exsudate immer wieder schell und kontinuierlich anwuchsen, pro die etwa um 1,5 l, die Diagnose auf chylösen Ascites gestellt. Der fehlende Nachweis von Gefäßrupturen wurde damit erklärt, daß bei krebsig durchwucherter Bauchhöhle das Auffinden von Lymphbahnenläsionen außerordentlich schwer, ja unmöglich sein könne. Auf der anderen Seite wurde jedoch die Möglichkeit ins Auge gefaßt, daß der Chylus auch durch Extravasation durch die infolge der Krebskachexie oder durch sonstige, mannigfache Ursachen erkrankte, ausgedehnte und verdünnte Wand der Lymphgefäße in die Bauchhöhle oder Brusthöhle eintreten könnte.

Dieselbe Möglichkeit erwähnt Leidhecker an der Hand eines ganz ähnlichen Falles von Carcinometastasen auf dem Peritoneum, wo ebenfalls Verletzungen der Wand vermißt wurden. Einen Beweis für die Extravasation von Chylus aus unverletzten Gefäßen haben weder Bargebuhr noch Leidhecker zu bringen versucht.

Ich kann nun aus dem Krankenhaus Friedrichstadt einen weiteren Fall von milchigem Erguß mitteilen, bei dem wieder die Frage in Betracht gezogen werden muß: kann aus dem unverletzten Chylusgefäßnetz, besonders aus dem Ductus thoracicus Chylus austreten?

Es handelt sich um eine 51jährige Frau A. K., die am 20. März 1905 mit Ödemen, Auftreibung des Leibes und beträchtlicher Atemnot aufgenommen wurde. Sie hatte als Kind Masern und Lungenentzündung gehabt. Eltern und Geschwister waren gesund; mit 35 Jahren heiratete die Patientin einen gesunden Mann; sie gebar 5 Kinder; 2 starben bald nach der Geburt an Krämpfen, das 3. Kind, jetzt 14 Jahre alt, ist geistig zurückgeblieben, die letzten 2 sind gesund.

Das jetzige Leiden der Frau begann etwa vor einem Jahre mit Schmerzen im Leib, vorwiegend in der rechten Seite. Der Leib schwell gleichzeitig etwas an. So hielt sich der Zustand etwa bis vor 14 Tagen. Seitdem wurde die Schmerzhaftigkeit und die Anschwellung des Leibes auffallend stärker. Der Stuhl ist bisweilen durchfällig; seine Farbe soll oft sehr dunkel sein. Appetit mäßig. Schlaf schlecht.

Die Patientin ist eine kleine, schwächliche, stark abgemagerte Frau von kachektischem Aussehen. Das Herz ist nach links etwas verbreitert, die Töne sind rein, der Puls mittelvoll und regelmäßig. Die Lungengrenzen stehen hinten unten beiderseits in Höhe des 9. Brustwirbels, vorn am unteren Rand der 6. Rippe, und sind hinten wenig, vorn etwas ausgiebiger verschieblich. Über beiden Lungen, mit Freilassung der Spitzen sind kleinblasige Rasselgeräusche auskultierbar. Der Leib ist stark aufgetrieben, die Bauchdecken sind stark gespannt, in der Bauchhaut sind mehrere erweiterte Venen sichtbar. Die Mitte des Leibes wird eingenommen von einer großen Zone lauten, tympanitischen Schalles. Die abhängigen Teile sind gedämpft. Bei Lagewechsel verschieben sich die Dämpfungsgrenzen. Durch die Bauchdecken hindurch fühlt man einzelne harte Knoten in der Tiefe. In beiden Supraklavikulargruben je eine harte Drüse von etwa Walnußgröße. Im linken Scheidengewölbe kann man eine derbe, höckerige Resistenz touchieren. Bei der Fäcesanalyse (mittels der Probekost) findet sich nur eine ganz geringe Beimengung von Bindegewebe und feinen Schleimflocken. Bei der Brüttschrankprobe bildet sich in 24 Stunden reichlich $\frac{2}{3}$ Gas im Gärungsröhrchen; die Reaktion bleibt alkalisch. Der Urin ist frei von Eiweiß und Zucker. Das Nervensystem ist intakt.

Wegen zunehmender Anschwellung des Leibes wird am 7. April punktiert; es werden abgelassen 1100 ccm einer weißen, vielleicht ganz schwach gelblich tingierten Flüssigkeit, die sofort den Verdacht auf Beimengung von Chylus erwecken mußte. Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich ziemlich reichlich Leukocyten und als Epithelien angesprochene größere, flache Zellen, einzeln oder auch in Gruppen von 7—10 aneinander gelagert. Beide Zellarten waren zum Teil im Zustande fettiger Degeneration. Außerdem ließen sich aber auch freilich in sehr geringer Menge freie Fettkugeln nachweisen. Bei Zusatz von NaOH und Ausschütteln mit Äther im Reagensglas hellt sich die Flüssigkeit nur zum Teil auf und wird nicht ganz klar, eine Probe, die nach Quincke beweist, daß es sich nicht oder jedenfalls nicht ausschließlich um emulgiertes Fett handeln kann, sondern daß die milchige Trübung z. T. aus albuminoiden Körpern bestehen muß. Zur Untersuchung auf Zucker wurde die Flüssigkeit durch Kochen und Essigsäurezusatz von Eiweiß befreit, das Filtrat stark eingedampft. Die an dem Rest der

Flüssigkeit angestellte Trommer'sche Probe war negativ. Auf Grund dieses Befundes wurde zunächst ein chyliformer Erguß angenommen.

Am 12. April ist der Leib wieder auf 83 cm im Umfang angewachsen. Es entwickelt sich außerdem ein Ödem am linken Bein bis zur Leistenfurche hinauf, das durch Hochlagerung des Beines nur ganz unwesentlich abnimmt. Für Thrombose sprechende schmerzhaft Stellen sind dabei nicht aufzufinden. Das rechte Bein ist frei.

Am 17. April wird Flüssigkeit in der rechten Pleurahöhle nachweisbar.

Am 18. April wird der Ascites zum 2. Male punktiert und 2800 ccm der makroskopisch gleichen Flüssigkeit wie am 7. April abgelassen. Die mikroskopische Untersuchung ergibt denselben Befund wie nach der ersten Punktion; vielleicht sind die freien Fetttropfen reichlicher. Beachtenswert war jedoch, daß diesmal deutlich Zucker nachweisbar war. eine Tatsache, die an der bisherigen Diagnose: chyliformer Erguß Zweifel erwecken mußte und uns zur Annahme chylöser Flüssigkeit veranlaßte. Nach dem Ablassen der Flüssigkeit werden 1700 ccm Sauerstoff ins Abdomen eingelassen. Am selben Tage macht sich noch eine Punktion der rechten Pleurahöhle nötig wegen zunehmender Atemnot. Es werden 1400 ccm einer Flüssigkeit entleert, die dasselbe Aussehen zeigt, wie die Flüssigkeit im Abdomen.

Am 24. April mußte die rechte Pleurahöhle bereits wieder punktiert werden; es werden 1050 ccm der gleichen Flüssigkeit abgelassen. Nach der Punktion stand die Flüssigkeit noch bis zur 7. Rippe herauf. Am 30. April war sie bereits wieder bis zur 5. Rippe gestiegen. Am 1. Mai reichte die Dämpfung bis zur Crista scapulae. Es wurden 2200 ccm abgelassen.

Am 2. Mai war das Exsudat, das nach der Punktion bis zur 8. Rippe gesunken war, bereits wieder in Höhe der 5. Rippe. Der Leibesumfang war auf 93 cm angewachsen. Die Patientin ist äußerst hinfällig. Es treten jetzt beträchtliche Ödeme beider Beine und des Rückens auf. Ferner äußert die Patientin Klagen über hochgradige Rückenschmerzen: sie kann deshalb kaum liegen. Der Husten hat zugenommen, es wird viel Auswurf entleert; Tuberkelbazillen wurden darin nicht gefunden.

Am 3. Mai werden 2000 ccm aus der rechten Pleurahöhle abgelassen, am 5. Mai 2900 ccm aus dem Abdomen, am 7. Mai wieder 1500 ccm aus der rechten Pleurahöhle. Dann hält sich einige Tage die Flüssigkeitsgrenze auf gleicher Höhe, bis sie am 12. Mai in der Pleurahöhle wieder bis zur Crista scapulae angestiegen ist. Es werden 1400 ccm abgelassen. Die Ödeme sind trotz Digitalis, Hochlagerung noch viel beträchtlicher geworden.

Am 15. Mai werden 1650 ccm aus dem Abdomen entleert. Am 18. Mai werden an den Oberschenkeln je 1 Curschmann'sche Kanüle zur Hautdrainage eingelegt. Es fließen in 24 Stunden mehrere Liter einer klaren, serösen, grünlichen Flüssigkeit ab. Am 18. Mai werden 1350 ccm aus der rechten Pleurahöhle abgelassen, am 21. Mai 1050 ccm aus dem Abdomen. Am 22. Mai tritt der Exitus letalis ein an Herzschwäche.

Bei der Autopsie fand sich ein großes, knolliges Carcinom des linken

Ovariums. Im Abdomen noch chylöse Flüssigkeit, ebenso in der rechten Pleurahöhle. Im gesamten Lymphdrüsenapparat, besonders den retroperitonealen und mesenterialen Lymphdrüsen ausgedehnte Carcinometastasen. Der Ductus thoracicus ist durch carcinomatöse Lymphdrüsen komprimiert über der Cysterna chyli. Im Verlauf durch die Brusthöhle war sein Lumen frei durchgängig. Die rechte Pleura war übersät mit linsengroßen Carcinomknötchen, die Pleura selbst getrübt und mit Fibrinauflagerungen bedeckt. Es besteht also eine Pleuritis carcinomatosa. Weitere Krebsmetastasen fanden sich in der Leber, der rechten Niere, dem Pankreas, der Schleimhaut der Blase und des Ösophagus, sowie in der Wirbelsäule. Im Magen eine alte Narbe. Bronchitis. Lungenemphysem mäßigen Grades. Die Vena cava inferior war ausgedehnt thrombosiert.

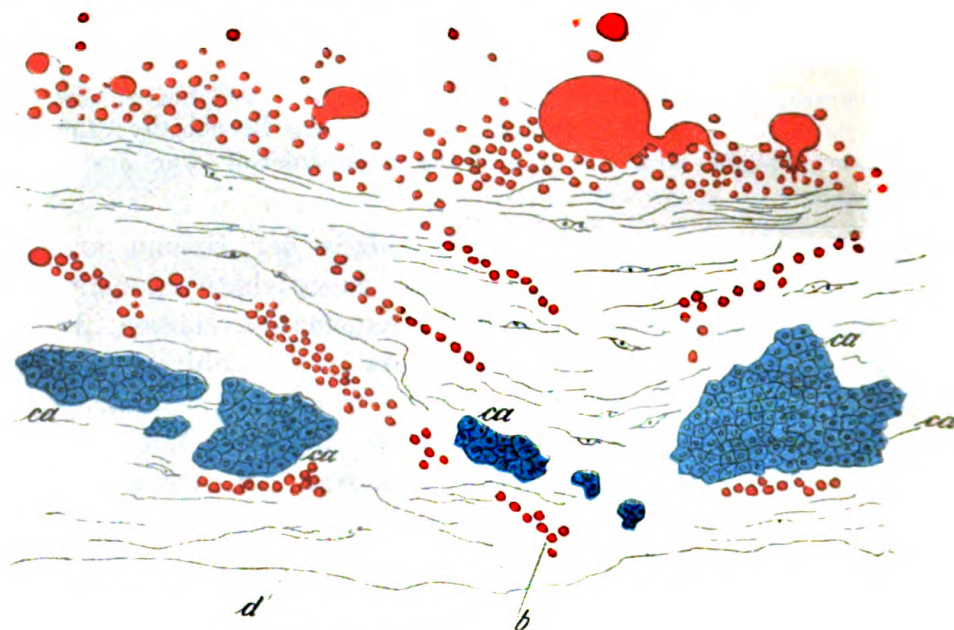
Am beachtenswertesten war jedenfalls der Befund an dem Chylusgefäßsystem. Im Abdomen eine ausgedehnte Einmauerung des ganzen Mesenteriums in derbe carcinomatöse Massen, die ein Verfolgen einzelner Gefäße unmöglich machten. Zahlreiche, weiße, angeschwollene Gefäße waren an der Oberfläche sichtbar. Eine Ruptur von Lymphgefäßen wurde zwar nicht gefunden, konnte aber nicht ausgeschlossen werden und war bei der sichtbaren, prallen Füllung einzelner Gefäße und der zerstörenden Durchwachsung des Mesenteriums mit Carcinom sehr wahrscheinlich. Anders in der Pleurahöhle. Hier zog der Ductus thoracicus als makroskopisch intaktes Gefäß nach oben. Beim Aufschneiden war sein Lumen völlig frei von Carcinommassen; vielleicht konnte es im Durchmesser etwas erweitert genannt werden. Eine Ruptur oder auch nur eine feinste Öffnung war nicht zu finden.

Wenn wir also bei der Diagnose: chylöser Erguß bleiben wollten, und dazu mußte uns die Analyse nach der 2. Punktion, welche Zucker ergab, veranlassen, so mußten wir gleichzeitig annehmen, daß Chylus durch die unverletzte Wand des Ductus thoracicus transsudieren könne.

Bevor wir für diese Möglichkeit Beweise zu bringen versuchen, wollen wir zunächst die Frage erörtern, inwieweit die mikroskopische und chemische Analyse des Exsudates allein diagnostische Anhaltspunkte zu gewähren imstande ist.

Bei 6 Punktionen wurde das Sediment der Flüssigkeit, bisweilen auch aus der frisch entleerten Flüssigkeit ein kleiner Tropfen, unter das Mikroskop gebracht. In beiden Präparaten fanden sich sehr reichlich kleinste Fettkugeln. Daneben in geringerer Menge größere Tropfen. Zum Teil war eine Anordnung in Gruppen zu erkennen. Außerdem fanden sich Leukocythen, die

in ihrem Protoplasma fast durchweg kleinste Fetttropfen erkennen ließen. In spärlicher Menge ließen sich auch rote Blutkörperchen nachweisen. Verschiedene Präparate enthielten dann noch größere platte Epithelien und Konglomerate aneinandergesetzter Zellen, die als Geschwulstzellen angesprochen werden mußten.



ca = Carcinomzellen.
b = Fetttropfen in den Lymphspalten.
d = Adventitia.

Dieser mikroskopische Befund läßt die Diagnose stellen: Kombination von chylösem und chyliformem Erguß. Die kleinsten freien Fetttropfen müssen durchaus als charakteristisch für chylöse Flüssigkeit gelten. Auch die etwas größeren scheinen mir chylöse Flüssigkeit zu beweisen, wenn sie frei, außerhalb von Zellen gefunden werden. Sie dürften dann aus zusammenfließenden kleinen entstanden sein. Es scheint mir das gegenüber der Ansicht Mutermilch's, der größere Körnchen außerordentlich spärlich und deutliche Fettröpfchen nur ganz ausnahmsweise in chylösen Ergüssen gefunden hat, aufrecht gehalten werden zu müssen.

Die Gegenwart weißer Blutkörperchen ist je nach der Form derselben diagnostisch zu verwerten. Größere, polynukleäre Zellen können als Indikator für eine bestehende Entzündung gelten, während ein Überwiegen kleiner Lymphocyten dafür spricht, daß die Flüssigkeit in der Hauptsache aus ausgetretener Lymphe besteht.

Abgestoßene Endothelien der serösen Häute können

sowohl in chylösen als chyloformen Ergüssen vorhanden sein. Reichlicher Befund allerdings dürfte nur für die chyloformen verwertbar sein, bei denen es infolge primärer Entzündungsvorgänge an Peritoneum oder Pleura zu vermehrtem Abstoßen von Zellen kommt.

Der Befund von typischen Neubildungszellen oder Zellgruppen ist hingegen ganz eindeutig; er gehört den chyloformen Ergüssen an.

Bei der chemischen Analyse steht im Vordergrund des Interesses das Verhalten des Fettes.

Nach Bargebuhr spricht ein geringer Fettgehalt für die chylöse Natur der Flüssigkeit. Der Chylus soll etwa 0,9% Fett enthalten, bei gesunden Menschen, bei unterernährten noch weniger. Damit würden die Bestimmungen von Quincke, der bei einem einwandfreien chylösen Erguß in die rechte Pleurahöhle — Ruptur des Ductus thoracicus durch Trauma — einen Fettgehalt von 1,092% feststellte, annähernd übereinstimmen, noch genauer die 0,948%, die Strauß in seinem Fall ermittelte.

Quincke legt dann noch besonderen Wert auf einen bei jeder Untersuchung nahezu gleichen Fettgehalt. „Die mehrmalige Reproduktion der Flüssigkeit mit immer nahezu den gleichen Eigenschaften läßt mindestens an einer sehr reichlichen Beimengung von Chylus nicht zweifeln.“

Senator betont außerdem noch das schnelle Wiederanwachsen der Flüssigkeit.

Außer diesen Anhaltspunkten für Chylusgehalt liegen noch Experimente über das Vorkommen von Nahrungsfetten in den Ergüssen vor. Die Resultate waren meist ergebnislos, weil die mit der Nahrung gereichten Fette erst in assimilierter Form in den Chylus übergangen, ihre Wiedererkennung somit vereitelt wurde. Senator beobachtete, nachdem er seinem Patienten in 4 Tagen 150 g Olivenöl gegeben hatte, daß die Flüssigkeit deutlich gelber wurde und daß der Schmelzpunkt ihres Fettes von 27—31° auf 15—17° herunterging. Ebenso wurde das spezifische Gewicht niedriger. Minkowski gelang es nach Darreichung von Eruksäure in dem danach wesentlich fettreicher gewordenen Exsudat die Eruksäure als Erucin wieder aufzufinden.

Zum Vergleich mit diesen Angaben die Befunde bei unserem Fall.

Die quantitative Fettbestimmung wurde mit dem Apparat von Nerking vorgenommen. Es wurden 5 ccm der Flüssigkeit dreimal 24 Stunden mit Äther extrahiert. Bei den ersten beiden

Untersuchungen, die beide Male Pleurapunktionen betrafen, ergab sich 0,78 % und 0,8 % Fett, zwei Werte, die etwas niedriger als die oben angegebenen von Bargebuhr, Quincke und Strauß sind. Während der Extraktion kam es aber zu einer Art Gerinnung der Untersuchungsflüssigkeit in dem spiralig gewundenen Rohr des Apparats, wodurch die extrahierende Wirkung des vorbeifließenden Äthers zweifellos beeinträchtigt werden mußte. Bei den nächsten Extraktionen wurde deshalb der Flüssigkeit eine geringe Menge Kalilauge zugesetzt; die Gerinnung blieb dadurch aus. Es kam nur zu einem in wenigen Stunden vorübergehenden Schäumen des Extrakts. Die nach diesem Verfahren gewonnenen Werte waren nun nicht unwesentlich höher: eine Pleurapunktion hatte 1,28 % Fett, eine Ascitespunktion sogar 2,2 %. Eine bei der nächsten Pleurapunktion vorgenommene Extraktion ergab 1,3 % Fett, also wieder einen gleich großen Wert wie die erste. Ebenso eine nach einem längeren Zwischenraum gemachte dritte Bestimmung.

Der Tatsache, daß nach Darreichung von mehrmals 2 cem Jodipin in dem Pleuraerguß eine Spur Jod nachweisbar war, möchte ich keine Bedeutung beilegen. Jodipin wird durch Galle und Pankreassaft im Darm rasch zerlegt und es ist schon nach $\frac{1}{2}$ —1 Stunde im Speichel Jod nachweisbar. Ebenso wie in die Speicheldrüsen wird es ohne Zweifel in die Lymphe kommen, indem es entweder von den Chyluskapillaren selbst aufgenommen wird oder aus dem resorbierenden Blut beim Durchströmen der Mesenterialdrüsen in das Wurzelgebiet des Ductus thoracicus eintritt.

Andere Versuche zum Nachweis von Nahrungsfett wurden nicht ausgeführt.

Die von Quincke beobachtete Aufhellung von chylösen Ergüssen durch NaOH und Äther trat hier nur zum Teil ein; das sprach, wie oben erwähnt, für Beimischung von chyliformer Flüssigkeit.

Nach 48stündigem Stehen hatte sich an den Punktionsflüssigkeiten schon eine deutliche weiße Fettschicht an der Oberfläche abgesetzt.

Als das Wesentlichste hinsichtlich des Fettgehaltes für die Diagnose chylöser Erguß muß also angesehen werden: große Gleichmäßigkeit des Fettgehaltes bei zu verschiedenen Zeiten vorgenommenen Bestimmungen.

Dem Nachweis von Zucker wurde vor allem ein Senator ein für die Diagnose ausschlaggebender Wert beigelegt.

„Die chylöse Natur eines Ergusses wird aber über allen Zweifel erhoben durch den Nachweis von Zucker.“ Wo Zucker in quantitativ bestimmbarer Menge sich in einem Erguß findet, ist, wenn Diabetes ausgeschlossen, Chylus vorhanden. Doch kann bei beträchtlicher Vermischung des Chylus mit Transsudat die Eigenschaft des Chylus verschwinden.

Dieser lange als ausschlaggebend angesehene Zuckernachweis wurde durch die Bemerkung v. Mering's, daß der Zucker durch die Pfortader resorbiert werde und deshalb nur Zucker im Exsudat vorkommen könne, wenn die Lymphgefäße der Leber ihren Inhalt beimischen, in seiner Bedeutung erschüttert. Nach neuen Untersuchungen von Pascheles und Reichel, Pickardt, Rotmann enthalten auch gewöhnliche Transsudate und Exsudate Zucker, so daß der Zuckernachweis dadurch jeden Wert verlieren würde.

In unserem Falle war in der durch die erste Punktion gewonnenen Flüssigkeit kein Zucker nachweisbar. Zum Nachweis wurde das bei Salkowski angegebene Verfahren benutzt. 50 ccm Exsudat wurden mit 200 ccm Wasser und einigen Tropfen Essigsäure gekocht, dann die Flüssigkeit von dem entstandenen reichlichen Niederschlag abfiltriert und stark eingedampft bis auf etwa höchstens 100 ccm. Mit diesem Rest wurden die üblichen Zuckerproben vorgenommen, die nach den ersten Punktionen alle negativ ausfielen. Nach der zweiten Punktion (Pleurainhalt) war Haynes schwach positiv (geringer roter Niederschlag nach Zusammengießen von 5 ccm erhitzter Flüssigkeit mit 5 ccm erhitzter glyzerinhaltiger Kupfersulfatlösung). Ebenso war die Gärungsprobe schwach positiv. Mit der am 5. April gewonnenen Flüssigkeit fielen dann Trommer, Nylander, Haynes positiv aus.

Zur Polarisation war das Filtrat nie zu bringen, weil es trotz fortgesetzter Klärungsversuche mit Bleiacetat, Infusorienerde und Tierkohle nicht klar wurde, eine Beobachtung, die auch Bargebuhr machte. Aus der Tatsache, daß anfangs kein Zucker in den Ergüssen nachzuweisen war, während er später deutlich vorhanden war, könnte oder muß nach den bisherigen Anschauungen gefolgert werden, daß es sich anfangs um chyliformen Ascites gehandelt hat, dem sich in der Folge Chylus beigesellte. Diese Annahme scheint mir aber durch den sonst ganz übereinstimmenden mikroskopischen und chemischen Befund bei den früheren und den späteren Punktionen widerlegt. Mit mehr Recht wird aus dem wechselnden Befund gefolgert werden dürfen, daß der Zucker-

nachweis nicht mehr ausschlaggebend für die Differentialdiagnose zwischen chylösem und chyliformem Hydrops sein kann.

Dreimal wurden quantitative N-Bestimmungen nach Kjeldahl ausgeführt. Dieselben ergaben im Mittel 0,3 % N.

Für die Diagnose chylöser Erguß ist unter Zusammenfassung des Befundes bei dem vorliegenden Fall der Hauptwert zu legen auf den mikroskopischen Nachweis freier Fetttropfen, auf einen annähernd gleichen Fettgehalt bei verschiedenen Analysen und auf das rasche Wiederanwachsen der durch Punktion entleerten Flüssigkeit. Diese drei Bedingungen waren in unserem Fall erfüllt, die Diagnose also gesichert. Der gleichzeitigen Gegenwart von reichlichen zelligen Bestandteilen trugen wir dann in der Diagnose: Kombination von chylösem Erguß mit chyliformem Rechnung.

Nachdem so die Gegenwart von Chylus sichergestellt war, handelte es sich darum, einen Beweis zu erbringen, daß Chylus durch die unversehrte Wand des Ductus thoracicus transsudieren könne.

Zu diesem Zwecke wurden aus verschiedenen Höhen des Ductus thoracicus Gefrierschnitte gewonnen und an ihnen eine Fettfärbung mit Sudan III vorgenommen. Um die Gewebsstruktur selbst gut hervorzuheben, wurde eine Gegenfärbung mit Hämatoxylin angeschlossen.

Dabei ergab sich zunächst die bemerkenswerte Tatsache, daß die makroskopisch durchaus unveränderte Wand des Ductus thoracicus an verschiedenen Stellen von Carcinomnestern durchsetzt war. Die Carcinomzellen bildeten dabei größere und kleinere Haufen (s. Abbildung). Die äußere Wand, die Adventitia des Ductus thoracicus, war an den getroffenen Stellen unversehrt. Das durch Sudan III leuchtend rot gefärbte Fett lag in Kugeln von verschiedenster Größe an der Innenwand. Von da aus ließen sich Reihen kleiner Fettkugeln verfolgen, die in der Wand selbst lagen. Meist waren sie gruppenweise zusammengelagert und oft gewann es den Anschein, als ob sie in Spalträumen des Gewebes lägen. Nicht zufällig dürfte es ferner sein, daß sie mit Vorliebe um die Carcinomnester herum sich fanden. Es war also durch die Neubildung eine abnorme Durchlässigkeit der Wand geschaffen worden. So ließen sie sich bis an die Außenwand verfolgen. Ein Durchtreten durch diese Wand, der Moment des Durchtretens selbst, konnte nicht mikroskopisch festgestellt werden. Doch scheint es mir keinem Zweifel zu unterliegen, daß die Kugeln, die die ganze Dicke der Wand durchwandert hatten, das Endothel und die Media,

auch noch die aus Maschen von Bindegewebe und elastischen Fasern bestehende Adventitia durchsetzen konnten. Die in den mikroskopischen Präparaten außerhalb des Ductus thoracicus sichtbaren Fettropfen waren jedoch wahrscheinlich nur artefiziell, das heißt durch das schneidende Messer oder bei dem Aufbringen der Schnitte auf den Objektträger dahin gebracht worden.

Als Kontrolle wurden drei Ductus thoracici von an anderen Krankheiten (Miliartuberkulose, Paralysis progressiva, Darmkatarrh) verstorbenen Individuen geschnitten. Hier konnten keine Fettropfen in der Wand des Ductus thoracicus festgestellt werden.

Es schien mir somit erwiesen, daß durch die carcinomatös degenerierte Wand des Ductus thoracicus Chylus austreten kann.

Die Veranlassung zu einem solchen Durchtritt wird in den meisten Fällen eine Verlegung des Abflusses aus dem Ductus thoracicus sein. In dem besprochenen Falle war das Lumen bis zur Mündung in die Vena subcl. sin. frei. Doch mochte die bedeutende Herabsetzung des venösen Abflusses, die zu den hochgradigen allgemeinen Ödemen geführt hatte, auch auf den Abfluß der Lymphe hemmend eingewirkt haben. Sehr reichlich wird der Chylusaustritt bei diesem Austrittsmodus keineswegs werden, doch wird es von einer großen Gleichmäßigkeit sein.

Literatur.

1. Bargebuhr, Über Ascites chylosus und chyliformis. Deutsches Arch. für kl. Med. 51.
2. Ders., Chylöse und chyliforme Ergüsse in Pleura und Perikard. D. Arch. f. kl. Med. 54.
3. Leidhecker, Über einen Fall von Carcinom des Duct. thor. mit chylösem Ascites. Virch. Arch. 134.
4. Quincke, Über fetthaltige Transsudate. D. Arch. f. klin. Med. 16.
5. Muttermilch, Die chemischen und morphologischen Eigenschaften der fettigen Ergüsse (Hydrops chylosus und chyliformis). Zeitschr. f. klin. Med. 46.
6. Senator, Chylothorax dupl. bei Carc. des Duct. thor. Char. Annalen 1895 (im Referat gelesen).
7. Pagenstecher, Chylöser Ascites bei chron. Periton., Laparotomie, Heilung. D. Zeitschr. f. Chir. 62.
8. Pagenstecher, Chylöser Ascites. D. Arch. f. klin. Med. 72.
9. Landolfi, Übersicht über milchige Exsudate. Gazzetta degli osped. 1904. Ref. M. m. W. 1905 Nr. 1.
10. Palmabo, Ein Fall von primärer Milztuberkulose mit chylös. Ascites und rechtsseit. Chylothorax. Il policlinico 1904. Ref. M. m. W. 1905 Nr. 1.
11. Mackie Whyte, a case of chylosus transsudation into the pleural-, pericardial- and peritoneal cavities. Edinb. med. journ. 1879 (ref. in Schm. Jahrb.)
12. Hahn, Rupt. des D. thor. mit Chylothorax. D. med. Woch. 1899 25.

VI.

Über Lichtbehandlung blutparasitärer Krankheiten.

Von

Gunni Busck und H. von Tappeiner.

Die zahlreichen Untersuchungen der verflossenen Jahre über die mikrobiciden Eigenschaften des Lichtes haben unter anderem gezeigt, daß Bakterien und andere Mikroorganismen im allgemeinen weniger widerstandsfähig gegenüber der Einwirkung des Lichtes sind, als tierische Gewebezellen. Hiermit ist die Möglichkeit gegeben, mit intensivem Lichte direkt Mikroben zu töten, welche in tierischen Geweben eingelagert liegen, ohne damit gleichzeitig dieses Gewebe zu destruieren. — Darauf gerichtete Versuche an Bakterien haben auch ein positives Resultat ergeben.¹⁾ Sie glücken jedoch nur dann, wenn die Bakterien sehr oberflächlich liegen, indem die geringe Penetrationsfähigkeit der kurzwelligen Strahlen eine Einwirkung auf die tiefer im Gewebe liegenden Bakterien verhindert. Diese prinzipielle Schwierigkeit für die Erlangung einer Tiefenwirkung fällt indessen seit der Entdeckung der Wirkung der fluorescierenden Stoffe weg, da nun auch die tiefer eindringenden langwelligen Lichtstrahlen für die Tötung von Mikroorganismen Bedeutung gewinnen und sich durch die kombinierte Anwendung von langwelligen Strahlen mit fluorescierenden Stoffen, welche solche Strahlen absorbieren, Aussicht auf die Erlangung einer bedeutenden Tiefenwirkung bietet. Da durch die Versuche von R. Jacobson²⁾ über Tötung von Flimmerzellen und jene von Raab³⁾ über Ohrnekrose nach subkutanen Injektionen von Eosin, welche von A. Jodlbauer und G. Busck bestätigt und erweitert wurden, erwiesen ist, daß man eine Schädigung von Zellen von

1) G. Busck. Lichtbiologie p. 96. Mitteilungen aus Finsen's med. Lichtinstitut. Heft VIII 1904.

2) Zeitschr. f. Biologie. Bd. 42 p. 454 und Bd. 44 p. 16.

3) Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Therapie XV p. 270.

Kalt- und Warmblütern, auch auf resorptivem Wege, d. h. nach vorausgegangener Aufnahme von fluorescierenden Stoffen in das Blut erzielen kann, so gilt dies a fortiori auch für die im Tierkörper angesiedelten Mikroorganismen.

Ganz besonders günstig für solche mikrobicide Wirkung erscheinen die Bedingungen an dem zirkulierenden Gewebe — dem Blute — zu sein. Derartige Erwägungen veranlaßten uns, schon früher unabhängig voneinander, auf die Möglichkeit einer Behandlung blutparasitärer Krankheiten, in specie der Malaria, hinzuweisen.¹⁾ Die folgenden Untersuchungen sind in der Absicht unternommen, zu ermitteln, ob sich diese Möglichkeit verwirklichen läßt. Da für die experimentelle Lösung dieser Aufgabe die Verwendung von Malariaparasiten für uns ausgeschlossen war, wandten wir uns an ein anderes Versuchsobjekt der Protozoenklasse, das *Trypanosoma Brucei*. Herr Hafenarzt Dr. Nocht, Direktor des Institutes für Tropenkrankheiten in Hamburg hatte die Freundlichkeit, einige damit infizierte Ratten uns zu übersenden, welche wir als Ausgangsmaterial für weitere Züchtung benützten. Das Objekt eignete sich sehr gut für unseren Zweck, einmal weil es photodynamisch äußerst empfindlich sich zeigte (ungefähr dreimal mehr als Paramäcien) und zweitens weil die Krankheit bei den einzelnen Tieren mit größter Regelmäßigkeit und Gleichartigkeit verläuft und man ihren Stand jederzeit in sehr einfacher Weise durch ein Blutpräparat feststellen kann.

I. Untersuchungen über zweckmäßige Auswahl der fluorescierenden Stoffe, insbesondere in Rücksicht auf deren Wirkung und Verweilen im Blute.

Die Versuche wurden in folgender Weise ausgeführt. Kaninchen, in einzelnen Fällen auch Meerschweinchen wurden intravenös, intraperitoneal oder subkutan die Versuchssubstanz injiziert, nach bestimmter Zeit Blutproben entnommen und im Serum dieser Blutproben der prozentische Gehalt an Farbstoff und seine photodynamische Wirksamkeit resp. sensibilisierende Fähigkeit bestimmt. Erstere Bestimmung geschah auf kolorimetrischem Wege; letztere wurde an Trypanosomen oder Paramäcien vorgenommen, welche im hängenden Tropfen in feuchter Kammer mit dem Serum ver-

1) H. v. Tappeiner, Über die Wirkung der photodynamischen (fluorescierenden) Substanzen. Verhandlungen des XXI. Kongresses für inn. Medizin zu Leipzig 1904. — G. Busck, The Influence of Daylight in the Progress of Malaria. Americ. Journ. of the Medic. Sciences 1904.

mischt und dem diffusen Tageslichte ausgesetzt wurden. Da Serum auf Paramäcien nach Raab schädigend einwirkt und diese Schädigung nach Ledoux-Lebard beseitigt wird, wenn man das Serum $\frac{1}{2}$ Stunde auf 55% erwärmt, so wurde nur derart erwärmtes und wieder abgekühltes Serum zur Prüfung verwendet. Außerdem war eine Verdünnung desselben erforderlich, da die Paramäcien einen Kochsalzgehalt von über 0,3% nicht ertragen. Der Zusatz des Serums zur Paramäcienzucht erfolgte daher im Verhältnis von 1 Serum : 3 Teilen Paramäcien, der Zusatz des Serum zu den mit 0,85% Kochsalzlösung stark verdünnten Trypanosomen im Verhältnis von 1 : 1. Die in den folgenden Protokollen verzeichneten Todeszeiten der Trypanosomen und Paramäcien in den Serumproben beziehen sich immer auf diese Verdünnungsverhältnisse. Zerstreutes Tageslicht von 5—8 Stunden Dauer war auf die Trypanosomen in Kochsalzlösung ohne Zusatz von keinem merkbareren Einfluß.

1. Methylenblau, Thionin und Methylenviolett.

Methylenblau hat sehr starke photodynamische Wirkung und erscheint für Tiefenwirkung besonders geeignet, weil sein Absorptionsbezirk im langwelligen Teile des Spektrums (rot bis gelb) liegt. Leider erfährt es aber im Organismus sehr schnell eine Umwandlung zu einer Leukoverbindung, wie schon seit P. Ehrlich bekannt ist und in letzter Zeit noch von C. A. Herter¹⁾ untersucht wurde.

Einige wenige Versuche überzeugten uns auch, daß es sich aus diesem Grunde nicht zum Gebrauch für unsere Zwecke eignete. Versuche mit dem optisch und photodynamisch ähnlichen, aber weniger leicht reduzierbaren Thionin und Methylenviolett gaben ebenfalls kein befriedigendes Resultat, teils wegen der Reduktion, teils wegen der Giftigkeit oder den schlechten Löslichkeitseigenschaften.

Belege:

I. Kaninchen, Gewicht 2650 g. Durch Vena jugularis wurden aus einer Bürette 26,5 ccm einer 0,5prozentigen Lösung von Methylenblau in 0,7% NaCl injiziert — also 0,05 g Substanz pro Kilo Körpergewicht. — Die Injektion, welche wiederholt wegen eintretender schneller und oberflächlicher Respiration unterbrochen werden mußte — dauerte 30 Minuten. Das Tier erholte sich schnell. — Von Art.

1) Über die Anwendung reduzierbarer Farbstoffe beim Studium der Verteilung von Giften, und ihre Wirkungen auf die Zelltätigkeit. Zeitschr. für physiol. Chem. 42 1904.

carotis wurden Blutproben 30 Minuten resp. 3 Stunden und 6 Stunden nach Schluß der Injektion genommen. Darauf wurde das Tier getötet. Bei der Sektion zeigte sich das Gewebe überall natürlich gefärbt — nur Medulla oblongata ist schwach bläulich gefärbt. — Der Urin war grünlichblau und färbt sich beim Stehen in offenem Zylinderglas, am stärksten in der obersten Schicht. — Nach 15 Minuten Durchleitung von Sauerstoff ergibt er einen Methylenblaugehalt, der kolorimetrisch bestimmt, einer wässerigen Lösung von 1 : 16 000 entspricht. Der grünliche Ton ist nur dem gelben Farbstoff des Urins zuzuschreiben; denn dieselbe Farbe entsteht, wenn man zu normalem Urin einige Tropfen einer Methylenblaulösung zusetzt, während sich die Farbe rein blau hält, wenn der Urin im voraus mittels Knochenkohle entfärbt wird. Man kann außerdem aus dem grünlichen Urin, Methylenblau mit normal blauer Farbe durch Schütteln mit Chloroform ausscheiden.

Das Serum der 1. Blutprobe war blau gefärbt, das Serum der 2 letzten Blutproben hingegen nicht mehr und färbte sich auch bei Durchleitung von Sauerstoff oder bei Zusetzung von H_2O_2 + Alkali nicht blau. — Wie zu erwarten war, hatte das Serum der 2 letzten Blutproben auch keine sensibilisierenden Eigenschaften.

Paramäcien

Serum entnommen nach	hell	dunkel
$\frac{1}{2}$ St.	tot nach $3\frac{1}{2}$ St.	lebend nach 24 St.
3 "	lebend " 24 "	" "
6 "	" "	" "

In den 3 Blutproben wurde bei spektroskopischer Untersuchung kein Methämoglobin gefunden.

II. Meerschweinchen: Gewicht 500 g. — Durch Vena jugularis wurde 2,5 ccm einer 0,25 % Lösung von Thioninchlorhydrat injiziert. Zur Lösung wurde destilliertes Wasser verwendet, da durch Kochsalzlösung der Farbstoff in dieser Konzentration ausgeschieden wird. Das Tier bekommt schon nach Injektion von 1,5 ccm Krämpfe und Respirationsschwierigkeiten. 15 Minuten nach Schluß der Injektion wird eine Blutprobe genommen und das Tier getötet. Von den Geweben sind nur die Lungen schwach blau gefärbt. Das Blut enthält Methämoglobin und das Serum ist blau gefärbt. Weitere Versuche wurden wegen der großen Giftigkeit des Stoffes aufgegeben.

2. Phenosafranin.

Einem Kaninchen von 2100 g Gewicht wurde durch Ohrenrandvene 5 ccm einer 2 % Phenosafraninchlorid-Lösung in 0,6 % NaCl injiziert — also ungefähr 0,05 g Substanz pro Kilo Körpergewicht. Nach der Injektion ist das Tier etwas angegriffen, es erholt sich jedoch schnell.

3 Stunden nach der Injektion wird eine Blutprobe von Art. carotis genommen. Das Serum zeigt nur sehr schwache Färbung und besitzt keine deutliche sensibilisierende Fähigkeit.

3. Eosin, Erythrosin, Rose bengale.

Die genannten Stoffe der Fluoresceinreihe bieten gute Aussicht, weil sie große sensibilisierende Fähigkeit und gute Löslichkeitseigenschaften haben und ihre Fluoreszenz ebenfalls von langwelligeren Strahlen (Grün) erregt wird.

Frühere Versuche aus dem Institute haben außerdem ergeben, daß sie verhältnismäßig wenig giftig sind.¹⁾

Die Untersuchungen des Blutes nach Einverleibung dieser Stoffe haben zu folgendem Hauptergebnis geführt:

Nach intravenöser Injektion von 0,2—0,3 g Eosin pro Kilo Körpergewicht ist im Serum des Kaninchens nach ca. 6 Stunden der Farbstoff noch im Verhältnis von 1:1000, bei subkutaner Injektion im Verhältnis von 1:3000—1:8000 vorhanden. Es sind dies Konzentrationen, welche auch bei schwacher Lichtintensität gute Wirkung erwarten lassen. Die Prüfung der photodynamischen Wirkung dieser Sera auf Paramäcien und Trypanosomen ergibt jedoch, daß dieselbe gegenüber der Wirkung wässriger Eosinlösung erheblich zurücksteht.

Mit Erythrosin wurden im großen und ganzen dieselben Resultate erhalten.

Nach intravenöser Injektion von Tetrachlortetra-jodfluorescein-Natrium (Rose bengale), das wegen seiner größeren Giftigkeit nur zu 0,1 pro Kilo angewendet werden konnte, ist der Gehalt des Serum noch nach 14 Stunden 1:2500. Die sensibilisierende Fähigkeit desselben aber ist nicht bloß absolut, sondern auch relativ zu Eosin noch viel bedeutender herabgesetzt.

Die Ursache dieser Herabsetzung der sensibilisierenden Fähigkeit hat einer von uns (Busck) zum Gegenstand einer Reihe von Untersuchungen gemacht, deren Resultate an anderer Stelle zur Veröffentlichung gelangen. Hier wollen wir nur andeuten, daß die Farbstoffe Bindungen mit dem Eiweiß des Blutes eingehen, so daß ein bestimmtes Quantum Serum die Wirkung einer bestimmten Menge des betreffenden Sensibilisators neutralisiert.

1. Conf. insbesondere die Arbeit von A. Jodlbauer und G. Busck, die Wirkungen von Fluorescein und Fluoresceinderivaten im Lichte und im Dunkeln. Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Therapie XV 263.

Zum Belege der vorstehenden Sätze seien die folgenden Versuche in extenso angeführt:

1. Versuch. 0,37 Eosin intravenös, Blutuntersuchung 10 resp. 30 Minuten nachher. Kaninchen. 2000 g Gewicht. 48 ccm einer 2% Eosinlösung (in 0,4% NaCl) = 0,37 pro Körpergewicht werden durch Vena jugularis innerhalb 11 Minuten injiziert. Unter der Injektion färbt sich das Kaninchen intensiv rot und der wenige Minuten nach Schluß der Injektion quittierte Urin enthält reichlich Eosin. — Blutproben werden 10 Minuten resp. 30 Minuten nach Schluß der Injektion genommen und mit den 2 Sera: a und b, kolorimetrische und photodynamische Versuche angestellt. Der Eosin Gehalt in a ergibt kolorimetrisch bestimmt 0,4% Eosin = 1:250, während b 0,35% = 1:285 Eosin enthält. — Da das injizierte Eosinquantum 0,37 pro Kilo des Körpergewichtes des Kaninchens betrug, macht dies unter der Annahme, daß das Kaninchen 70 g Blut pro Kilo Körpergewicht enthielt, 0,53 g Eosin für je 100 g Blut. — 10 Minuten nach Schluß der Injektion enthielt also das Blut ca. 75% der injizierten Eosinmenge; 30 Minuten später ca. 66%.

Die Prüfung der sensibilisierenden Fähigkeit ergab folgendes:

Serum	Gehalt an Eosin	Trypanosomen Zusatz im Verhältnis 1:1		Paramäcien Zusatz im Verhältnis 1:3	
		hell	dunkel	hell (wolkiger Himmel)	dunkel
a	1:250	+ 30 Min.	lebend 24 St.	+ 2 St.	lebend 24 St.
b	1:285	+ 40 Min.	" 24 St.	+ 2 1/2 St.	" 24 St.

Der Vergleich dieser serumhaltigen Mischungen mit einfachen Lösungen von Eosin in Wasser (bei Paramäcien) oder in 0,85% Kochsalzlösung (bei Trypanosomen) ergibt die bedeutend stärkere Wirkung der letzteren:

Eosinlösung	Trypanosomen Zusatz im Verhältnis 1:1		Paramäcien Zusatz im Verhältnis 1:1	
	hell	dunkel	hell	dunkel
1/1000-mol.	+ 10 Min.	lebend 3 St. (nicht weiter beobachtet)	+ 30 Min.	lebend 3 Std. (nicht weiter beobachtet)
1/2000-mol.	+ 15 Min.	lebend 24 Std.	+ 60 Min.	lebend 24 Std.

2. Versuch. 0,3 Eosin intravenös, Blutunter-

suchung 3 und 6 Stunden nachher. Kaninchen. Gewicht 3150 g. — 31 ccm einer 3% Eosinlösung werden intravenös injiziert (ca. 0,3 g pro Kilo). In den ersten paar Stunden nach der Injektion scheint das Kaninchen recht angegriffen mit Parese der Extremitäten, später erholt es sich.

3 Stunden resp. 6 Stunden nach der Injektion werden Blutproben von Art. carotis genommen und das photodynamische Verhalten ihrer Sera auf Trypanosomen und Paramäcien geprüft.

Serum entnommen nach	Trypanosomen (1 : 1)		Paramäcien (1 : 3)	
	hell	dunkel	hell	dunkel
a) 3 Std.	+ 45 Min.	lebend n. 24 Std.	+ 2 $\frac{1}{4}$ Std.	lebend n. 24 Std.
b) 6 Std.	+ 1 Std.	" " 24 Std.	+ 2 Std.	" " 24 Std.

Serum b zeigt kolorimetrisch einen Eosingehalt von 1:1000. — Mit einer Blutmenge von 70 ccm pro Kilo Körpergewicht hat das Kaninchen 4,3 g Eosin pro Kilo Blut bekommen. 6 Stunden nach Schluß der Injektion enthält das Blut also noch ca. 23% der gesamten injizierten Eosinmenge, obwohl 20 ccm Blut 3 Stunden nach der Injektion entleert wurden.

3. Versuch. 0,25 Eosin intravenös. Kaninchen. Gewicht 3000 g. — 30 g einer 2,5% Eosinlösung werden innerhalb 10 Minuten pr. vena jugularis injiziert = 0,25 pro Kilo Körpergewicht.

Der Urin wird unmittelbar nach der Injektion spontan quittiert. 3 Stunden später wird wiederum Urin mit einem Eosingehalt von 0,05% quittiert. — 10 Minuten nach Schluß der Injektion wird der Urin mit Katheter genommen; Eosingehalt ist nun 0,1%. — Der Urin enthält kein Albumin.

10 Stunden nach der Injektion wird eine Blutprobe genommen. — Das Serum derselben, welches einen Eosingehalt von 1:8000 aufweist, besitzt deutliche photodynamische Wirkung: Tod der belichteten Trypanosomen nach 3 $\frac{1}{2}$ Stunden (dunkler Tag).

4. Versuch. 0,2 Eosin intravenös. Kaninchen. Gewicht 2850 g. — 28,5 ccm einer 2% Eosinlösung in 0,4% NaCl werden langsam intravenös injiziert, — also 0,2 g Eosin pro Kilo Körpergewicht. — 18 Stunden nach der Injektion wird eine Blutprobe genommen. Das Serum derselben zeigt sich nur sehr schwach eosingefärbt, ungefähr einer Eosinlösung von 1:400000 entsprechend und Sensibilisierungsversuche mit Trypanosomen ergeben negatives Resultat. Das Präparat hell war nach 8 Stunden noch lebend.

5. Versuch. 0,2 Eosin intraperitoneal. Kaninchen. Gewicht 2600 g. — 10 ccm einer 5% Eosinlösung werden intraperitoneal eingespritzt = ca. 0,2 g Eosin pro Kilo.

5 $\frac{1}{2}$ Stunden später wird eine Blutprobe von Art. carotis genommen. Das Serum hat einen Eosingehalt von 1:4000, wirkt deutlich photodynamisch: Tod der belichteten Trypanosomen nach 5 Stunden (sehr dunkler Tag). Im Dunkeln lebend 30 Stunden.

6. Versuch. 0,23 Eosin subkutan. Kaninchen. Gewicht 2150 g. — Auf verschiedenen Stellen des Körpers wird eine 5% Eosinlösung, im ganzen 10 ccm subkutan injiziert (0,23 g Eosin pro Kilo Kaninchen).

5 $\frac{1}{4}$ Stunden nach der Injektion wird eine Blutprobe genommen, deren Serum einen Eosingehalt von 1:8000 aufweist. Der Urin, der gleichzeitig aus der Vesica genommen wird, enthält ebenfalls Eosin im Verhältnis 1:8000. Deutliche photodynamische Wirkung: Die mit Serum $\bar{a}\bar{a}$ versetzten Trypanosomen lebten im Hellen bis zu 4 Stunden (sehr dunkler Tag), im Dunkeln 30 Stunden.

7. Versuch. 0,2 Eosin subkutan. Kaninchen. Gewicht 3050 g. — 30 g einer 2% Eosinlösung (in 0,4% NaCl) werden subkutan eingespritzt (ca. 0,2 g Eosin pro Kilo Kaninchen).

Der Urin, welcher 6 Stunden nach der Injektion mit Katheter genommen wurde, hatte einen Eosingehalt von 1:500.

Blutproben werden von Art. carotis 4 resp. 6 Stunden nach der Injektion genommen. Der Eosingehalt der 2 Sera erweist sich gleich groß (1:3000) und die sensibilisierende Fähigkeit ist in beiden deutlich vorhanden.

Trypanosomen Zusatz 1:1		Paramäcien Zusatz 1:2	
hell	dunkel	hell	dunkel
+ 2 Std.	lebend 30Std.	+ 3 Std.	lebend 30Std.

Die Versuche mit den Kaninchen 6 und 7 zeigen den Vorteil bei der Anwendung dünner Eosinlösungen zu subkutanen Injektionen.

8. Versuch. 0,1 Rose bengale intravenös. Blutuntersuchung 1 $\frac{1}{2}$ und 14 Stunden nachher. Eine 2% Rose bengale-Lösung in 0,6% NaCl wird intravenös injiziert; das Tier erhält 0,1 g Substanz pro Kilo Körpergewicht. 1 $\frac{1}{2}$ Stunden

nach der Injektion ist das Kaninchen stark paretisch und anscheinend moribund. Eine Blutprobe — 8 ccm — wird von Art. carotis genommen. Danach erholt sich das Tier wieder. — 14 Stunden nach der Injektion wird wiederum eine Blutprobe genommen. — Das Serum der I. Blutprobe (a) weist einen Rose bengale-Gehalt von 1:1500 auf; das Serum der II. Blutprobe (b) enthält 1:2500.

Die Prüfung der sensibilisierenden Fähigkeit ergab folgendes:

Serum entnommen nach	Farbstoffgehalt (nach der Mischung mit Paramäcien 1 : 3)	Paramäcien	
		hell	dunkel
1½ Std.	1 : 6000	+ 1 Std.	lebend 24 Std.
14 Std.	1 : 10000	+ 6 Std.	" 24 Std.

Zum Vergleiche hiermit sei ein Versuch mit Rose bengale in wässriger Lösung unter Zusatz von Paramäcienzucht zu gleichen Teilen angeführt, um die intensive Herabsetzung der Sensibilisierung durch das Serum zu demonstrieren:

Farbstoffgehalt (nach der Mischung mit Paramäcien 1 : 1)	Paramäcien	
	hell	dunkel
1 : 60000	+ momentan	lebend 24 Std.
1 : 1000000	+ 1 Std.	" 24 "
1 : 8000000	+ 6 Std.	" 24 "

II. Untersuchungen an infizierten Tieren.

Die Versuche wurden mit weißen Mäusen, Ratten und Kaninchen vorgenommen. Wird eine Maus subkutan mit Trypanosoma Brucei geimpft, so kann man am ersten Tage kaum Trypanosomen im Blute nachweisen; nach 48 Stunden sind dahingegen in der Regel etliche Trypanosomen in jedem Präparat zu finden; 3 Tage nach der Injektion enthält das Blut zahlreiche Trypanosomen und ihre Anzahl ist in beständigem Steigen begriffen, bis die Maus — in der Regel am 4. Tage — stirbt. Zu diesem Zeitpunkt kann die Anzahl der Trypanosomen im Blute am leichtesten durch Vergleich mit der Anzahl der roten Blutkörperchen bestimmt werden. — Bei Ratten dauert die Krankheit meistens 2 Tage länger. — Kaninchen gehen dahingegen erst ca. 3 Wochen

nach der Infektion zugrunde und die Anzahl der Trypanosomen in dem peripheren Blut variiert während des Verlaufes der Krankheit außerordentlich stark von Tag zu Tag. Überimpfungen auf Mäuse geben mit größter Sicherheit Ausschlag; unter den mehreren hundert Impfungen, welche wir vornahmen, mißglückte keine einzige.

Die Versuchstiere wurden immer vor der Belichtung auf dem Rücken mittels Calciumsulfhydrat enthaart, da der größte Teil des Lichtes sonst durch Reflexion an dem weißen Pelz verloren gehen würde. — Zu den Belichtungen wurde Sonnenlicht benützt, das in der Regel durch eine ca. 4 cm hohe Schicht einer 7% schwefelsauren Eisenoxydullösung filtriert worden war, wodurch der größte Teil der unsichtbaren Wärmestrahlen zurückgehalten wird. Die Tiere wurden während der Versuche in niedrigem Drahtkäfig mit freiem Luftzug von allen Seiten gehalten. Die Wichtigkeit dieser Maßregel geht aus folgenden Temperaturmessungen belichteter Kaninchen hervor.

Ein weißes, auf dem Rücken enthaartes Kaninchen wird in einem geräumigen, weißgestrichenen Metallkasten ohne Deckel gebracht und direktem Sonnenlicht ausgesetzt.

Die Belichtung begann 9 ⁴⁵ vorm.	Temperatur (im Rekt.)	37,5 °.
10 ¹⁵	„ „ „ „	40,5 °.
11 ⁰⁰	„ „ „ „	41,9 °.
11 ⁴⁵	„ „ „ „	43,3 °.

Die Belichtung wurde abgebrochen.		
12 ¹⁵ nachm.	„ „ „	38,3 °.

Beim Schluß der Belichtung war das Kaninchen paretisch; Respiration oberflächlich, schnappend; starke Salivation.

Eine ganz entsprechende Temperatursteigerung wurde bei einem weißen nicht enthaarten Kaninchen erzielt. Bei Kaninchen, welche in ganz offenen Drahtkäfigen belichtet wurden, stieg die Temperatur dahingegen nur 1—1½ Grad unter einer 3stündigen Insolation im Juni zur Mittagszeit. Vergleichende Temperaturmessungen bei enthaarten Kaninchen ergaben außerdem, daß eine intravenöse Eosininjektion (0,1 g pro Kilo Körpergewicht) unmittelbar vor der Insolation keine weitere Temperatursteigerung verursacht. — Aus anderen Gründen wird die Insolation trotzdem bedeutend schlechter von den eosinisierten, als von den normalen Kaninchen vertragen. Manchmal starben die injizierten Tiere schon während der Belichtung, wesentlich infolge des stark sinkenden Blutdruckes; wird die Belichtung vorher abgebrochen, so kann

die durch die Belichtung hervorgerufene ausgedehnte Nekrose, welche in den folgenden Tagen in der Haut auftritt, sekundär den Tod des Tieres zur Folge haben.¹⁾

Um die Lichtbehandlung durchzuführen erwies es sich daher als notwendig die Eosindosis auf 0,05 g pro Kilo Körpergewicht herabzusetzen. Die Folge hiervon war, daß keine günstige Einwirkung auf den Verlauf der Krankheit mehr beobachtet werden konnte; die Tiere starben in der Regel gleichzeitig mit den Kontrolltieren oder sogar früher als diese und im Blut ließen sich Trypanosomen nachweisen.

Besseres Resultat ergaben die Versuche mit weißen Ratten und Mäusen, wenn die Behandlung unmittelbar nach der Infektion eingeleitet wurde. Es gelang dann die Tiere zu heilen — oder richtiger, es gelang den Ausbruch der Krankheit zu verhindern. Es ist nämlich wahrscheinlich, daß die Trypanosomen in diesem Falle an der Impfstelle subkutan vernichtet wurden, bevor sie in die Blutbahn gelangten.

Zwar wurden zur Impfung und Farbstoffinjektion zwei möglichst entfernte Körperstellen — Rücken und Bauch — gewählt, so daß ein unmittelbares Übergreifen des injizierten Mittels auf die Impfstelle ausgeschlossen war; ein Übertritt des Farbstoffs aus dem Blute in das kutane Gewebe findet aber sehr leicht statt, sobald diese Stelle durch irgend einen Eingriff geschädigt wurde.²⁾

Wurde die Lichtbehandlung erst am Tage nach der Impfung eingeleitet, so gelang es hingegen nicht mehr, den Verlauf der Krankheit zu beeinflussen.

Zum Belege dieser Angaben seien zwei Versuchsbeispiele angeführt.

Versuch mit sofort eingeleiteter Behandlung.

3. August 1905, 9 Uhr vorm. 5 weiße Mäuse (à 30 g) werden enthaart und subkutan auf dem Rücken geimpft, jede mit 0,25 ccm einer hochvirulenten Trypanosomenkultur. Danach subkutan auf dem Bauch injiziert:

2 Mäuse — 0,1 ccm einer 2 ‰ Eosinlösung.

3 „ — 0,1 „ „ 2 ‰ Erythrosinlösung.

Eine der mit Erythrosin injizierten Mäuse wird als Kontrolle ins Dunkel gebracht, die 4 anderen Mäuse werden 7 Stunden lang belichtet.

1) Eine ausführliche Besprechung dieser Verhältnisse findet man in: A. Jodlbauer und G. Busck, Die Wirkung des Fluoresceïn und Fluoresceïnderivate im Licht und im Dunkeln a. a. O.

2) Conf. Jodlbauer und Busck a. a. O. S. 270.

5. August 1905. Eine der belichteten Erythrosinmäuse wird am Morgen tot vorgefunden.

6. August 1905. Bei den 3 überlebenden belichteten Mäusen können keine Trypanosomen im Blut nachgewiesen werden; die Untersuchung des Kontrolltieres hingegen ergab sicheres positives Resultat.

7. August 1905. Die 3 belichteten Mäuse sind frei von Trypanosomen. Im Blut des Kontrolltieres findet man zahlreiche Trypanosomen. Das Tier starb 5 Uhr nachmittags.

9. August 1905. Die 3 Mäuse sind frei von Trypanosomen.

13. August 1905. Die 3 Mäuse sind frei von Trypanosomen.

Versuch mit Behandlung am Tage nach der Infektion.

8. August 1905. 12 Mäuse (à 20 g) werden enthaart und subkutan auf dem Rücken mit 0,25 ccm einer frischen Tr.-Kultur geimpft.

9. August 1905. Die gestern geimpften Mäuse werden um 9 Uhr vorm. subkutan auf dem Bauch injiziert:

7 Mäuse — 0,1 g einer 1 % Eosinlösung.

3 „ — 0,1 g „ 1 % Erythrosinlösung.

Ins Dunkle wird verbracht: 1 nicht gefärbte, 1 mit Eosin injizierte und 1 mit Erythrosin injizierte Maus.

Die übrigen 9 Mäuse wurden 6 Stunden lang belichtet. Alle 12 Mäuse starben an Trypanosomiasis im Laufe des 4. Tages nach der Impfung.

Obwohl wir die eben angeführte Versuchsanordnung auf verschiedene Weise variierten, ergaben die Versuche doch beständig dasselbe Resultat und wir glauben daher den Schluß ziehen zu können, daß bei dem derzeitigen Stande unserer Kenntnisse eine wirksame phototherapeutische Behandlung blutparasitärer Krankheiten sich nicht durchführen läßt.

Die Ursache hierfür ist, wenn wir unsere Beobachtungen zusammenfassen, hauptsächlich in folgenden Verhältnissen zu suchen:

Die sensibilisierende Fähigkeit der bisher untersuchten Farbstoffe ist im Blutplasma resp. Serum bedeutend herabgesetzt. Um eine Wirkung zu erzielen, sind daher Dosen erforderlich, welche dicht an die im Dunkeln tödlichen Dosen grenzen. Als weitere schädliche Potenzen der Behandlung treten hinzu die Enthaarung der Tiere, welche Störung ihrer Wärmeregulation verursacht, und die primär und sekundär schädlichen Wirkungen des Lichtes auf den mehr oder weniger total sensibilisierten Organismus.

Bei den von Jodlbauer und Tappeiner vorgenommenen Belichtungen von Meerschweinchen, welche mit Toxinen vergiftet

waren, zeigte sich die Schädigung durch diese Faktoren nicht in diesem starken Maße. Die Dosen waren kleiner und die Tiere vielleicht auch nicht so empfindlich. Es wäre daher immerhin möglich, daß Versuche an diesen Tieren oder anderen von ähnlicher Widerstandskraft bessere Resultate liefern.

Wenn es nun so auch gelänge, die Schwierigkeiten zu überwinden und die Tötung der zirkulierenden Parasiten mit der erforderlichen Energie durchzuführen, so wäre damit doch noch endgültige Heilung nicht sicher erzielt. Es müssen auch die in tieferen Organen festgelegten Parasiten getroffen werden und hierfür kann unter Umständen die vom gefärbten Blut- und Lymphplasma herrührende „scheinbare“ Totalfärbung der Haut, welche als Strahlenfilter das Penetrieren der wirksamen Strahlen beeinträchtigt, ein neues Hindernis bilden.

VII.

Aus der medizinischen Klinik zu Königsberg i. Pr.
Dir. Geh. Med. Prof. Dr. Lichtheim.

Über hämoglobinophile Bazillen bei Lungenkrankheiten.

Von

Privatdozent **Dr. Karl Klieneberger.**

In den ersten Jahren nach der Entdeckung Pfeiffer's sind ernsthafte Einwände gegen seine Befunde nirgends hervorgetreten. Bis in die letzten Jahre bringen die Arbeiten über Influenza, von denen ich hier die Untersuchungen von Bäuml²⁾, Pielicke³⁾, Borchardt⁴⁾, Richter⁵⁾, Voges⁶⁾, Kruse⁷⁾, Fränkel⁸⁾, Leichtenstern⁹⁾, Paulsen¹⁰⁾, Neuburger¹¹⁾, Pfuhl¹²⁾ zitiere, nur Bestätigungen. Weitere Untersuchungen erbrachten den Nachweis für das Vorkommen der Influenzabazillen in den verschiedenen Organen des Körpers und bei bestimmten Erkran-

1) Pfeiffer, R., Die Ätiologie der Influenza. Zeitschr. f. Hygiene XIV.

2) Bäuml, Chr., Die Influenzaepidemie 1893—1894 in Freiburg Münch. med. Woch. 1894.

3) Pielicke, Bakteriolog. Untersuchungen in der Infl.-Epid. 1893—1894. Berl. klin. Woch. 1894.

4) Borchardt, M., Beobachtungen über das Vorkommen der Pfeiffer'schen Infl.-Bazill. Berl. klin. Woch. 1894.

5) Richter, M., Zur Ätiologie der Influenza. Wiener klin. Woch. 1894.

6) Voges, O., Beobachtungen und Untersuchungen über Influenza. Berl. klin. Woch. 1894.

7) Kruse, W., Zur Ätiologie und Diagnose der Influenza. Deutsche med. Woch. 1894.

8) Fränkel, A., Mitteil. über Influenza. Deutsche med. Woch. 1894.

9) Leichtenstern, O., Influenza und Dengue. Nothnagel's spez. Path. und Therap. IV.

10) Paulsen, Joh., Beiträge zur Kenntnis der Influenza. I.-D. Kiel.

11) Neuburger, Zum Krankheitsbild der Influenza. Mil.-ärztl. Zeitschr. 1903.

12) Pfuhl, Beobachtungen über Influenza. Mil.-ärztl. Zeitschr. XXIV.

kungen, wie Encephalitis¹⁾, Hirnabsceß, Meningitis²⁾,³⁾,⁴⁾,⁵⁾, Lungenabsceß usw. Sodann mehrten sich die Angaben über das Vorkommen hämoglobinophiler Bazillen in epidemiefreier Zeit⁶⁾,⁷⁾, und man folgerte daraus die Möglichkeit der Weiterverschleppung bis zum Ausbruch neuer Epidemien. An gelegentliche Einzelbeobachtungen des Vorhandenseins von Influenzabazillen ohne Influenzaerscheinungen⁸⁾ schließen sich die großen Reihenuntersuchungen von Kretz⁹⁾, nach dessen Feststellungen sich unter 950 Patienten 35 Bazillenträger ohne manifeste Erscheinungen fanden; am Ende der 90er Jahre weisen Paltauf¹⁰⁾ und Graßberger¹¹⁾ darauf hin, daß das unkomplizierte Bild der Influenza durch das Auftreten von mehr weniger reichlichen Begleitbakterien sich verwische. Es werden Influenzafälle und -epidemien beschrieben, in denen der Nachweis der Influenzabazillen mißlingt, so daß schon Clemens¹²⁾ sich für berechtigt hält, die Diagnose des Einzelfalles nicht mehr von dem Vorhandensein der Bazillen abhängig zu machen. Die auffällige Tatsache des raschen Verschwindens der Influenzabazillen aus dem Sputum und die Untersuchungen Wassermann's¹³⁾ mit der Deutung dieses Verhaltens als relative Immunität bezeichnen den Beginn eines Stadiums völlig abweichenden Verhaltens gegenüber den klassischen, früheren Befunden. Es werden jetzt Epidemien¹⁴⁾

1) Nauwerck, Influenza und Encephalitis. Deutsche med. Woch. 1895.

2) Pfuhl u. A. Walter, Über das Vorkommen von Influenzabazillen im Zentralnervensystem. Deutsche med. Woch. 1896.

3) Kamen, L., Beitrag zum klin. bakteriol. Studium der Influenza. Wien. med. Woch. 1896.

4) Pfuhl, A., Drei neue Fälle von Gehirninfluenza. Zeitschr. f. Hygiene XXII.

5) Pfuhl, A., Kasuistisch. zu d. Beziehungen zw. Influenza und Zentralnervensystem. Festschr. f. Leyden 1902.

6) Siehe Note 12 S. 111.

7) Lindenthal, Th., Über die sporadische Influenza. Wien. klin. Woch. 1896.

8) Neißer, Über den Pfeiffer'schen Influenzabazillus und sein Kulturverfahren: Deutsche med. Woch. 1894 Nr. 4.

9) Kretz, R., Influenzabeobachtungen im Jahre 1897. Wien. klin. Woch. 1897.

10) Paltauf, R., Zur pathol. Anat. u. Bakteriologie d. Influenza. Wien. klin. Woch. 1899.

11) Graßberger, R., Beiträge zur Bakteriologie der Influenza. Zeitschr. f. Hygiene XXV.

12) Clemens, Die diesjähr. Influenzaepidemie in Freiburg. Münch. med. Woch. 1900.

13) Wassermann, A., Einige Beiträge zur Pathol. d. Influenza. Deutsche med. Woch. 1900.

14) Terrile, E., Note statistiche cliniche e terapeutiche sull' influenza. Pammatone 3 1901.

beschrieben, in denen sich Influenzabazillen gar nicht oder fast nicht^{1), 2)} nachweisen lassen oder in denen Mikroben anderer Art Veranlassung der Krankheit werden. Daher wirft Sa^cqu^ep^ee³⁾ die Frage auf, ob es überhaupt einen spezifischen Erreger der Grippe gebe. Demgegenüber werden häufiger Befunde von Influenzabazillen und ähnlicher hämoglobinophiler Stäbchen bei Masern, Scharlach, Keuchhusten^{3), 4)} usw. erhoben und es werden ganze Krankheitsgruppen mit dem Befunde von Influenzabazillen ohne Influenzaerscheinungen⁵⁾ beschrieben. So fand Lord⁶⁾ in 60 % der mit akuten oder chronischen Lungenerkrankungen behafteten, poliklinischen Patienten Influenzabazillen. Ebenso berichtet Smidt⁷⁾ über unerwartete Befunde von Influenzabazillen im Sputum. Nicht wunderbar, daß Ebstein⁸⁾ in jüngster Zeit wieder älteren Auffassungen huldigt und diese dahin formuliert, daß die Diagnose der Influenza häufig nur eine klinische ist und nicht immer von dem Nachweis der Influenzabazillen abhängig gemacht werden kann, ebenso wie nicht alle Fälle mit Pfeiffer'schen Bazillen Influenzaerkrankungen bedeuten.

Bei diesem Stande der Frage folgte ich gerne einer Anregung meines verehrten Chefs, Herrn Geh.-Rats Lichtheim, in epidemiefreier Zeit, das stationäre Material der Klinik auf Influenzabazillen zu untersuchen.

Zur Untersuchung kamen Sputa bei den verschiedenen Lungenkrankungen, wie gerade Bestand und Aufnahme der Klinik sie darboten. Nur ausnahmsweise wurde Leichenmaterial und zwar das aus den großen Bronchien ausgewischte Sekret verwandt. Da die einzelnen Fälle auf den einzelnen Stationen zerstreut untergebracht waren, und da das klinische Material rasch wechselt und sich aus der ganzen Provinz Ostpreußen, sowie aus Russisch-Polen

1) Forchheimer, Med. news June 1902.

2) Sa^cqu^ep^ee, Évolution bactériol. d'une épidémie de grippe. Arch. d. méd. exp. XIII 4 1901.

3) Jehle, L., Über die Rolle der Influenza als Mischinf. Zeitschr. f. Heilkunde 1901.

4) Vgl. Kolle-Wassermann, Handb. d. pathol. Mikroorg.

5) Washbourn, J. W. and J. W. Eyre, Unrecognized Influenza. British med. Journal 1903.

6) Lord, Fr. T., Eleven acute and 18 chronic cases of Influenza. Boston med. and surg. journal 1902.

7) Smidt, W. H., A method of staining sputum for bacteriol. examinat. Boston med. and surg. journ. 1902.

8) Ebstein, W., Über die Influenza. Münch. med. Woch. 1903.

ergänzt, kann von einer Auswahl meiner Fälle, abgesehen von dem Gesichtspunkte, das Lungenbronchialsekret hustender Personen zu untersuchen, nicht die Rede sein.

Verwandt wurden wenn irgend möglich die in sterile Schalen nach vorhergegangener Mundspülung expektorierten Morgensputa. Da ich auf das Sekret der großen Bronchien nicht verzichten wollte, unterblieb die Isolierung des Sputumkernes, die ja vorzugsweise für eiterige münzenförmige Sputa angebracht ist. Es wurden ja zudem eine ganze Reihe schleimiger, bzw. vorwiegend schleimiger Sputa untersucht, bei denen die Sputumschüttelmethode in physiologischer Kochsalzlösung unzweckmäßig gewesen wäre. Von den Sputis wurden die konsistenteren und zentral gelegenen Teile mit Platinnadeln und -ösen isoliert und teils in Originalpräparaten, teils kulturell untersucht. Es wurden Objektträgerpräparate zur Durchmusterung größerer Flächen angefertigt und gleichzeitig mit verdünntem Karbolfuchsin und nach Gram ¹⁾ gefärbt. Ebenso wurden nebeneinander Agar- und Taubenblutagarkulturen angelegt. Die Ausstreichung auf den Agarplatten erfolgte mit Wattetupfern; die Taubenblutröhrchen wurden mit der Platinöse geimpft. Das Impfmaterial für die Röhrchen war stets gering. Die Untersuchung der Agar- und Blutagarkulturen erfolgte in Fuchsin-, Grampräparaten und hängenden Tropfen. Während von den Agarkulturen selten und nur bei bemerkenswerten Befunden reingezüchtet wurde, fand bei den Blutagarkulturen, sobald verdächtige oder wahrscheinlich sichere hämoglobinophile, unbewegliche Stäbchen gefunden wurden, stets die Reinzüchtung dieser hämoglobinophilen Bazillen und die Weiterbeobachtung in mindestens 6 Generationen statt. Als Kriterien für die Diagnose Influenzabazillen galten die bekannten Pfeiffer'schen Angaben: Absolute Hämoglobinophilie. Unbeweglichkeit, färberisches Verhalten und die morphologischen Kennzeichen der nicht konfluierenden tautropfenartigen Kolonien, welche aus winzigen, keine Fäden bildenden Kokkobazillen bestehen. Als Pseudoinfluenzabazillen bezeichne ich die Stäbchen, sobald bei sonst gleichem Verhalten Fadenbildung innerhalb der ersten 24 Stunden erfolgt, und sobald das Längenwachstum der

1) Die Gramfärbung erfolgte auf dem Max Neißer'schen, sehr praktischen Farbetisch (Gummiplatte mit Abfluß). Es wirken Anilinwassergentiana, das alle 8 Tage frisch hergestellt und bei höherer Außentemperatur im Kühlschrank aufbewahrt wird, und Jod-Jodkalium je 2 Minuten, dann ohne Abspülen Alkohol ab-od 1 Minute ein. Es erfolgt nach Abspülen mit Wasser die Gegenfärbung, am besten mit dünnem Fuchsin.

Stäbchen gegenüber dem der typischen Influenzabazillen augenfällig abweicht. Übrigens hatte Prof. Max Neißer die Liebenswürdigkeit eine Reihe meiner Influenzastämme zu untersuchen und als typisch anzuerkennen.

Es wurden im ganzen die Sputa von 54 Personen untersucht. Es fanden Kontrolluntersuchungen öfters, sowie Doppeluntersuchungen stets statt, wenn die Isolierung zweifelloser hämoglobinophiler Stäbchen nicht in den ersten Generationen gelang, sowie wenn bei schleimig-eitrigen oder gar eitrigen Sputis keine hämoglobinophilen Bazillen bei der ersten Untersuchung gefunden werden konnten.

Der zusammenfassenden Besprechung meiner Fälle möchte ich die Betrachtung einzelner, nach klinischen Gesichtspunkten aufgestellten Gruppen vorausschicken.

I. Tuberkulose.

Unter 14 Fällen von Tuberkulose, bei denen 12mal durch den Nachweis der Koch'schen Bazillen die Diagnose erhärtet werden konnte, wurden 8mal hämoglobinophile Stäbchen und zwar 7mal Influenzabazillen, 1mal Pseudoinfluenzabazillen gefunden. Es entspricht dies einem Vorkommen von 57,14 %.

Ein Einfluß nach Lebensalter, Geschlecht und Dauer der Erkrankung war nicht festzustellen. Ebenso wenig ließen sich Übereinstimmungen zwischen Fieberbewegungen und etwa daran geknüpftem Vorhandensein hämoglobinophiler Bakterien feststellen. Es fehlten konstante Beziehungen zwischen Störung des Allgemeinbefindens und besonders schwerer Erkrankung einerseits und Vorkommen von Influenzabazillen andererseits. In 5 Fällen wurden Kavernen festgestellt, 3mal durch klinische und 2mal durch pathologisch-anatomische Untersuchung, und bei 4 dieser Fälle konnten Influenzabazillen gezüchtet werden. Es ist dies immerhin bemerkenswert, insofern als die Diagnose des Nichtvorhandenseins von Kavernen in den übrigen Fällen mit Influenzabazillenbefund keine anatomische Prüfung erfahren hat. Man möchte geneigt sein anzunehmen, daß gerade Kavernen die Ansiedlung der Influenzabazillen begünstigen. Hierfür sprechen auch die Untersuchungen früherer Autoren. Trotzdem halte ich mich nicht für berechtigt, in Anbetracht der geringen Zahl der Fälle des Mangels an genügenden anatomisch-pathologischen Befunden und des einen Falles Nr. 6 — keine Influenzabazillen trotz des Vorkommens kleiner Kavernen — bestimmtere Schlüsse zu ziehen, etwa zu folgern, daß das

8*

Vorkommen von Inuenzabazillen an das Vorhandensein von Kavernen geknüpft ist. Ebensovienig möchte ich bei so geringem Material zu der Frage Stellung nehmen, ob die Prognose des einzelnen Falles durch das Vorhandensein hämoglobinophiler Bazillen getrübt wird. Die untersuchten Fälle gehören alle dem 3. Stadium der Lungentuberkulose an und wurden nur teilweise bis zum Ende beobachtet.

Die Menge des Auswurfs ist offenbar für das Vorkommen der Influenzabazillen nicht maßgebend gewesen. Dagegen dürfte der Eitergehalt des Sputums von Wichtigkeit sein. In den Fällen, in denen nicht zum mindesten eitrig-eitrige Beimengungen des Sputums vorhanden waren, konnten Influenzabazillen gar nicht gezüchtet werden. 6 positive Befunde entfallen auf die rein eitrig-eitrig 8 Sputa und nur 2 auf die übrigen 6 Sputa, von denen 2 als rein schleimig gar nicht in Frage kamen.

Die Diagnose der Influenza aus dem Originalpräparat erfolgte niemals. Wenn auch in Nr. 13 zahlreiche und in Nr. 14 spärliche sichere Gram negative Bazillen gefunden wurden, war doch das morphologische Verhalten für die Diagnose Influenzabazillen zu sehr abweichend. Die gewachsenen Influenza- bzw. Pseudoinfluenzabazillenkolonien waren mit Ausnahme der beiden Fälle mit schleimig-eitrigem Sputum zahlreich. Begleitbakterien bei Lungentuberkulose sind überhaupt selten, und meist dürfte es sich bei den gewöhnlich vorkommenden Kokken um Verunreinigungen des Alveolensekretes aus den großen Bronchien und den oberen Luftwegen handeln. Um so mehr ist das zahlreiche Auftreten der Influenzabazillen beachtenswert; diese fanden sich in 4 Fällen in Reinkultur, in den anderen Fällen neben spärlichen Staphylo-, Strepto-, Katarrhaliskokken, Pneumokokken und nicht hämoglobinophilen Bazillen. Es erübrigt noch beizufügen, daß in den seziierten Fällen der pathologische Anatom Verschiedenheiten in dem Lungenverhalten bei den Fällen mit Influenzabazillenbefund und ohne solchen nicht festgestellt hat.

II a. Lungen- und Pleuraerkrankungen ohne fötiden Auswurf.

Diese Untersuchungen betreffen 18 Personen, bei welchen 15 mal chronische Bronchitis meist zusammen mit Lungenerweiterung vorhanden war. Die 3 restierenden Fälle beziehen sich auf 2 Pleuritiden und ein Empyem. Es wurden 9 mal Influenzabazillen

und 1 mal Pseudoinfluenzabazillen aus dem Sputum reingezüchtet. Für die prozentualische Feststellung dürfte es zweckmäßig erscheinen, den Fall Nr. 25 außer Betracht zu lassen, weil dauernd die Zeichen eines Lungenkatarrhs fehlten, weil das Sputum spärlich und fast regelmäßig schleimig war, so daß es sich wahrscheinlich nur um Rachensekret gehandelt hat. Unter dieser Voraussetzung ist der Prozentgehalt an hämoglobinophilen Stäbchen 58,83 %, (sonst 55,56 %).

Die Sputa stammten, der Art der Erkrankungen entsprechend, von Personen des mittleren und höheren Lebensalters mit ziemlich gleichmäßiger Verteilung auf die Geschlechter. Es konnten keine Beziehungen zwischen den selten bestehenden Fieberbewegungen, etwaigen Störungen des Allgemeinbefindens, besonders schweren, lokalen Symptomen und dem Befunde hämoglobinophiler Stäbchen gefunden werden. Über die Dauer des Befundes dieser kann man sich höchstens Vermutungen hingeben, da die betreffenden, respiratorischen Erkrankungen meist schon jahrelang bestanden, häufigere bakteriologische Untersuchungen aber fehlten. Ich habe bei wenigen diesbezüglich untersuchten Fällen noch 4 Wochen nach der ersten Untersuchung Influenzabazillen nachweisen können; über den weiteren Verlauf nach der Entlassung fehlen die Daten. Die Prognose wird sicher durch das Vorkommen der hämoglobinophilen Bazillen nicht getrübt. Heilungen und Besserungen erfolgten in gleicher Weise, ob Influenzabazillen vorhanden waren oder nicht. Sogenannte klinische Influenzaerscheinungen bestanden hier ebenso wenig, wie bei den betreffenden Tuberkulosefällen.

Auch hier spielte die Menge des Sputums für den bakteriologischen Befund keine ersichtliche Rolle.

Es war anscheinend ziemlich gleichgültig, ob die Sputumbeschaffenheit rein eitrig war oder nicht, vorausgesetzt, daß eine starke eiterige Beimischung vorhanden war. Wenn es auch einmal gelang, Influenzabazillen aus schleimigem Sputum (Nr. 24) zu isolieren, so ist zu bedenken, daß nur die Isolierung weniger Kolonien gelang und daß das Ausgangsmaterial direkt aus den großen Bronchien entnommen werden und nicht von den oberen Luftwegen weiter verunreinigt werden konnte.

Aus dem Originalpräparat konnte 5 mal mit ziemlicher Sicherheit und 3 mal mit Wahrscheinlichkeit das Vorhandensein von Influenzabazillen erschlossen werden. 1 mal wurde diese Diagnose fälschlich gestellt. In Anbetracht des Vorkommens des *Micrococcus catarrhalis* im Sputum, der Fehldiagnosen und des völligen

Versagens der mikroskopischen Diagnose aus dem Originalpräparat kann ich nicht umhin, die früher niedergelegten Anschauungen¹⁾ zu bestätigen.

In Reinkultur fanden sich die Influenzabazillen bzw. Pseudoinfluenzabazillen nur einmal, überwiegend in 5 Fällen, in gleichmäßiger Verteilung mit anderen Bakterien 2mal und in verschwindender Menge gegenüber anderen Mikroben ebenfalls 2mal. Abgesehen von den häufig gefundenen Staphylo-, Strepto-, Pneumo- und Catarrhaliskokken verdient der Befund von Friedländerbazillen (Nr. 16) in Reinkultur, das Vorkommen von Sarcine in Nr. 30, sowie das gelegentliche Auftreten Gram-negativer, aërober, sehr empfindlicher Fadenbakterien, die in Nr. 17 relativ zahlreich waren, besondere Beachtung. (Die Züchtung von Catarrhaliskokken aus dem Lungensekret ist ja bekannt, sei aber nochmals besonders erwähnt.)

In Fall 26 gelang es zunächst nur auf Blutagar in Reinkultur einen Gram-positiven unbeweglichen kurzen plumpen Bazillus zu isolieren, der kleine, trübe Kolonien bildet, auf gewöhnlichem Agar und Bouillon nicht, auf Serumagar und Glycerinagar gut wächst; dieser Bazillus steht gewissen Xerosebazillen offenbar sehr nahe und ist in größeren Dosen für die üblichen Versuchstiere apathogen.

Den in Fall 29 isolierten Pseudoinfluenzabazillus habe ich mit diesem Namen belegt, obwohl er meinen anderen Pseudoinfluenzabazillen nicht ähnelt. Abgesehen von der großen und plumpen Form des Fäden bildenden Einzelstäbchens sind die Kolonien sehr klein, trübe, den Streptokokkenkolonien ähnlich. Übrigens ist dieses Stäbchen apathogen und besonders empfindlich gegenüber Wärme, Licht und Zeit des Überimpfens.

In einigen Fällen bestanden neben dem Vorkommen der Influenzabazillen im Auswurf andersartige, durch Bakterien bedingte Entzündungen, so in Nr. 15 Leberabscesse, in Nr. 23 Pleuraexsudate. In den Punktionsflüssigkeiten wurden Influenzabazillen nicht gefunden.

Die Autopsie von Nr. 15 und Nr. 24 stellte Emphysem und chronische Bronchitis fest; in den Protokollen sind keine Feststellungen über besondere Abweichungen, kein Vorkommen von anatomischer Influenza im Sinne der Epidemiezeit enthalten.

¹⁾ Carl Klieneberger, Über hämophile Bazillen. Deutsche med. Woch. 1905 Nr. 15.

IIb. Lungenerkrankungen mit fötidem Auswurf.

In 3 Fällen von Bronchiektasie und in 2 Fällen von Lungengangrän wurden 4 mal hämoglobinophile Bazillen, darunter 1 mal Pseudoinfluenzabazillen, angetroffen.

Irgendwelche prognostischen oder diagnostischen Daten haben sich aus diesen Befunden nicht ergeben. Die Häufigkeit des Vorkommens bei bronchiektatischen Prozessen erscheint auffallend. Die Differenz in beiden Fällen von Lungengangrän, bei dem einen zahlreiche Influenzabazillen, bei dem anderen Fehlen derselben, verdient Beachtung. Bestimmte Schlußfolgerungen, zumal der naheliegende, ob die Dauer der Erkrankung für diese bakteriologischen Befunde (Nr. 35 seit kurzem krank, keine Influenzabazillen, Nr. 36 länger krank, positiver Befund) maßgebend sei, möchte ich einstweilen nicht ziehen.

Die Expektoration war in allen Fällen massig, die Sputa selbst waren vorzugsweise eitrig. Die Diagnose der Influenzabazillen aus den Originalpräparaten wurde 2 mal mit Bestimmtheit gestellt und es war 1 mal ein Trugschluß. 2 mal wurden mit Wahrscheinlichkeit hämoglobinophile Stäbchen diagnostiziert, und die Diagnose bestätigte sich.

In 3 Fällen wurden reichlich hämoglobinophile Bazillen gefunden; 2 mal war die Symbiose mit Streptokokken sehr ausgesprochen. In Nr. 37 — übrigens der einzige Fall meiner Untersuchungen — gelang es nicht, die Influenzabazillen ohne Symbiose zum Weiterwachstum zu bringen.

Im übrigen fanden sich auch in diesen Fällen die gewöhnlichen Bakterien der Luftwege: Staphylo-, Strepto-, Pneumokokken, *Micrococcus catarrhalis* und gelegentlich Gram-negative Fadenbazillen.

Die Sektionsbefunde von Nr. 34 und 36 boten keinerlei für „Influenza“ charakteristische Befunde.

III. Krankheiten mit vorübergehender oder sekundärer Beteiligung der Lungen.

Es sind hierunter die Untersuchungen von 17 Fällen zusammengefaßt, welche an diffusen oder lokalisierten, leichteren Katarrhen meist vorübergehend erkrankt waren. Mindestens in 4 Fällen, Nr. 39, 45, 49 und 54, dürfte es zweifelhaft erscheinen, ob die negativen Ergebnisse gewertet werden dürfen. Denn es bestehen bei dem Mangel nachweisbarer Lungenveränderungen Zweifel, ob

die schleimigen Sputa überhaupt aus den Luftwegen stammten. Auch in Nr. 52 sind ähnliche Bedenken zu erheben, da der Befund von klanglosem Rasseln über der einen Spitze ein vorübergehender war. Je nach der Einbeziehung oder Ausscheidung dieser 5 Fälle bedeuten die 7 Fälle mit 6 Influenza- und einem Pseudoinfluenza-befunde ein Prozentverhalten von 41,1 bzw. 58,3 %.

Das Alter, das Geschlecht und die Dauer der Erkrankung hatte keinerlei nachweisbare Beziehungen zu dem Vorhandensein der Influenzabazillen. Das Auftreten dieser Bakterien war ebenso wenig an Fiebererscheinungen und besondere Störungen des Allgemeinbefindens geknüpft. Ein Zusammenhang oder eine Vorliebe für die Katarrhe bestimmter Krankheiten war auch nicht zu erkennen. Es wurden hämoglobinophile Stäbchen bei Katarrhen der Diabetiker, bei Stauungskatarrh durch Herzfehler, bei den Katarrhen der chronischen Nephritis, bei fraglicher, beginnender Tuberkulose und beim Katarrh typhoider Erkrankungen gefunden. Eine prognostische Bedeutung hatte dieser Befund nicht, ebensowenig wie die klinische Allgemeinbetrachtung den Befund der hämoglobinophilen Stäbchen nur hätte ahnen lassen.

Wir haben bereits gesehen, daß die Mengenverhältnisse des Sputums für die bakteriologischen Ergebnisse keine Rolle spielen. In rein schleimigen Sputis wurden hämoglobinophile Stäbchen nicht gefunden. Die positiven Befunde erstrecken sich auf 2 unter 3 eitrigem Sputis und 5 unter 12 schleimig-eitrigem Sputis.

In allen Fällen wuchsen recht zahlreiche Influenzokolonien. Die hämoglobinophilen Stäbchen waren 6 mal durchaus überwiegend, z. T. fast ausschließlich und nur einmal in gleichmäßiger Mischung mit Streptokokken gewachsen.

Die Diagnose aus dem Originalpräparat wurde in 2 Fällen sicher, in 2 Fällen mit Vorbehalt gestellt. Die eine sichere Diagnose war falsch, es war eine durch das Vorhandensein des *Micrococcus catarrhalis* bedingte Täuschung.

Neben und abgesehen von hämoglobinophilen Stäbchen fanden sich die gewöhnlichen Gram-positiven Kokken, außerdem besonders häufig *Catarrhalis*, gelegentlich Gram-negative und Gram-positive Bazillen, die nicht genauer identifiziert wurden, und selten Friedländer-Kapselbazillen.

Die Autopsie von Fall 40 bot trotz der Feststellung zahlreicher Influenzabazillen im Sputum *intra vitam* keinen anatomisch auffallenden und für die Influenza charakteristischen Befund.

(Siehe Tab. S. 122—131.)

Somit wurden bei der Untersuchung von 54 Fällen tuberkulöser und bronchitischer Lungenerkrankung 29 mal, d. h. in 53,7% der Fälle, bei Ausscheidung aber von 6 ungeeigneten Fällen in 60,4% hämoglobinophile Stäbchen festgestellt. Es ist dies ein Befund, der mit den Untersuchungen von Lord¹⁾ gut übereinstimmt.

Berücksichtigen wir bei der kritischen Betrachtung zunächst die Pseudoinfluenzabazillen nicht, so haben wir hämoglobinophile Bazillen von dem Charakter der Influenzabazillen bei 50% hustender Kranken ohne klinische und ohne pathologisch-anatomische Erscheinungen der Influenza angetroffen. Daß die Diagnose nicht immer aus dem Originalpräparat gestellt werden kann, daß sogar die Originaldiagnose öfters in der Kultur sich nicht bestätigt, haben wir früher²⁾ begründet. Dies ist auch die Überzeugung anerkannter Bakteriologen, mit denen wir beraten haben. (Der Einwand, daß Original und Kultur übereinstimmen müssen, dürfte für solche Untersuchungen also hinfällig sein.)

Sind aber unsere hämoglobinophilen Stäbchen Influenzabazillen? Sie haben zwar alle morphologischen und kulturellen Charaktere der Pfeiffer'schen Bazillen und sind in den üblichen Dosen für Tiere apathogen. Die Möglichkeit aber, daß es noch andere hämoglobinophile Stäbchen mit denselben Attributen gibt, welche echte Influenza im klinischen Sinne hervorrufen, ist unbestreitbar. Freilich sind wir dann einstweilen nicht in der Lage, sie von den Stäbchen, die man bei bronchitischen Lungenerkrankungen, bei Keuchhusten usw. findet, zu differenzieren.

Eine andere Möglichkeit wäre die, daß wir es mit Influenzabazillenträgern zu tun gehabt haben. Eine Infektionsmöglichkeit durch Ansteckung in der Klinik erscheint ausgeschlossen, da meine Untersuchungen in den ersten Tagen, viele sogar am Tage der Aufnahme selbst stattfanden und da die Lungenerkrankung regelmäßig bei der ersten klinischen Untersuchung festgestellt werden konnte. Es ist ausgeschlossen, daß diese Influenzabazillenträger ihre Bazillen in der Epidemie erworben haben und seitdem beherbergen. Es müßten denn manche seit früher Kindheit und von der Säuglingszeit an diese Bazillen beherbergt haben. Weiter hat diese Annahme noch erheblichere Schwierigkeiten für die Kranken mit akuten Katarrhen und hämoglobinophilen Stäbchen, deren Lungen-

1) Lord, l. c.

2) Carl Klieneberger, l. c.

Sputumuntersuchungen auf hämo-

* Bedeutet völlig ungeeignet für die ganzen Untersuchungen. I Influenza. PI Pseudoinfluenza.

Nr. und Name	Alter, Geschlecht	Diagnose	Bemerkenswerte Sympt. insbes. von seiten der Respirationsorgane	Beginn und Ausgang der Krankheit	Bes. Symptome	
					Allgemeinbefinden	Fieber
1. Buldt	23 J. ♀	Tub. pulmon.	L. O. L. Cavernens.	† O. L. apfelgr., U. L. eigr. Kav.	schlecht	hekt. Fieber
2. Treyke	15 J. ♀	" "	diffuser, geringer Katarrh	seit 1 Jahr (gebess. entl.)	mittelernährt	gelegentlich
3. Liedtke	42 J. ♂	Tub. pulmon.	linksseit. Exsudat, l. Spitze infiltr.	seit 14 Tagen (gebess. entl.)	"	remitt. Fieber 10 Tage
4. Dahms	21 J. ♂	" "	L. O. L. infiltriert, r. Spitze	seit 2 Monaten (ungeheilt entl.)	dürrftig ernährt	remitt. Fieber
5. Melzer	22 J. ♂	" "	R. O. L. infiltriert, diff. Katarrh (Hämoptö)	seit 5 Jahren (gebess. entl.)	ziemlich gut	während d. Hämoptö
6. Schmidt	48 J. ♂	" "	Infiltration und Katarrh der Lungen	seit 7 Monaten kleine Kavern. l. O. L. †	schlecht	fieberfrei
7. Sehm	31 J. ♂	" "	L. O. L. und r. Spitze infiltriert	seit 3 Monaten. † R. Spitze 2 erbsengr. Kav., eitrige Herde	"	37—38°
8. Schöttke	21 J. ♂	" "	Empyema sin.	seit 6 Wochen. Zwecks Operation verlegt	gut	37—38,2°
9. Lottermoser	22 J. ♀	Ls. Spitzentuberkulose	Amyloid d. Nieren	seit $\frac{3}{4}$ Jahr (ungeheilt entl.)	ziemlich gut	kein
10. Harpeng	30 J. ♂	Tub. pulmon., Pyopneumothorax l.	Infiltration bd. O. L., l. Cavern. sympt.	seit 1 Jahr (ungeheilt entl.)	mäßig	subfebril
11. Möhrke	28 J. ♂	Tub. pulm.	schrumpfende Tub. d. O. L.	seit 3 Jahren (gebess.)	"	36,5 bis 37,5°
12. Sommer	30 J. ♀	" "	Infiltr. d. l. Lunge, große Kaverne	seit 1 $\frac{1}{2}$ Jahren (ungeheilt entl.)	kachekt.	37—40°
13. Lewin	38 J. ♀	" "	Katarrh der Lungenspitzen	seit 2 Jahren (Aufnahme zur Diagnose)	reduziert	afebril

globinophile Stäbchen (54 Fälle).

= Bedeutet korrespondierende Befunde und erspart die Wiederholung der vorhergehenden Rubrik.

Menge	Auswurf Beschaffenheit			Kritik	Original	Agarkultur	Blutagarkultur
	schleimig	schl.-eitrig	eitrig				
ziemlich reichlich			+		Tub.-Bazillen. Einzelne Gram + Kokken	Staphylo- u. Streptokokken	Staphylo- u. Streptokokken, zahlr. Influenza I
spärlich	+			ungeeignet	zahlr. Gram + Kokken. Spärl. Gram — und + lange Bazillen	"	Staphylo- u. Streptokokken, Katarrhalis
-	+	zentral eitrig Fäden			Tub.-Bazillen. Spärl. Gram + Kokken	0	0
reichlich		+			Tub.-Bazillen	spärl. Strepto-, einzelne Staphylokokken	=
spärlich			+		Tub.-Bazillen. Influenzabazillen	0	ziemlich zahlreiche Influenzabaz. I
reichlich			+		Tub.-Bazillen. Spärl. Gram + Kokken und Bazillen	Staphylo-, Strepto-, Pneumokokken, spärl. Colibazillen	=
-			+		Tub.-Bazillen. Einzelne Gram + Kokken	vereinzelte Staphylokokken, spärl. Colibaz.	= ziemlich zahlr. Influenzabaz. I
spärlich		+			Tub.-Bazillen. Ziemlich zahlreiche Gram + Kokken	einzelne Pneumo-, Staphylo- u. Streptokokken	= spärlich Katarrhalis
mäßig			--		Tub.-Bazillen	spärl. Staphylo- u. Streptokokken	einzelne Streptokokken, ziemlich zahlr. Influenzabaz. I
-			+		Tub.-Bazillen. Spärl. Gram + Kokken	zahlr. Strepto-, einzelne Staphylokokken	spärl. Streptokokk., Katarrhalis, Gram — Fadenbaz., einz. Staphylo-, 3 Infl., Col. I
zieml. reichlich			+		Tub.-Bazillen	spärl. Staphylo-, Streptokokken, Katarrhalis	=
reichlich			+		Tub.-Baz., vereinzelt ? Kokkobazillen	0	mäßig zahlreiche Influenzabaz. I
spärlich			--		mäßig zahlreiche Gram — Kokken, einzelne Gram — Kokken, mäßig zahlreiche Gram — Bazillen	Katarrhalis, Staphylokokken	einzelne Staphylo- u. Katarrh.-Kokken, massenhafte Pseudo-Infl. Baz. PI

Generated on 2019-11-05 16:36 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uc1.b3745897 Public Domain in the United States; Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nr. und Name	Alter, Geschlecht	Diagnose	Bemerkenswerte Symp. insbes. von seiten der Respirationsorgane	Beginn und Ausgang der Krankheit	Bes. Symptome	
					Allgemeinbefinden	Fieber
14. Abromowski	16 J. ♀	Tub. pulm.	L. O. L.	seit 1 Jahr (gebess.)	mäßig	gelegentlich Abendtemp.
15. Pleß	58 J. ♂	Emphys. pulm., Bronchit. chron., Subphr. Absceß	grober Katarrh	seit 1½ Monaten. Autopsie: Leberabscesse	schlecht	Fröste
16. Guttman	35 J. ♀	Laryngo-Bronchitis	spärl. grobe Geräusche	seit ½ Jahr (gebess. entl.)	mäßig	afebril
17. Hildebrandt	39 J. ♂	Emphys. pulm., Bronchit. chron.	geringer, grober Katarrh	seit ½ Jahr (gebess. entl.)	gut	-
18. Platschinski	54 J. ♀	"	diffuser, grober Katarrh	seit einigen Jahren (gebess. entl.)	"	"
19. Werbitzki	51 J. ♀	"	"	seit ¾ Jahren (gebess. entl.)	mäßig	"
20. Butkus	58 J. ♂	"	geringer, grober Katarrh	seit 4 Jahren (gebess. entl.)	"	"
21. Lemke	53 J. ♀	"	R. U. L. Pneumon. catarrh.	seit 26 Jahren (nach d. Entl. †)	gut	"
22. Koch	68 J. ♂	Nephritis	diffuser Katarrh	seit 6 Jahren (ungeheilt entl.)	dürftig ernährt	36,5 bis 37,5°
23. Ehmer	41 J. ♂	Pleuritis-exsud.	Katarrh. d. r. Spitze	seit 4 Wochen (geheilt entl.)	mäßig ernährt	anfangs remitt. Fieber
24. Pilger	71 J. ♀	Emphys. pulm., Bronchit. chron., Decompensatio	U. L. Katarrh	seit Jahren Husten. †	mager	zuletzt mäßig. Fieber

Menge	Auswurf Beschaffenheit			Kritik	Original	Agarkultur	Blutagarkultur
	schlei- mig	schl- eitrig	eitrig				
spärlich	+	dünne eitrig Fäden			Tub.-Bazillen. Spärl. Gram + Kokken, ver- einz. Gram - Kokken und kurze - Bazillen	spärl. Staphylo- u. Streptokokken	= 3 Influenza, Col. I
mäßig reichlich					zahlr. Gram - Bazillen (Influenza)	0	Influenzabaz. rein I
spärlich					einzelne Gram + Kok- ken, zahlr. Gram + Ba- zillen, massenhafte Friedländer Baz.	Friedländer-Kapsel- bazillen	= in Reinkultur
"					spärliche Gram + und Gram - Kokken. Gram - lange Bazillen	Staphylo-, Strepto-, Pneumokokken, Katarrh., Gram - lange Baz.	=
"					einzelne Gram - Ba- zillen	spärl. Staphylo- u. Streptokokken, Ka- tarrhalis	=
ziemlich reichlich					ziemlich zahlreiche Gram + Bazillen, spär- lich Gram - Kokken. Spärl. Gram - Kokken u. Bazillen (Infl.?)	lange Gram - Ba- zillen, einzelne Gram - Kokken	Staphylo-, Strepto- u. Katarrh.-Kokken, zahlr. Infl.-Baz. I
vorüber- gehend reich- licher		+			zahlr. Gram - Kokken, zahlr. Gram - Kokko- bazillen	Katarrh., Staphylo- u. Streptokokken	wenig zahlr. Kok- ken, zahlr. Infl.- Baz. I
ziemlich reichlich					massenh. Gram + Kok- ken, einzelne Gram - Bazillen, zahl- reiche lange Gram - Kokkobazillen	Staphylo- u. Strepto- kokken	ziemlich zahlr. Streptokokken u. Influenzabaz. I
"				unge- eignet	spärl. lange Gram - Ba- zillen. Massenhafte Kokkobaz. (Gram -)	Gram - lange Ba- zillen, einzelne Streptokokken, Katarrhalis	=
spärlich		+			spärl. Gram - Diplo- kokken, mäßig zahlr. Gram - Kokkobazillen	spärliche Strepto- u. Staphylokokken	ziemlich zahlr. Influenzabaz. I =
0 Tracheal- schleim bei d. Au- topsie ent- nommen		+			spärl. Gram - Bazillen, zieml. zahlreiche Gram + Kokken, wenig zahlr. Gram - lange und Kokkobazillen, einz. Gram - Kokken	Strepto-, Staphylo- u. Katarrh.-Kokken, Gram - lange Ba- zillen	= 2 Influenza, Col

Nr. und Name	Alter, Geschlecht	Diagnose	Bemerkenswerte Sympt. insbes. von seiten der Respirationsorgane	Beginn und Ausgang der Krankheit	Bes. Symptome	
					Allgemeinbefinden	Fieber
25. Lappe	51 J. ♀	Pleuritis sin.	Lungen frei von Katarrh	seit 1 Monat (geheilt entl.)	mäßig	anfangs remitt. Fieber
26. Knopf	34 J. ♀	U.L. Bronchopneum.	Infiltr. d. U. L., minim. Katarrh	seit 1 Monat (geheilt entl.)	"	afebril
27. Marcus	25 J. ♂	Pleuritis purul. s.	Perforation i. d. Lunge, geringer Katarrh	seit 2 Monaten (geheilt entl.)	"	-
28. Tobias	25 J. ♂	Emphys. pulm., Bronchitis chron.	diffuser Katarrh	seit Jahren (gebess. entl.)	gut	-
29. Zigan	43 J. ♀	Bronchitis chron.	Verbreit. klanglos. Rasseln	seit 1/2 Jahr (geheilt entl.)	dürftig ernährt	"
30. Possekell	69 J. ♂	Tumor pulm. sin., Emphys. pulm., Bronchit. chron.	geringer Katarrh	seit Jahren asthmat. Beschwerden	mäßig	anfangs subfebril
31. Beckmann	54 J. ♂	Emphys. pulm., Bronchit. chron.	diffuses Rasseln a. d. Lungen	seit 1 Jahr (ungeheilt entl.)	gut	afebril
32. Doering	65 J. ♂	"	diffuser, grober Katarrh	seit 17 Jahren (gebess. entl.)	mäßig (Ödeme)	-
33. Hirschberg	21 J. ♂	Bronchiektasie	diffuser, grober Katarrh, L. U. L.-Herd	seit 4 Jahren (Operation)	gut	subfebril gelegentl.
34. Schaschien	35 J. ♂	"	L. Spitze, beide U. L. affiz., Katarrh	seit 6 Jahren (+ Kleine Kav. i. l. U. L.)	schlecht	38,3°
35. Fischer	32 J. ♂	Gangraena pulmon.	L. U. L. affiziert, Katarrh i. l. U. L.	seit 16 Tagen (geheilt entl.)	gut	d. ersten Tage bis 38,6°
36. Bückel	46 J. ♂	"	L. O. L., geringer lokaler Katarrh	seit 3 Monaten (Operation)	ziemlich gut	afebril

Menge	Auswurf Beschaffenheit			Kritik	Original	Agarkultur	Blutagarkultur
	schleimig	schleimig-eitrig	eitrig				
häufig		+		*	Gram + Kokken und Bazillen, Gram - Kokken.	Staphylo- u. Streptokokken (Pleuraexsudat steril)	= Gram - lange nicht hämog. Colibaz.
"			+		?	0	zahlreiche feine Gram + Bazillen, a. Glycerinagar wachsend
häufig			+	? geeignet (Perforation)	zahlr. Gram + Kokken, einz. Gram + Bazillen	Strepto- u. Staphylokokken (im Empyemeiter)	=, Katarrhalis, Streptokokken)
häufig		+			spärl. Gram + Kokken, einz. Gram + Bazillen " Gram - Kokkobazillen	spärl. Staphylokokken und Katarrhalis	Spärl. Staphylokokken, Katarrh. Infl.-Baz. I
"	+	eitrige Fäden			einzelne Gram + und Gram - Kokken und Bazillen	Staphylo- u. Streptokokken, Gram - Fadenbazillen	= zieml. zahlr. hämog. Pseudoinfl. PI
häufig		+			massenhafte Gram +, einz. Gram - Kokken	Staphylo- u. Streptokokken, Sarcine	spärl. Staphylo- u. Streptokokken, zahlr. Influenzabaz. I
häufig			+		spärl. Gram + Kokken, Bazillen, wenig zahlreiche Gram - lange Bazillen z. T. in Fäden, Kokkobazillen?	spärl. Staphylo- u. Streptokokken, Gram + lange Bazillen	einzelne Gram + Kokkenkolon.
"			+		spärl. Gram + Kokken, ziemlich zahlreiche Gram - Kokkobazillen	Staphylo- u. Streptokokken	spärl. =, zahlr. Influenzabaz. I
mäßig (100 ccm)			+		Gram + Kokken, Gram - Kokkobazillen	Einzelne Staphylo-, zahlr. Streptokokken	Streptokokken u. Influenzabaz. I
mäßig (50 " ccm)			+		Spirillen, Gram + Kokken u. Bazillen zahlr. Gram - lange Kokkobazillen, Gram - Kokk.	Katarrhalis, Staphylo- u. Streptokokken	spärl. Katarrh.- u. Streptokokken, massenhafte Pseudoinfluenzabaz. PI
Anfangs reichlich			+		spärliche Gram + Kokken u. Bazillen, spärl. Gram - Kokken, zieml. zahlr. Kokkobaz. (Gram negativ)	Gram + Kokken	Katarrhalis, Staphylo- u. Streptokokken, Gram - Fadenbazillen
mäßig (200 ccm)			+		spärl. Gram + Kokken, zahlr. Gram + lange u. Gram - lange Bazillen	Staphylo-, Strepto- u. Pneumokokken	spärl. Gram - lange Bazillen, Staphylo-, Strepto-, u. Pneumokokken, zahlr. Influenzabaz. I

Nr. und Name	Alter Geschlecht	Diagnose	Bemerkenswerte Sympt. insbes. von seiten der Respirationsorgane	Beginn und Ausgang der Krankheit	Bes. Symptome	
					Allgemeinbefinden	Fieber
37. Lux	25 J. ♂	Bronchiektas. Bronch. foetida	diffuser, starker Katarrh	seit 6 Jahren (gebess. entl.)	gut	afebril
38. Sternfeld	18 J. ♂	Diabet. mell.	Tub. pulmon., l. Spitze, r. U. L.	seit 2 Jahren (zuckerfrei entl.)	mäßig	-
39. Krumme	20 J. ♀	Neurasthenia	vereinzelt Rasseln auf d. Lungen	seit 1/2 Jahr (gebess. entl.)	gut	-
40. Behr	48 J. ♂	Vitium cordis Decompensatio	Stauungskatarrh i. d. U. L.	Seit 1 Jahr 1/4	schlecht	-
41. Preßmann	34 J. ♀	Polyarthr. rheum.	geringer Katarrh d. Unter-L.	seit 4 Tagen (gebess. entl.)	gut	subfebril
42. Slotnick	28 J. ♂	Nephritis haem.	Katarrh d. l. O. L.	seit 2 Monaten (ungeheilt entl.)	mäßig	afebril
43. Howscha	19 J. ♂	Diabet. mell.	diffuses Giemen	seit 4 Monaten (gebess. entl.)	mittelernährt	-
44. Skopnik	31 J. ♂	Nephritis chron.	geringer, diffuser Katarrh	seit 5 Monaten (gebess. entl.)	mager mäßig gutes Allgemeinbefind.	-
45. Andrees	62 J. ♂	Carcinoma oesophagi	keine Lungenerscheinungen	seit 1/2 Jahr 1/4	kachektisch	afebril
46. Kunst	13 J. ♀	Nephritis chron., Ödeme	diffuser Stauungskatarrh	seit 1/4 Jahr (ungeheilt entl.)	schlecht	-
47. Korsch	37 J. ♂	Lymphosarcoma abdominis	grober, diffuser Katarrh	seit 1/2 Jahr (ungeheilt entl.)	ziemlich gut	37—38°
48. Amduhr	29 J. ♂	Diabet. mell.	Katarrh beider O. L.	seit 1 Jahr (ungeheilt entl.)	kachekt.	afebril

Menge	Auswurf Beschaffenheit			Kritik	Original	Agarkultur	Blutagarkultur
	schleimig	schl.-eitrig	eitrig				
mäßig. (100 ccm)			+		zahlr. Gram + Kokken u. Bazillen, zahlreiche Gram — Bazillen z. T. lange, z. T. Kokkobaz.	Strepto-, Staphylo- u. Katarrh.-Kokken	Streptokokken, spärll. Influenzabaz. I
spärlich			+		Tub.-Bazillen. Spärll. Gram — Kapselbazillen	spärll. Gram — lange Bazillen, Staphylo- u. Streptokokken, massenhafte Friedländer	=
sehr gering	+			? geeignet	Spirillen, Gram + und — Kokken	Staphylo- u. Streptokokken	= Katarrhalis
mäßig			+		zahlr. Gram + und Gram — Kokken, Gram — Kokkobazillen	Staphylo- u. Streptokokken, Katarrhalis, Gram — plumpe u. Fadenbaz.	= zieml. zahlr. Influenzabaz. I
spärlich		+			einzelne Gram + Kokken u. Bazillen, zahlr. Gram — Kokkobazillen	Staphylo- und Streptokokken	= Katarrhalis
ziemlich reichlich		+			zahlr. Gram + Bazillen und Kokken, lange Gram — Bazillen	Katarrhalis, Strepto- u. Staphylokokken	=
spärlich		+			wenig zahlr. Gram + u. Gram — Bazillen	"	Staphylo- u. Streptokokken, Katarrhal.
"		+			einzelne Gram + und ziemlich zahlreiche Gram — Kokken	0	Staphylokokken vereinzelt, wenig zahlr. Influenzabaz. I
gering	+			ungeeignet	zahlreiche Gram + Kokken, einzelne lange Gram — Bazillen, Gram — Kokken, Spirillen	Strepto- u. Staphylokokken, lange Gram — Fadenbaz.	Staphylo- u. Streptokokken, Fadenbaz. (Gram —)
ziemlich reichlich			+		einzelne Gram + Kokken und Bazillen, einzelne Gram — lange Bazillen u. Kokken	spärll. Staphylokokken	spärll. Streptokokken, zahlreiche Pseudoinfluenzabaz. PI
spärlich		+			spärliche Gram — Kokken	einzelne Staphylo-, Strepto- u. Katarrh.-Kokken	vereinzelte Kokken, zahlr. Influenzabaz. I
"		+			zahlr. Gram + Kokken, einzelne lange Gram — Bazillen und Gram — Kokken	Staphylo- u. Streptokokken	wenig zahlreiche Staphylo- u. Streptokokken, mäßig zahlr. Influenzabaz. I

Nr. und Name	Alter, Geschlecht	Diagnose	Bemerkenswerte Sympt. insbes. von seiten der Respirationsorgane	Beginn und Ausgang der Krankheit	Bes. Symptome	
					Allgemeinbefinden	Fieber
49. Giese	55 J. ♀	Mitralinsuffic.	geringes Emphysem, kein Katarrh	seit 28 Jahren (gebess. entl.)	mäßig Odeme	afebril
50. Walleit	22 J. ♂	Gastritis chron.	über der linken Spitze Knistern	seit 1½ Monaten (gebess. entl.)	gut	-
51. Grutnick	14 J. ♀	Diphther. Paresen	diffuser, grober Lungenkatarrh	seit 2 Monaten (geheilt entl.)	schlecht	subfebril
52. Dannehl	35 J. ♂	Diabet. mell.	über d. l. Spitze klangloses Rasseln	seit 1 Monat (gebess. entl.)	mäßig	afebril
53. Kanowska	30 J. ♂	Abortivtyphus?	diffuser, trockener Katarrh	seit 5 Tagen (geheilt entl.)	schlecht	Typhoidfieber
54. Maschlanka	56 J. ♀	Neurasthenia	keine Lungenerscheinungen	seit 2 Monaten (gebess. entl.)	gut	afebril

gesundheit vorher über allen Zweifel feststand. Es wäre diese Hypothese der Beherrschung der Influenzabazillen mit gelegentlicher Virulenzsteigerung bis zur Auslösung einer Influenza, die nur bazillär ist, durch eine lange bestehende, relative eigene Immunität zu erklären. Und selbst dann erschiene es schwer verständlich, weshalb von diesen Influenzafällen keine Massenansteckungen ausgehen. Wir haben in der Klinik wenigstens keine Bronchitiden, Influenzaerkrankungen usw., von unseren Fällen mit hämoglobophilen Bazillen ausgehen sehen. Es rechnet also die Hypothese der Influenzabazillenträger mit so vielen sekundären Annahmen, daß sie uns hinfällig erscheint.

Es bleibt endlich die Möglichkeit bestehen, daß seit den großen Epidemien eine so allgemeine Durchseuchung mit Influenzabazillen stattgefunden hat, daß sie sich, wie andere Bakterien der Luftwege, in diesen aufhalten, sich besonders gerne bei Katarrhen ansiedeln und auf Grund lokaler Veranlassung überwuchern. Klinische Influenzasymptome könnten im Einzelfall dann ebenfalls als Resul-

Menge	Auswurf			Kritik	Original	Agarkultur	Blutagarkultur
	schleimig	schl-eitrig	eitrig				
sehr gering, Morgensputum	+			ungeeignet	wenig zahlreiche Gram + Bazillen, mäßig zahlreiche Gram + und - Kokken	Staphylo- u. Streptokokken	spärl. Gram + und - lange Bazillen, Staphylo- u. Katarrh.-Kokken
gering	+	eitrig Fäden			zahlr. Gram + Kokken, spärl. Gram - Kokkobazillen	Streptokokken, Staphylokokken	zahlreiche Streptokokken u. Influenzabazillen I
75 ccm		+			ziemlich zahlreiche Gram + Kokken, spärl. lange Gram + und Gram - Bazillen	Staphylo- u. Streptokokken	=
gering, Morgensputum spärlich	+			? geeignet	0	einzelne Staphylo- u. Streptokokken, spärl. Friedländer	=
		+			ziemlich zahlreiche Gram + Kokken und Bazillen, mäßig zahlr. Gram - lange Bazillen und spärliche Kokkobazillen	Gram + Bazillen, Streptokokken, Friedländer	= wenig, zahlr. Influenzabaz. I
Morgensputa		+		ungeeignet	einzelne Gram + und Gram - Kokken	spärl. Staphylo-, Strepto- u. Katarrh.-Kokken.	=

tante zwischen Verhalten des Körpers und bakterieller Invasion, bald durch die Influenzabazillen selbst, bald durch andere Mikroorganismen, z. B. Streptokokken, Staphylokokken, Katarrhalis usw. bedingt werden.

Für die Klinik aber folgt aus diesen Untersuchungen, daß zurzeit der klinische Begriff der Influenza als kurzdauernder, febriler Infektion mit vorwiegender Beteiligung der Atemorgane keine ätiologische Einheit mehr bedeutet. Wenn bei sog. Influenzafällen oder Epidemien hämoglobinophile Bazillen gar nicht oder nicht regelmäßig gefunden werden, wenn andererseits diese Stäbchen sich bei Erkrankungen finden, bei denen klinisch von Influenza keine Rede sein kann, so darf die Diagnose auch nicht länger vom Nachweis solcher Stäbchen abhängig sein. — Damit ist nicht gesagt, daß nicht die pandemisch auftretende Influenza auf einer Infektion mit besonderen hämoglobinophilen Stäbchen, mit den Pfeiffer'schen Bazillen, beruht, wie dies von Pfeiffer

9*

überzeugend bewiesen wurde, und wie es damals allgemein sich bestätigte. Eine wirkliche Klärung der Begriffe wird vermutlich erst in einer neuen „Influenzapandemie“ erfolgen können.

Es wäre konsequent, den Namen Influenza für Pandemien wie die der Jahre 1889 und 1890 zu reservieren.

Wenn man trotzdem den klinischen Begriff der Influenza beibehalten will, so muß man dabei festhalten, daß diese Benennung in der jetzigen Zeit nichts über die jeweiligen Erreger der betreffenden Krankheit aussagen kann, und daß jedesmal die bakteriologische Untersuchung die oft verschiedenartige Ätiologie aufdecken muß.

Nachschrift. Unterdessen ist Jochmann's Arbeit, Beiträge zur Kenntnis der Influenza und der Influenzabazillen, Deutsch. Arch. f. kl. Med. 84. Bd., erschienen. Der Verfasser zieht z. T. ähnliche Schlüsse.

Es erscheint wohl gerechtfertigt, darauf hinzuweisen, daß meine Arbeit am 1. August bereits völlig abgeschlossen war und nur aus äußeren Gründen bis jetzt liegen blieb.

Königsberg, den 6. November 1905.

Der Verfasser.

VIII.

Aus der Tübinger Poliklinik.

Embolie der Arteria mesenterica superior mit Ausgang in Genesung.

Von

Max Haegel,

Assistenten an der Poliklinik.

Septische Erkrankungen kommen in der Tübinger Poliklinik immer noch verhältnismäßig häufig vor, so während der 3 Monate des letzten Sommersemesters 4 schwere. Eine Kranke starb (Staphylokokkenendokarditis), eine zweite genas nach langem Krankenlager (Nephritis und Pankarditis). Die beiden letzten Fälle gingen mit ernstern Darmerkrankungen einher. Den besonders bemerkenswerten will ich genauer schildern.

Karl M. aus Lustnau, 19 Jahre alt, wurde am 16. Juni 1905 aufgenommen.

Anamnestisch: Außer Scharlach, den er als 6jähriger überstand, ist von vorausgegangenen Erkrankungen nichts bekannt. Im Dezember 1904 Stich in den Kopf mit Weichteilverletzungen, vor 14 Tagen „Verstauchung“ des linken Unterarms. Vor einigen Tagen Schmerzen beim Schlucken. Am 15. Juni hatten sich die krankhaften Empfindungen: Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, „Schmerzen überall“ so gesteigert, daß der durchaus nicht wehleidige junge Mann zu Hause und im Bette blieb. Er hatte außerdem einen „Ausschlag“ an seinen Beinen bemerkt — aus allen diesen Gründen wurde die Hilfe der Poliklinik erbeten.

Status vom 16. Juni. Kräftiger gut genährter Mann. An der Lippe eine in Heilung begriffene Schrunde. An beiden Beinen, bis in die Aftergegend hinauf, gleichmäßig über Beuge- wie Streckseiten verteilt, leicht die Umgebung überragend, z. T. rötlich, z. T. gelbgrünlich gefärbte Flecke von etwa doppelter Linsengröße, dicht gedrängt, unten zahlreicher als nach oben zu. (Form des Erythema nodosum.) Nur am linken Unterarm Druckempfindlichkeit der Röhrenknochen, die anderen frei.

Herz: obere Grenze: oberer Rand der IV. Rippe.

Rechte Grenze: 1 cm einwärts vom rechten Sternalrand.

Spitzenstoß: Nur undeutlich im V. Interkostalraum. 1 cm außerhalb der Mammillarlinie.

Töne leise aber rein.

Milz nicht deutlich vergrößert.

In den Lungen ebensowenig wie im Bauch etwas Abnormes nachzuweisen.

Abends 6 Uhr: Puls 108.

Atmung 22.

Temperatur (Rektum) 37,9°.

Am 17. Juni war morgens der Zustand der gleiche, der Puls 100, die Atmung 24, die Körperwärme um 8 Uhr 37,0, um 12 Uhr mittags 37,2°.

Nachmittags gegen 4 Uhr trat plötzlich ein bedrohlicher Wechsel ein. Zuerst war Stuhldrang vorhanden, der Patient hatte einige Male den Abtritt aufgesucht. Danach vollständige Unbesinnlichkeit. Der Mann stöhnt fortwährend, wirft sich unruhig hin und her, versucht des öfteren das Bett zu verlassen, offenbar hat er heftige Schmerzen im Bauch. Starkes, häufiges Erbrechen, Arme und Beine kühl anzufühlen, weite, doch auf Licht gut reagierende Pupillen, kräftige Reflexe an den Beinen vorhanden. Der Puls klein, stark beschleunigt, so daß er nicht recht zählbar war. Die Temperatur war auf 36,6° im Rektum gesunken (abends gegen 6 Uhr). Zufällig waren die Herren Assistenzärzte an Ort und Stelle zugegen, so daß die Beobachtungen sehr bald gemacht und das Nötige angeordnet werden konnte. — Es wurden nun zunächst mit kürzerer Zwischenpause je 5 ccm Kampferöl eingespritzt. Darauf kommt der Patient vorübergehend zu sich, wenigstens so weit, daß er, wenn auch nur mit Mühe, zu bewegen ist zu antworten. Er gibt an, daß er in der Tat heftige Leibschermerzen habe, die sich anfallsweise noch steigerten. Der Puls wurde wieder zählbar, aber das Bestreben aus dem Bett zu kommen, dauert an; ebenso ist starkes Erbrechen auf jeden Versuch einen Schluck Wein oder Wasser zu nehmen, vorhanden, der Durst heftig.

Es gelingt 30 Tropfen Tinct. opii simpl. dem Kranken beizubringen.

Abends 10 Uhr war die Temperatur wieder auf 37,1° gestiegen.

18. Juni: Fröhorgens 5mal dünnflüssige Darmentleerung, worin ziemlich große Mengen roten dickflüssigen Blutes. Erbrechen wiederholt sich noch öfters, starkes Durstgefühl. Der Kranke ist immer noch nicht recht besinnlich, klagt aber von selbst über Schmerzen im Bauch, namentlich in der Iliocöcal- und Nabelgegend; hier ist auch eine leichte Vorwölbung zu bemerken.

Der Mann sieht sehr verfallen aus, das nimmt im Laufe des Nachmittags noch zu und der Puls wird so schlecht, daß aufs neue 5 g Kampferöl eingespritzt werden müssen. Am späten Abend lassen die Bauchschmerzen und das Erbrechen nach, ebenso bessert sich das Allgemeinbefinden.

Die Nacht freilich bringt wenig Schlaf.

19. Juni: Ausgesprochene Besserung. Der Kranke ist vollkommen bei Besinnung, antwortet klar und deutlich. Die Schmerzen im Bauch haben sehr nachgelassen, sie werden jetzt in die linke Seite verlegt. Gegen Abend eine stark riechende Darmentleerung, ob darin Blut bleibt zweifelhaft.

Das Exanthem in seinen oberen Teilen im Abblassen.

20. Juni: Nochmals übelriechender Stuhl, in dem sicher (mikroskopisch und chemisch nachgewiesen) Blut enthalten ist.

Die Bauchschmerzen haben aufgehört.

Über der Aorta ein leises, schabendes, systolisches Geräusch, der diastolische Ton verstärkt.

21. Juni: Singultus ohne irgendwelche Belästigung; gestern und heute leichte Erhöhung der Körperwärme.

22. Juni: 1mal galliges Erbrechen.

23. Juni: 2mal galliges Erbrechen, einmal Stuhlgang mit deutlicher Blutbeimischung. Der Kranke ist dauernd bei klarem Bewußtsein, hat keine Schmerzen mehr, er fühlt sich nur sehr matt und hat noch viel Durst. Die Akzentuation des diastolischen Aortentons wird deutlicher.

24. Juni: Neuer Ausbruch des Exanthems an beiden Ellenbogen, vorwiegend auf der Streckseite; links deutlich die Form des Erythema nodosum, rechts die einzelnen roten Flecke mehr zusammenfließend. Auch am rechten Knie einige wenige rote Flecke. Am Morgen ein dünner übelriechender Stuhl ohne Blutbeimischung. In der Gegend des Nabels deutliche Vorwölbung einer gegen die Umgebung sich abhebenden, tympanitisch schallenden, nicht schmerzhaften zu umgreifenden Dünndarmschlinge.

Der Ernährungszustand ist merklich zurückgegangen, daher werden dem Patienten, der vom 23. Juni an kleine Mengen von Hygiama und Puro erhielt, davon keine Beschwerden verspürte und jetzt über Hunger klagt, größere Mengen Bouillon und Milch gestattet.

Von beachtenswerten Dingen der weiteren Beobachtung nenne ich: die geblähte Dünndarmschlinge war bald deutlicher, bald weniger deutlich hervortretend, druckempfindlich war sie nie; seit dem Ende Juli wurde sie nicht mehr nachweisbar.

Am 29. Juni zum letztenmal der Ausbruch eines schwachen Exanthems: leichte Knötchen, die nicht mehr deutlich rot gefärbt sind, an beiden Ellenbogen.

Im Harn zu Beginn der Erkrankung leichte Trübung, keine Ausfällung von Eiweiß. Die Indikanreaktion wie die Diazo-reaktion bei wiederholten Untersuchungen negativ.

Seit dem 29. Juni täglich 1 höchstens 2mal geformter Stuhl ohne jegliche Beschwerden.

Die Ernährung wurde noch 2 Monate lang sorgfältig nach der Richtung hin überwacht, daß der junge Mann nur wenig Kot bildende Stoffe erhielt.

Vom 26. Juni an durfte der Patient aufstehen, zunächst nur einige Stunden, dann immer länger. Seit dem 2. Juli hatte die regelmäßig 3mal täglich gemessene Temperatur weder Steigerung noch

unregelmäßige Verteilung über die Tageszeit gezeigt, nach unseren Regeln war daher die Zeit des Bettliegens vorüber. Auch während der nächsten Wochen wird die Temperatur normal gefunden.

Am 19. August wurde der junge Mann vollständig arbeitsfähig entlassen.

Bei der Nachuntersuchung am 22. November 1905 war der Herzbefund folgendermaßen:

Obere Grenze am oberen Rand der 3. Rippe, ihrem Sternalansatz ertsprechend.

Rechte Grenze: rechter Sternalrand.

Spitzenstoß: VI. Interkostalraum in der Mammillarlinie.

Die Auskultation ergibt über der Herzspitze reine Töne, der diastolische etwas stärker akzentuiert; dies ist im ganzen Gebiet des Spitzenstoßes der Fall. Über der Aorta sind die Töne gleichfalls rein, der 2. ist ebenfalls akzentuiert gegenüber dem etwas dumpfen 2. Pulmonalton. Der Puls ist regelmäßig, beschleunigt; Pulsus celer. Auskultiert man im Liegen, so tritt die Akzentuation deutlicher hervor. Der Klappenschluß der Aorta ist fühlbar.

Im Abdomen ist nichts Abnormes zu bemerken.

Der Mann gibt an, daß er vollständig fähig zu schwerer Arbeit sei, aber dabei leicht Herzklopfen bekomme.

Die Beurteilung dieses Krankheitsfalles hat sich zuerst mit der Frage zu beschäftigen, was für ein Leiden vorlag, als die schweren Erscheinungen auftraten?

Wir nehmen an, daß es sich um eine freilich leichte Einwanderung von Eiterkokken gehandelt habe, und führen dafür an:

1. Das Exanthem, welches wechselnde Formen zeigte, am ausgebildetsten indes die des Erythema nodosum. Eben die verschiedene Gestaltung kommt bei septischen Hauterkrankungen sehr oft vor -- das Erythema nodosum ist während der letzten Jahre, die uns mildere Infektionen brachten, hier recht häufig gewesen.

2. Die umschriebene Druckempfindlichkeit der Knochen am linken Unterarm.

3. Die Erscheinungen vom Herzen.

Schon bei der Aufnahme war eine leichte Verbreiterung der Herzdämpfung, etwas Verschiebung des Spitzenstoßes nach außen festgestellt, dann war die Schwäche der Herztöne bemerkt worden. Man rechnete gleich damit, daß das Herz in Mitleidenschaft gezogen wäre. Im weiteren Verlauf war der örtliche Befund am Herzen — er wurde wiederholt erhoben — perkutorisch länger unverändert, auskultatorisch gesellte sich indessen am 20. Juni ein leises schabendes Geräusch dem systolischen Aortenton hinzu, während der diastolische deutlich accentuiert wurde. —

Der Puls war die beiden Wochen anhaltend beschleunigt, morgens — nur zu dieser Zeit wurde er regelmäßig gezählt — im Mittel 101, Maximum 118, Minimum 81. Er blieb aber auch noch länger in seiner Stärke wie in seiner Schlagfolge unregelmäßig und raschem Wechsel unterworfen.

Am Herzen selbst waren vom 25. Juli an alle Erscheinungen verschwunden, der Spitzenstoß an die normale Stelle zurückgekehrt, desgleichen die durch Perkussion bestimmbaren Grenzen. Ebenso waren die Töne rein — es kann sich also um ältere Veränderungen nicht gehandelt haben. Wohl aber ist eine, wenn auch nur geringe Störung an den Aortenklappen mit ihren Folgen für den linken Ventrikel zur Entwicklung gekommen. (Untersuchung vom 22. November.)

In den Bronchien und in den Lungen war während der ganzen Dauer der Erkrankung nirgendwo etwas von Störungen zu bemerken. Dagegen zeigte sich ein Mißverhältnis zwischen Puls- und Atmungshäufigkeit, welches bei septischen Infektionen überhaupt¹⁾ häufiger auftritt. In der Regel ist ja der Quotient $\frac{P}{R}$ kleiner als das normale Mittel von 4,5, allein es kommen bei dem nämlichen Kranken an aufeinanderfolgenden Tagen Schwankungen auch im umgekehrten Sinne, neben dem Größersein auch Kleinersein vor.²⁾

In unserem Fall war $\frac{P}{R}$ (Mittelzahl) innerhalb der 14tägigen Perioden:

16. VI. bis 29. VI: 4,9,
30. VI. „ 13. VII: 3,4,
14. VII. „ 27. VII: 3,2,

während der Schlußwoche

28. VII. „ 4. VIII: 3,9.

Die Zählungen wurden stets bei dem Morgenbesuch des Assistenzartes von diesem selbst an dem ruhig liegenden Patienten vorgenommen.

Ohne für die Diagnose Sepsis dieses Zeichen zu hoch anzuschlagen, bleibt immerhin beachtenswert, daß es nicht eben

1) Vgl. Dennig, Septische Erkrankungen. Leipzig F. C. W. Vogel, S. 122 ff.

2) Vgl. Jürgensen, Endokarditis in Nothnagel's Handbuch Bd. XV 1 S. 76 ff.

häufig vermißt wird, wenn man regelmäßig bei allen Erkrankungen Puls und Atmung zählt.

Schon bei der Aufnahme des Kranken wurde also zunächst mit der Annahme einer leichten septischen Infektion gerechnet, bei welcher das Herz mit ergriffen sei. So war es denn auch gegeben, daß die rasch einsetzenden Erscheinungen vom Darm aus diesem Gesichtspunkt angesehen wurden, dann lag es nahe, an plötzliche Störung des Blutstroms im Gebiete der Arteria mesenterica superior zu denken: Verschluß durch einen eingeschwemmten Pfropf — das drängte sich sofort als Vermutung auf. Der Verlauf spricht nicht dagegen, aber da er günstig war und das zu den größten Seltenheiten gehört, ist es selbstverständlich nötig, die Diagnose so weit sicher zu stellen, wie es ohne Leichenöffnung möglich ist.

Wir gebieten über eine wenig zahlreiche Kasuistik, sehr spärlich sind die Fälle, bei denen die klinische Beobachtung einigermaßen ausreichend war. Es wurde das erst anders und besser, seit die Embolie der Mesenterica superior den Chirurgen ein Gegenstand für operatives Eingreifen geworden ist. Die meisten aller Fälle überhaupt bis 1900 finden sich in der hervorragenden Arbeit von P. Deckart¹⁾, welche durch ihren Nebentitel: „Ein Beitrag zur Lehre vom Ileus“ schon auf die Bedeutsamkeit des Leidens für die Chirurgen hinweist.

Aus der Weltliteratur stellt Deckart 46 Fälle zusammen, denen er noch 3 aus der Breslauer chirurgischen Klinik stammende hinzufügt — alle mit tödlichem Ausgang. Hierzu fügt er noch 6 geheilte.

Deckart zählt neben der früher allein bekannten Erscheinungsform der Embolie, der vorwiegend mit Blutungen aus dem Darm verlaufenden, die mit den Zeichen des Darmverschlusses einhergehende, seit 1883 bekannte, auf. Gewiß hat von ihr Cattani damals zuerst gesprochen, aber die wesentlichste Förderung unseres Wissens kommt doch von E. Kaufmann, der, wiederum aus Breslau, über 2 Fälle berichtet und sie eingehend erörtert.²⁾ In der Mitteilung von H. Lindner³⁾

1) Über Thrombose und Embolie der Mesenterialgefäße. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie Bd. V S. 511 ff. 1900.

2) Über den Verschluß der Arteria meseraica superior durch Embolie. Virch. Arch. Bd. 116 1889 S. 353 ff.

3) Über Thrombose der Mesenterialgefäße. Berliner klin. Wochenschr. Festnummer zum 60. Geburtstag von Ewald, 30. Oktober 1905.

werden 11 Fälle von Ileus, der durch Embolie der Gekrösarterie bedingt war, erwähnt, welche zur Operation kamen. Es scheint danach, daß die Diagnose auch dieser Form jetzt wenigstens noch mit großen Schwierigkeiten verknüpft ist.

Kußmaul¹⁾ hat, nachdem Gerhardt²⁾ die Aufmerksamkeit auf die Sache gelenkt, in dem von ihm beobachteten Falle die Erkrankung bei dem Lebenden erkannt, und die Leichenöffnung hat seine Auffassung bestätigt. Die Möglichkeit der Diagnose ist also gesichert. Das ergibt sich auch aus den Untersuchungen Litten's³⁾, welche er über die Folgen des Verschlusses der Arteria mesenterica superior anstellte.

Die Sektionen der daran Gestorbenen hatten hämorrhagischen Infarkt bestimmter Abschnitte des Darms in mehr oder minder großer Ausdehnung nachgewiesen. Das war nicht im Einklang mit den Lehren Cohnheim's, nach denen der sich nur im Gebiet einer Endarterie bilden kann.

Eine Endarterie im anatomischen Sinne ist aber die Mesenterica superior nicht.

Litten ging nun so vor:

Bei einigen 40 Hunden — sie eignen sich besser als Kaninchen und Meerschweinchen — unterband er den Stamm der Art. mesenterica sup. dicht unterhalb ihres Abganges aus der Aorta. Die Tiere gingen alle nach 12—48 Stunden zugrunde, in ihrem Darm fand sich Ödem und Blutaustritt — hämorrhagischer Infarkt.

Bei Unterbindung sämtlicher größerer Äste, die zu einem bestimmten Abschnitt des Dünndarms gehören, war ein auf diesen Teil beschränkter hämorrhagischer Infarkt da. Die Tiere blieben aber wenigsten für die nächsten 2—3 Tage am Leben.

Bei den Hunden, an welchen die Unterbindung des Hauptstammes vorgenommen war, kehrte die Strömung des arteriellen Blutes in den von der Arteria mesenterica superior versorgten Darmteilen überhaupt nicht zurück. Es sind die gleichen wie beim Menschen: unteres Querstück des Duodenum, Jejunum, Ileum, Cöcum, Colon ascendens und transversum.

Ein Versuch zeigte, wie groß die Widerstände in diesen Teilen für den Eintritt von Blut aus den anastomosierenden Arterien — der Pancreatico-Duodenalis und der Mesenterica inferior sind. Nach Unterbindung des Stammes der Mesenterica superior wurde einem mittelgroßen Hunde durch die linke Carotis eine Lösung von indigschwefelsaurem Natron injiziert. Bei einem Druck von 125 bis

1) Zur Diagnose der Embolie der Arteriae mesentericae. Würzburger medizinische Zeitschr. Bd. V S. 210 ff. 1864.

2) Ebenda Bd. IV 1863 S. 141 ff.

3) Virchow's Archiv Bd. 63 1867 S. 289 ff.

180 mm Hg wurde das ganze Tier mit Ausnahme der von der *Mesenterica superior* versorgten Teile blau. Allmählich während das Tier zu leben aufhörte, wurde der Druck gesteigert, bis er eine Höhe von 300 mm Hg erreichte. Erst jetzt begann die Injektionsmasse in die größeren Arterien des Darmes vorzudringen, ohne jedoch die kleinen Äste oder gar die Kapillaren zu füllen, was auch selbst einem Druck von 350 mm nicht gelang.

Von größter Bedeutung ist ferner der von Litten gebrachte Nachweis, daß der Darm des Hundes zu den Körperteilen gehört, welchen, wenn ihnen die Durchströmung mit leistungsfähigem arteriellen Blut entzogen wird, die Kapillaren und kleinen Venen schon in 2 bis 2 $\frac{1}{2}$ Stunden so schwer geschädigt werden, daß sie die roten Blutkörperchen durchtreten lassen.

Die Zusammenfassung dieser Versuchsergebnisse gibt Litten¹⁾ so:

Der Darm bekommt sein Blut nur von der Anheftungsstelle des Mesenteriums aus; es handelt sich um ein sehr langgestrecktes Organ, welches nur an seinem Anfang und Ende mit Arterien in Verbindung steht, welche im Verhältnis zur Stärke der Gekrösader und zur Ausdehnung des zu versorgenden Gebietes unbedeutend genannt werden müssen. So erklärt es sich, daß der normale Blutdruck zur raschen Füllung dieser Bahnen nicht ausreicht.

Gegen dieses alles ist keine Einwendung erhoben, wohl aber ist es nicht unbeanstandet geblieben, daß Litten die *Arteria mesenterica superior* als funktionelle Endarterie bezeichnet hat. Für die Auffassung des Klinikers ist die Namengebung nicht von Bedeutung, wohl aber die Tatsache: bei anatomisch vorhandenen Endarterien ist ein Kollateralkreislauf unbedingt ausgeschlossen, bei der *Arteria mesenterica superior* ist er nicht ausgeschlossen. Den Beweis der Möglichkeit liefert der anatomische Befund von Tiedemann²⁾, welcher bei vollständig obliterierter *Arteria mesenterica superior* die kollaterale Erweiterung der *Arteria pancreatico-duodenalis* und der die Verbindung vermittelnden Äste der *Art. mesenterica inferior* feststellte. Darmveränderungen lagen in diesem Falle nicht mehr vor. — Mehr noch als bei vollständigem Verschluß des Stammes ist die Herstellung der Verbindung zwischen den Zweigen von kleineren verlegten Ästen mit solchen der frei gebliebenen Nachbarschaft möglich. Und die mag häufiger geschehen; wenn nur

1) A. a. O. S. 302.

2) Litten, S. 309.

solche verlegt sind, kann auch das Krankheitsbild möglicherweise nur in unbestimmten Zügen zutage treten.

Prüfen wir jetzt, ob und in welchem Umfang die Erscheinungen, welche wir bei unserem Patienten beobachteten, den Forderungen entsprechen, die Kußmaul erhebt, wenn eine gut begründete klinische Diagnose der Embolie der Arteria mesenterica superior gestellt werden soll. Er verlangt:

1. Es ist eine Quelle für Embolie gegeben; sei es im linken Herzen, sei's in der Aorta oder den Lungenvenen.

Wer mit der Auffassung einverstanden ist, die ich vorher entwickelt habe, also mit der Wahrscheinlichkeit rechnet, daß eine leichtere septische Infektion vorlag, bei welcher das Herz in Mitleidenschaft gezogen war, wird ohne Bedenken zugeben, daß dieser Forderung Kußmaul's genügt war. Es reicht hin, auf den von Dennig¹⁾ ganz ausführlich berichteten Fall Nr. XXVII aus der Tübinger Poliklinik hinzuweisen, bei dem die Sektion 3 Jahre nach der Ersterkrankung die damals gestellte Diagnose Endomyokarditis — die Endokarditis aber nicht vorwiegend an den Klappen lokalisiert — vollständig bestätigte. Eine größere Anzahl ähnlicher Beobachtungen finden sich noch bei Jürgensen in seiner Endokarditis.¹⁾ Die Poliklinik mit ihrer Dauerklientel bietet hier die Gelegenheit den Ablauf der Erkrankungen vom Anfang bis zum Ende, und war dies tödlich, die Zerstörungen an der Leiche zu sehen.

2. Es tritt reichliche, selbst erschöpfende Darmblutung ein, die weder aus einer selbständigen Erkrankung der Darmhäute noch aus einer Behinderung der Pfortaderzirkulation zu erklären ist.

Nach allem sollte man erwarten regelmäßig Blut im Stuhl zu finden. Dem ist aber nicht so. Nach Deckart war in 45 Fällen nur 16 mal die Darmblutung als vorhanden bezeichnet, 7 mal war ihre Abwesenheit unmittelbar angegeben, für den Rest fehlen die Angaben überhaupt.

Die Existenz des Darminfarkts und damit auch die Anwesenheit von Blutbeimischungen zum Inhalt des Darmes ergibt sich aus allen Berichten. Aber es läßt sich nicht mit Bestimmtheit schließen, warum die Entleerung nach außen unterblieb. Sicher ist der Darm

1) A. a. o. S. 151 ff.

2) Nothnagel's Handbuch Bd. XVI.

selbst durch den Infarkt in seiner Bewegung gehemmt, das kann ja in einer größeren Zahl von Fällen zur vollständigen Lähmung anwachsen — Ileus paralyticus. Dann ist Blutaustritt ausgeschlossen und damit die größte Schwierigkeit für die Deutung dieser Fälle von Ileus intra vitam ante operationem gegeben. Aber in vielen Fällen kam er doch zustande, obschon bei der Leichenöffnung scheinbar ebenso bedeutende Infarkte wie bei jenen zutage traten. Nun, wir dürfen die Forderung Kußmaul's, der für die Berechtigung zur Diagnose Darmblutung verlangt, vollauf gelten lassen, wo sie fehlt, ist die Diagnose nicht erlaubt.

In unserer Beobachtung war Blutung aus dem Darm ja zweifellos vorhanden, die Art, wie sie auftrat, entspricht ganz dem, was in einzelnen anderen gesehen wurde.

3. Die Körperwärme sinkt rasch beträchtlich.

Dem war bei unserem Kranken so. Es wurden bei ihm im Rektum gemessen

	16./VI.	17./VI.	18./VI.	19./VI.	20./VI.	21./VI.	22./VI.
Morgens 6 Uhr							
8 "		37,0	36,8	37,0	37,5	37,7	37,4
Mittags 12 "		37,2	37,2	37,0	37,7	37,9	37,3
Abends 6 "	37,9	36,6	36,7	37,4	38,1	38,0	37,7
10 "		37,1					

Mit dem Auftreten der schweren Kollapserscheinungen traf also eine Senkung der Körperwärme zusammen. Sie ist immerhin nicht ganz unbedeutend. Das Maximum der Tageskurve, welches um die Stunde 6 Uhr abends erweitert werden muß, ist mit 36,6 (Rektum) recht niedrig ausgefallen. Auch der folgende Tag hat noch unterwertige Zahlen.

Was ist die Veranlassung zu diesem Rückgang gewesen? Der Verlust an Blut sicher nicht. Für einen jugendlich kräftigen Mann war er zu unbedeutend, um diesen Einfluß zu üben, im weiteren Verlauf fehlten die Erscheinungen stärkerer Anämie. Ebensowenig ist der Kollaps auf Blutverlust zurückzuführen. Änderungen in der Blutverteilung dagegen, wie sie mit jeder stärkeren Reizung des Peritoneums auftreten, haben ihn veranlaßt.

4. Es stellen sich Schmerzen im Unterleib ein, welche kolikartig und sehr heftig sein können.

Die Schmerzen waren bei unserem Patienten so stark, daß auf sein Geschrei hin ein förmlicher Auflauf zustande kam. Das scheint in dieser Höhe doch nicht eben häufig zu sein. Immerhin

berichtet Deckart, daß Mikulicz bei einem seiner Fälle — in der Form des Ileus paralyticus verlaufend — einen so rasenden Schmerz wie noch nie bei einer inneren Einklemmung beobachtet habe. — Die Schmerzen hielten bei unserem Kranken bis zum 20. Juni — also 3 Tage lang an. Ihre Heftigkeit nahm aber ab und schon nach 2 Tagen brauchte kein Opium mehr gegeben zu werden.

5. Es tritt schließlich Spannung und tympanitische Auftreibung des Bauches ein und wird Exsudat in der Bauchhöhle nachweisbar.

Das wäre also eine wirkliche Entzündung des Peritoneums. Gewiß kann sie sich entwickeln, aber sie muß es nicht, wenigstens nicht hochgradiger. Nach unseren heutigen Erfahrungen entsteht die Peritonitis in solchen Fällen so, daß aus dem Darm die dort sich regelmäßig findenden Entzündung erregenden Mikroben durch die minder widerstandsfähig gewordenen Darmhäute auf die Serosa vordringen. Der Grad der Entzündung, welche sie im Peritoneum hervorrufen, hängt von der Virulenz und der Menge dieser Mikroben ebenso sicher wie von der Widerstandsfähigkeit der lebenden Gewebszellen ab. Und diese Bedingungen haben sich in der Tat in mehreren Fällen so gestaltet, daß die Bildung einer schweren Peritonitis verhindert wurde.¹⁾ Der Forderung Kußmaul's wird genügt, wenn Zeichen vorhanden sind, welche auf Reizung des Peritoneums weisen. Dabei mag es dahingestellt bleiben, ob schon die Anfänge wirklicher Entzündung vorhanden sind. Von den in unserem Fall aufgetretenen Krankheitszeichen beziehe ich auf diese Reizung: Die wenn auch nur geringe Empfindlichkeit gegen Druck, dann das Erbrechen mit Wahrscheinlichkeit wenigstens zum Teil, vielleicht auch ganz. Man kann ja sagen, daß das am ersten Tage der bedrohlich gewordenen Erscheinungen sich einstellende stürmische Erbrechen zentral erregt sei, weil es mit der schweren Störung der Hirntätigkeit, der Unbesinnlichkeit und dem Kollaps zusammenfiel. Aber für die späteren Tage, 22. und 23. Juni gilt das sicher nicht, denn damals fehlten die Zeichen von Hirnreizung vollständig.

Übrigens ist es durchaus gestattet, die Erscheinungen, die Unbesinnlichkeit, das andauernde Streben aus dem Bett herauszukommen, die Herzschwäche, auf eine Reizung der Darmnerven zu beziehen. Die nächste Veranlassung ist die von sympathischen

1) S. die Bemerkungen von Deckart, a. a. O. S. 544 45.

Fasern vermittelte Änderung im Gefäßumfang gewesen. So ist auch in dieser Richtung die nächstliegende Erklärung der Tatsachen durch die Annahme einer plötzlichen Unterbrechung der Blutströmung im Gebiet der Arteria mesenterica superior gegeben.

Und dafür spricht noch einiges anderes:

Als bei unserem Kranken die Leibschmerzen und die sie begleitenden schweren Allgemeinerscheinungen sich zeigten, hatte er mehrmals hintereinander heftigen Stuhl drang gehabt. Die Tatsache wurde von seiner älteren Schwester, die als klug und gut beobachtend sich während der von ihr geleiteten Pflege bewährte, freiwillig angegeben und bei genauerem jedes Suggestieren ausschließenden Befragen nach Monaten sehr bestimmt bestätigt.

Das entspricht den Beobachtungen Litten's bei dem Tierversuch: nach der Unterbindung der Arterie zunächst stürmische Kontraktion des Darmes. Sehr bald aber folgt mehr oder minder ausgesprochene Lähmung der genügender Blutversorgung beraubten Stellen.¹⁾

Das von uns beobachtete Hervortreten der Darmschlinge, welche vom 24. Juni bis Ende Juli sichtbar blieb, selbst deutlich gebläht, nicht schmerzhaft, aber soweit wir bemerkten auch nicht an der Peristaltik teilnehmend, läßt sich ohne weiteres darauf beziehen, daß sie mehr als andere Teile des Darmes von der Ernährungsstörung zu leiden gehabt hat. Soweit ich sehe ist von dieser Erscheinung sonst bisher nicht die Rede gewesen, sie fand sich aber auch in dem unten kurz berichteten Fall aus der Tübinger Poliklinik.

Es hat sich bei unserem Patienten sicher nicht um einen Verschuß des Stammes, höchst wahrscheinlich auch nicht um den eines größeren Astes der Arterie gehandelt, dafür waren die Erscheinungen von zu kurzer Dauer. Also ist der Kreislauf in dem verlegten Zweige in der für die Erhaltung der Lebensfähigkeit des Darmes ausreichenden Zeit wieder zustande gekommen. Welche Bedingungen sich hier günstiger gestaltet haben, wissen wir nicht. Deckart²⁾ führt, wie oben bemerkt, überhaupt nur 6 Fälle aus der Weltliteratur an, bei denen die Embolie der Arteria mesenterica superior überstanden worden ist; 4 davon sind nicht bestreitbar, denn es liegt der Leichenbefund aus späterer Zeit vor. Über einen weiteren (Finleyson) kann man ver-

1) Vgl. dazu Deckart S. 559.

2) S. 541 42.

schiedener Meinung sein; die Angaben sind nicht genau genug, um die Berechtigung der Diagnose ohne weiteres klar zu machen. Der Fall Moos-Friedreich¹⁾ dagegen scheint mir sicher erwiesen — er entspricht allen Forderungen der sachlichen Kritik.

In dem hier mitgeteilten Fall halte ich es für gewiß, daß ein rasch eintretender Verschuß im Stromgebiet der Arteria mesenterica superior erfolgte, und wenn dies keine Embolie war, könnte es nur eine Thrombose in feineren Venenzweigen und zwar in einer größeren Zahl solcher gewesen sein. Das kommt ja vor. Deckart²⁾ führt dafür 10 Fälle an, unter denen die 3 von Litten³⁾ beobachteten nicht vorhanden sind. Auch in der Tübinger Poliklinik kam im Jahre 1885 ein Fall zur Sektion, wo die klinische Diagnose auf Embolie der Arteria mesenterica superior lautete, die Leichenöffnung (Prof. Ziegler) aber eine Thrombose der Venen ergab.⁴⁾ Die Bemerkung von Deckart, daß die „Thrombose der Mesenterialvenen dem Arterienverschuß klinisch ähnelt wie ein Ei dem anderen“ wird von Professor Jürgensen vollkommen anerkannt. Und er machte mich noch auf einen weiteren Fall aufmerksam, der wahrscheinlich hierher gehört.⁵⁾

Es handelte sich um ein 28 jähriges Mädchen, die seit ihrem 14. Jahre an immer wiederkehrenden aber wenig ausgedehnten Osteomyeliten an verschiedenen Teilen der Arme und Beine litt und anhaltend von der Poliklinik behandelt wurde, da sie sich jedem operativen Eingriff entzog. Am 4. Februar 1889 kam sie wieder in Behandlung. Sie hatte seit Ende Januar das Bett aufsuchen müssen, weil sie heftige Schmerzen in den Beinen bekam, besonders in beiden Knie- und Fußgelenken, die geschwellt waren. Daneben waren aber auch die Knochen dieser Gliedmaßen schmerzhaft. Außerdem war noch ein Ausschlag wesentlich in der Form der Erythema nodosum an verschiedenen Körperteilen, besonders stark am linken Unterschenkel aufgetreten. Der Zustand hatte sich im wesentlichen jedoch so weit gebessert, daß sie daran dachte, das Bett zu verlassen.

Die Krankengeschichte berichtet nun weiter: „Am 9. Februar morgens 4 Uhr stellte sich ganz plötzlich sehr heftiges Erbrechen ohne Blutzumischung ein, zugleich bekam die Patientin

1) Virchow's Archiv Bd. LI 1867 S. 58 ff.

2) S. 547.

3) Über zirkumskripte gitterförmige Endarteriitis. Deutsche medizinische Wochenschr. 1889 S. 144 ff.

4) Dennig, a. a. O. S. 151, Die genaue Krankengeschichte und der Leichenbefund.

5) Dennig, S. 161 ff.

furchtbare Leibschmerzen verbunden mit unaufhaltsamen Durchfällen, denen reichliches dunkles Blut beigemischt war. Die Kranke ließ unter sich gehen, da sie nicht imstande war sich zu bewegen, teils wegen allzugroßer Schwäche, teils wegen der Schmerzen im Bauche.“ Man fand 20—24 Atemzüge, kleinen kaum zählbaren Puls von etwa 120. Der Bauch ist etwas aufgetrieben, beim Betasten sehr empfindlich, die Schmerzen an der linken Seite bei Druck stärker als an der rechten in dieser aber vermehrte Resistenz. Am Herzen und in den Lungen, soweit diese bei der auf dem Rücken Liegenden zugänglich, nichts Abnormes. Abends 6 Uhr sind die Schmerzen im Bauche so stark, daß die Kranke bei der leise- sten Berührung stöhnt, der Druck der Bettdecke ist ihr fast unerträglich.

Es war Extr. opii in Suppositorien, eine einmalige Gabe von 30 gutt. Tinct. opii simpl., Champagner in kleinen Einzelmengen verordnet und ein Eisbeutel auf den Leib gelegt.

Vom 10. Februar: Kein Stuhlgang und kein Erbrechen, die Druckempfindlichkeit geringer, nur in der Ileocöcalgegend, die etwas mehr hervorgewölbt, wird bei Druck lebhafter Schmerz geäußert. „Bei Palpation und Perkussion des Bauches lassen sich mehrere geblähte Dünndarmschlingen mit verschiedener Schallhöhe nachweisen.“ Eine beigefügte Skizze zeigt 3 unmittelbar aneinandergrenzende von etwas über der Nabelgegend nach unten sich erstreckend.

Flatus gehen ab. — Puls 84 viel besser als am 9., regelmäßig, aber immer noch schwach. Die Herzdämpfung etwas breiter, die Herztöne rein.

Die Körperwärme verhielt sich so:

	10. II.	11. II.	12. II.	13. II.	14. II.	15. II.
Morgens 8 Uhr	36,5	36,8	36,9	37,0	36,7	37,0
Abends 6 Uhr	37,0	36,9	37,2	37,0	37,3	37,5

Die örtlichen Erscheinungen verhielten sich in der Folge so:

Bauchschmerzen bis zum 14. verschwunden, nur die am 15. noch geblähten Dünndarmschlingen an diesem Tage druckempfindlich. Am 16. auch das nicht mehr.

Der Puls wird am 18. als „gut“ bezeichnet, seine Häufigkeit betrug:

12. II.	13. II.	14. II.	15. II.	18. II.
90	81 (regelmäßig, voller)	80	81	72 (gut).

Am 14. waren die nach Eingießung entleerten Kotmassen gelbbraun ohne Blutbeimischung. Appetit seit dem 14. wieder vorhanden.

Vom 12.—14. Schmerzen im linken Schultergelenk und im oberen Drittel des linken Oberarmknochens, frisches Exanthem an verschiedenen Körperstellen. Alles ist am 18. verschwunden, die Rekonvalescenz beginnt und am 28. Februar wird die Patientin entlassen.

Bei der klinischen Besprechung, von der sich noch eine Nachschrift in der Krankengeschichte befindet, wurde noch Ausschluß der anderweitigen Möglichkeiten — Invagination, Achsen-

drehung, Knickung des Darmes, Lebercirrhose, Ulcus duodeni, Typhus, Dysenterie — bemerkt:

Da auf der Haut und in den Gelenken frische unter der Einwirkung von Eiterkokken entstandene entzündliche, freilich nicht hochgradig entzündliche Vorgänge gleichzeitig oder kurz nachher aufgetreten waren, könnte man am ehesten daran denken, daß die gleichen im Gebiet der Arteria mesenterica superior vorgekommen wären, vielleicht durch kleinere aber infizierte Emboli bewirkt, allein solche Diagnose sei als fragwürdig zu bezeichnen.

Der Tod der Kranken erfolgte nach einem Jahre, das ohne besondere Beschwerden verlaufen war, durch eine Peritonitis perforativa. Die Leichenöffnung wurde von Herrn Prof. v. Baumgarten gemacht. Im Peritonealexsudat und im Knochenmark fanden sich vorwiegend Staphylokokken, weniger Streptokokken. Im Darm aber waren „nennenswerte Veränderungen“ nicht vorhanden (vgl. oben den Befund von Tiedemann: von altersher vollkommene Obliteration des Stammes der Arteria mesenterica superior, im Darm aber keine Befunde).

Ein Beweis ist also dafür nicht zu liefern, daß hier wirklich eine Erkrankung im Gebiet der Arteria mesenterica superior da war.

Allein bedenkt man, daß es sich wohl sicher um die Beschränkung der Erkrankung auf nur kleinere Teile gehandelt haben kann, und daß die Gefäße der Kranken, die ein Jahr nachher Amyloid der Leber und der Nieren hatte, weniger kräftig gewesen sein können, so läßt sich die Möglichkeit auch nicht ganz in Abrede stellen.

Den von mir beschriebenen Fall möchte ich indes als einen mit größter Wahrscheinlichkeit dafür sprechenden bezeichnen, daß Embolien in einem beschränkten Gebiet der Arteria mesenterica superior in Genesung ausgehen können. Thrombosen anzunehmen, dürfte wenig naheliegen, da es sich um einen jungen von Haus aus kräftigen Menschen handelte, der nur ein paar Tage krank war.

IX.

Aus dem Laboratorium der medizinischen Klinik zu Heidelberg.
(Direktor: Prof. Dr. Erb.) .

Über organspezifische Präcipitine und ihre Bedeutung.¹⁾

Von

Dr. Georg Grund,

Assistenten der Klinik.

Seit Bordet(1) und Tschistovitch(2) die Bildung von Eiweißpräcipitinen im Blutserum nach Einverleibung artfremden Eiweißes entdeckt haben, hat die Frage nach der Spezifität dieses Phänomens bei seiner weiteren Erforschung stets im Vordergrunde des Interesses gestanden. Denn von ihr hängt im wesentlichen die Verwertbarkeit der Reaktion zu den verschiedensten Untersuchungen ab.

Daß Eiweißkörper, die der gleichen Tierart entstammen, eine für sie spezifische Präcipitinreaktion auslösen, wurde von Uhlenhuth(3) und Wassermann und Schütze(4) gefunden. Diese Spezifität, die man auch die biologische (Michaelis und Oppenheimer(5)) oder Artspezifität (Obermayer und Pick(6)) nennt, ist in einer großen Anzahl von Arbeiten genau studiert worden. Wenn auch die anfänglich angenommene absolute Spezifität wesentliche Einschränkungen erfahren hat (u. a. Strube(7), Kister und Wolff(8), Hamburger(9), Ide(10)), so hat sie doch genügt, um auf ihr die Methode des forensischen Blutnachweises zu begründen, die in ihrer Bedeutung hinlänglich bekannt ist.

Fragt man sich, wieweit außerdem eine chemische Spezifität besteht, d. h. wie weit man mit der Methode der Präcipitine Eiweißkörper differenzieren kann, die als chemische Individuen zu betrachten sind, so wird die Antwort schwieriger. An und für sich

1) Nach einem am 12. Dezember 1905 im naturhistorisch-medizinischen Verein zu Heidelberg gehaltenen Vortrag.

schien die Aussicht hierfür eine sehr gute zu sein. Denn es ist zweifellos, daß man mit der artspezifischen Reaktion Eiweißkörper voneinander unterscheiden kann, die nach unseren chemischen Methoden nicht streng zu trennen sind. Es zeigte sich aber bald, daß Eiweißkörper, die chemisch bzw. physikalisch-chemisch gut zu unterscheiden sind, anscheinend gar nicht oder nur in beschränktem Maße eine spezifische Präcipitinreaktion auszulösen imstande sind, sobald sie nur von derselben Spezies stammen. Aus diesem Grunde wurde von vielen Seiten der Präcipitinreaktion überhaupt die Fähigkeit abgestritten, chemisch trennbare Eiweißkörper differenzieren zu können (Linossier und Lemoine (11), Rostowski (12), Umber (13), Landsteiner und Calvo (14)). Einzelne Autoren gingen so weit, denjenigen Körper, der die spezifische Reaktion auslöste, überhaupt die Eiweißnatur abzusprechen, er sollte nur den Eiweißkörpern in verschiedenem Maße beigemischt sein (Obermayer und Pick (41)). Andererseits wurden Befunde erhoben, denen zufolge Kasein und Laktalbumin derselben Milch spezifische Präcipitine zu erzeugen imstande wären (Hamburger (17), Schloßmann und Moro (18)).

Erst die Anwendung der spezifischen Absättigung (Kister und Weichardt (15), Ascoli (19), die der elektiven Absorption von Ehrlich u. Morgenroth (16) nachgebildet ist, brachte in der Frage eine Wandlung. Nach dieser Methode gelingt es oft, wenn ein Immuneserum nicht nur mit den zur Einspritzung verwendeten Eiweißkörpern, sondern auch mit anderen reagiert, durch vorsichtiges Hinzusetzen dieser Körper und Abzentrifugieren des Niederschlages, die Spezifität zu erhöhen und ein Serum zu erhalten, das nur noch mit den zur Einspritzung verwendeten Eiweißkörpern reagiert. Die Erklärung dieses Vorganges ist darin zu finden, daß verschiedene Eiweißkörper derselben Tierspezies verschiedene Rezeptoren haben, von denen nur ein Teil spezifisch, ein Teil gemeinschaftlich ist. Gegen beide Arten von Rezeptoren werden Präcipitine gebildet. Durch die Absättigung werden die gegen die gemeinschaftlichen Rezeptoren gerichteten Präcipitine gebunden, so daß die spezifischen allein wirksam bleiben. Die Verhältnisse im besonderen variieren sehr stark. Am eingehendsten sind die einzelnen Bluteiweißkörper auf ihre Eigenschaft spezifische Präcipitine zu bilden, geprüft worden. Nach allen neueren Untersuchungen gelingt es durch die Methode der Absättigung spezifisch wirkende Sera gegen Albumin und die einzelnen Globulinfractionen des Blutserums zu gewinnen (Ide (10), Ascoli (19), Michaelis (20, 21)). Dabei erweisen sich

die Globuline viel wirksamer als das Albumin; auf die merkwürdigen und anscheinend paradoxen Verhältnisse, die dadurch im einzelnen geschaffen werden, brauche ich nicht einzugehen (siehe Michaelis (20, 21)).

Wie im genaueren die Fähigkeit, spezifische Präzipitine zu bilden, von den chemischen Eigenschaften der Eiweißkörper abhängig ist, können wir vorläufig noch nicht übersehen. Jedenfalls tun die eben angeführten Versuche dar, daß an einer rein zufälligen Beimengung der spezifisch wirksamen Körper zu den Eiweißkörpern nicht mehr festgehalten werden kann. Wenn wir in einem Eiweißkörpergemisch wie dem Blutserum genau so viel verschiedene präcipitable Substanzen differenzieren können als Eiweißkörper, so müssen wir irgend eine Abhängigkeit der einen von den anderen annehmen. Mag sich die chemisch gestalten, wie sie will: ihr Vorhandensein genügt meines Erachtens, um von einer spezifischen Differenz der Präcipitine auf eine Differenz der Eiweißkörper schließen zu dürfen, mit denen sie reagieren.¹⁾

Können wir also chemische Differenz und Fähigkeit spezifisch Präcipitinbildung hervorzurufen bei Eiweißkörpern in einen auch nur relativen Zusammenhang bringen, so ist doch die Frage sehr naheliegend, ob es nicht möglich ist, mittels der spezifischen Präcipitinbildung unsere Kenntnisse über differente Eiweißkörper zu erweitern. Der Begriff der chemischen Einheit bei Eiweißkörpern ist ja überhaupt ein problematischer. In der Regel wissen wir nicht, ob wir nicht statt eines einzigen Körpers eine Mischung von solchen vor uns haben, die nur in ihren chemischen Eigenschaften verwandt sind; ganz abgesehen davon, daß auch bei den einfachsten Prozeduren eine teilweise Denaturierung sicher auszuschließen sehr schwierig ist. Der Begriff des Albumins, des Globulins und anderer ist nicht mehr als ein Gattungsbegriff; die einzelnen Eiweißkörper, die unter diese Begriffe fallen, zu trennen, ist die chemische Analyse vorläufig meistens noch außerstande. Daß in diesem Punkte die Präcipitinreaktion den chemischen Methoden überlegen ist,

1) Auf die angeschnittene Streitfrage ausführlich einzugehen, ist hier nicht der Ort. Ich habe mich darauf beschränkt, denjenigen Punkt anzuführen, der m. E. ausschlaggebend ist; aber nicht überall Beachtung gefunden hat, wo die gegenteilige Ansicht vertreten wird (so in der zusammenfassenden Darstellung von Jacoby (58)). Dazu bemerke ich noch, daß auch Obermayer und Pick (6) neuerdings sich für einen „Zusammenhang der präcipitogenen Substanz mit den Eiweißkörpern“ aussprechen. Im ganzen kann ich wohl sagen, daß der von mir eingenommene Standpunkt dem der Mehrzahl der Autoren entspricht. Ausführlicheres siehe bei Michaelis (22).

zeigt aufs schlagendste die Artspezifität derselben, mittels deren wir die Eiweißkörper zahlreicher Tiere voneinander trennen können, für die die chemische Untersuchung höchstens minimale Differenzen zeigt.

Physiologisch wohl noch wichtiger als die Unterscheidung von Eiweißkörpern verschiedener Tiere ist die Frage, ob es gelingt, die Eiweißkörper ein und desselben Organismus in ausgedehnterem Maße zu differenzieren, als es bisher möglich war. Im allgemeinen sind wir da, wie oben angeführt, über den Gattungsbegriff nicht hinaus. Nur die am kompliziertesten gebauten Eiweißkörper, die Nukleoproteide, bilden eine gewisse Ausnahme, indem bei ihnen einige wesentliche Differenzen in der Zusammensetzung je nach ihrer Herkunft aus verschiedenen Körperorganen aufgefunden worden sind. Jedoch betreffen auch diese Differenzen gerade denjenigen Bestandteil derselben, der dem eigentlichen Eiweißbestandteil nur angefügt ist. Die Eiweißkomplexe der verschiedenen Nukleoproteide aber sind wir ebensowenig voneinander zu unterscheiden imstande wie die einfacheren Eiweißkörper des Organismus, die wir im allgemeinen als identisch zu betrachten gewohnt sind, mögen sie aus den verschiedensten Körperflüssigkeiten stammen oder aus den Organen, soweit sie in diesen überhaupt vorhanden sind. Es ist möglich, daß uns hier die Präcipitinreaktion neue Differenzen aufdeckt. Daß gewisse spezifische Unterschiede zwischen den einzelnen Zellarten des Organismus existieren, wissen wir bereits aus dem Phänomen der Cytotoxinbildung, so umstritten dieses Gebiet auch augenblicklich noch sein mag. (Näheres u. a. bei Sachs (23).) Wir können erwarten, daß wenigstens ein Teil der spezifischen Wirkung der Cytotoxine sich auf die Eiweißbestandteile der Zelle erstreckt und hier unter anderen Versuchsbedingungen zur Präcipitatbildung führen kann. Sollten sich physiologische Differenzen aufdecken lassen, so sind wir vielleicht auch imstande unter pathologischen Bedingungen auftretende Eiweißkörper ihrer Abkunft und Verwandtschaft nach besser zu beurteilen, als es bisher der Fall war.

Versuche, die den hier besprochenen Zweck verfolgen, betreffen natürlich nicht den Vergleich chemisch genau zu differenzierender Körper untereinander, sondern gehen in der Regel von Eiweißkörpern aus, die chemisch entweder gleiche Eigenschaft haben oder chemisch nicht differenziert sind, also Gemische darstellen; sie vergleichen dann Eiweißkörper, die verschiedenen Körperflüssigkeiten, Sekreten und Exkreten oder verschiedenen Organen an-

gehören. Da das Prinzip, nach dem die Eiweißkörpergemische unterschieden werden, somit ein örtliches ist, will ich die hier besprochene Spezifität kurz die regionäre nennen, ohne damit etwa einen neuen Namen schaffen zu wollen. Ein Teil der älteren Versuche ergab die Identität der verglichenen Eiweißkörper. So ist gefunden worden, daß die Präcipitine, die durch Einspritzung von Ascites ausgelöst wird, in gleicher Weise gegen Blutserum wirksam sind (Arthus und Vansteenberghe (24), Michaelis (25)). Ähnliche Identität wurde festgestellt zwischen Blutserum einerseits und andererseits Pleuraexsudaten (Butza (26)), Spermaflüssigkeit (Strube (7), Uhlenhuth (27)), Milchalbumen (Schloßmann und Moro (18), Hamburger (17)), Eiweißharn (Uhlenhuth (28), Mertens (29), Schütze (30)). Allen diesen Versuchen aber haftet, so wahrscheinlich ihr Ergebnis teilweise auch sein mag, der Fehler an, daß die Vergleiche nur approximativ nicht mittels der Methode der spezifischen Absättigung angestellt worden sind.

Eine regionäre Spezifität im oben angeführten Sinne wurde bisher bei folgenden Versuchen gefunden. Liepmann (31—33) injizierte Placentaufschwemmung und erzielte ein für Menschenplacenta gegenüber Menschenblutserum spezifisches Immuserum. Klein (34) konnte in ähnlicher Weise Erythrocyten und Blutserum trennen, Uhlenhuth (36) und Kluck (37) Eiklar von Dottereiweiß, Uhlenhuth (36) Linseneiweiß von Glaskörper-eiweiß, Pfeiffer (59) Spermatozoëneiweiß von Blutserum. Die Angabe von Vallée und Nicolas (38), daß sie ein Serum erhielten, das Ochsenmuskelaufschwemmung von Blutserum zu trennen erlaubte, ist wohl als nicht beweisend anzusehen, da keinerlei spezifische Absättigung vorgenommen wurde. Ebenso kann der Versuch von Schütze (30), der Muskeleiweiß von Blutserum durch spezifische Präcipitinbildung trennte, nicht hierher gerechnet werden, weil es sich um ein durch Kochen gewonnenes Präparat handelte. Endlich ist, während meine hier mitgeteilten Untersuchungen bereits im Gange waren, eine Arbeit von Forßner erschienen, die in dem erstrebten Ziele der meinen ähnlich ist. Forßner (39) verglich Immusera miteinander, die er durch Injektion von Meerschweinchenblut und schwach ammoniakalischen Extrakten von Meerschweinchenleber, Nieren und Milz bei Kaninchen erzielt hatte. Er kam dabei zu dem Ergebnis, daß Blut sich von Leber und Nieren spezifisch gut trennen ließe und umgekehrt, weniger leicht Nieren und Leber voneinander, während in bezug auf die Milz das Ergebnis unsicher blieb. Auf Me-

thodik und Ergebnisse der Arbeit im Vergleich zu der meinen werde ich im weiteren Verlauf meiner Mitteilung noch zu sprechen kommen.

Meine eigenen Versuche hatten zum Ziele die regionäre Spezifität in denjenigen Teilen des Körpers zu verfolgen, die ihrer Funktion nach die wichtigsten, ihrer Masse nach die leichtest zugänglichen zu sein schienen. In erster Linie im Blute, in Leber und Nieren, in zweiter Linie in der Schleimhaut des Magens, in der Milz und den Muskeln. Das Injektionsmaterial stammte in einer Reihe von Versuchen vom Rinde und wurde stets wenige Stunden nach der Schlachtung verwendet. Nachdem ich mich überzeugt hatte, daß die erzielten Resultate keine schlechteren waren, wenn ich menschliches Leichenmaterial verwandte, beschränkte ich mich fast ausschließlich auf dieses, um die erzielten Ergebnisse später eventuell direkt zur Lösung von Fragen aus der menschlichen Pathologie verwenden zu können.¹⁾ Die Organe spritzte ich nicht in Gestalt von Extrakten oder Aufschwemmungen ein, wie es bisher stets üblich gewesen ist, sondern als Preßsäfte, die nach Verreiben mit Kieselgur unter einem Druck von 300 Atmosphären in der Buchner'schen Presse gewonnen worden waren. Diese Methodik bietet einmal den Vorteil, daß alle gelösten Eiweißkörper vollständiger zur Verwendung kommen als die beste Extraktion es ermöglicht.²⁾ Ein weiterer Vorteil der Verwendung von Preßsäften besteht darin, daß die Injektionsflüssigkeit die denkbar höchste Konzentration aufweist. Der Eiweißgehalt, der in einer großen Anzahl von Preßsäften für andere Zwecke bestimmt wurde, schwankte für Nieren ungefähr zwischen 4 $\frac{1}{2}$ und 10 %, für Leber zwischen 5 $\frac{1}{2}$ und 11 $\frac{1}{2}$ %.

1) Das hierzu notwendige Material wurde mir von Herrn Geh.-Rat Arnold aus dem hiesigen pathologischen Institute zur Verfügung gestellt, wofür ich demselben auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

2) Ich möchte hierbei gleich die Bemerkung einschalten, daß ich in einer beträchtlichen Reihe von Versuchen feststellen konnte, daß Preßsäfte, die ich aus lebensfrischen Organen erhielt, nicht nur an Konzentration, sondern auch an Menge mindestens gleichwertig waren denen, die nach längerer Lagerung des Materials erhalten wurden. Die Angabe von Vogel (40), daß lebensfrische Muskeln keinen Saft auszupressen erlaubten und erst ein autolytischer Prozeß die Eiweißkörper in Lösung brächte, kann ich nicht bestätigen. Die Ursache und allgemeine Bedeutung dieses Befundes hoffe ich in späterer Publikation genauer darlegen zu können.

Vorzug der Methode darin, daß so jede chemische Einwirkung auf das Material vermieden wurde, was mir auch gegenüber der von Forßner (39) angewendeten Extraktion mit $\frac{1}{2}\%$ Ammoniak ein Vorteil zu sein scheint. Endlich ist nicht unwesentlich, daß die Preßsäfte ohne Filtration oder ähnliches nicht nur eingespritzt, sondern auch zur Reaktionsanstellung verwendet werden konnten, da sie nach dem Abzentrifugieren geringer Kieselgurreste absolut klar waren. Daß selbstverständlich alles pathologische Material von der Verwendung ausgeschlossen wurde, erwähne ich nur nebenbei. Die Magenschleimhaut brachte ich derart zur Injektion, daß ich sie nach sorgfältiger Spülung durch Abkratzen mit scharfem Glase von der Submucosa loslöste und ebenfalls mit der Buchnerschen Presse auspreßte. Der so enthaltene Saft enthielt etwa 4% Albumen. Um jede Zersetzung und Beeinflussung durch konservierende Mittel zu vermeiden, wurden die Preßsäfte zu jeder Verwendung aus frischem Material neu hergestellt.

Die Injektionen wurden anfangs intraperitoneal in Dosen von 10—20 ccm, später intravenös in Dosen von 2—3 ccm ungefähr alle 4—5 Tage vorgenommen, wobei jedoch aus ersichtlichen äußeren Gründen die Pausen nicht genau innegehalten werden konnten. Die Zahl der Injektionen schwankte zwischen 4 und 12. Die Entnahme fand frühestens am 5. Tage nach der letzten Injektion statt.

Bei der Anstellung von Reaktionen mit unveränderten nicht abgesättigten Seris war es wünschenswert, die Stärke der Sera gegen die verschiedenen präcipitablen Substanzen möglichst genau zu bestimmen. Meßmethoden für die Stärke der Präcipitine sind in verschiedener Form vorgeschlagen worden. Die ursprüngliche und üblichste Form ist die, daß festgestellt wurde, mit welcher Verdünnung der präcipitablen Substanz eine konstante Präcipitinmenge noch eine merkliche Trübung hervorruft (Uhlenhuth (27)). Diese Methode habe ich neben der später zu beschreibenden häufig angewendet, fand sie aber wegen der starken Verdünnung, die dabei angewendet werden muß, wenig geeignet zum Vergleiche schwacher Reaktionen.

Wassermann (42) mißt die kleinste Menge Immuserum, die mit einer konstanten Menge von präcipitabler Substanz in einer Stunde im Brütschrank gerade noch eine flockige Trübung hervorruft, und nennt dieses Serum ein so vielfach normales als die ermittelte Menge Immuserum in einer als normal angenommenen Menge enthalten ist. Michaelis (20, 21) stellt eine ähnliche Ermittlung an und mißt nach einem Bruch, dessen Zähler die Menge der präcipitablen Substanz, dessen Nenner die Menge des Immuserums darstellt. Beide Meßmethoden bestimmen nur einen Grenzwert der Reaktion und mögen für eine kurze Bezeichnung der Stärke des Präcipitins hinreichend sein. Für ein ge-

naueres Studium aber werden wir eine Übersicht über den Gesamtverlauf der Reaktion unter den verschiedensten Verhältnissen nicht entbehren können. Außerdem kommt noch ein anderer Umstand in Betracht. Wie Halban und Landsteiner (43), Eisenberg (44), von Dungen (45), Müller (46) nachgewiesen haben, hindert ein Überschuß von präcipitabler Substanz die Entstehung des Präcipitates. Für eine konstante Menge Präcipitin gibt es also ein Optimum der Reaktion, das bei falschen Verhältniszahlen leicht verfehlt werden kann. Ein solches Verfehlen kann bei schwach wirkenden Immunseris dazu führen, daß die Reaktion überhaupt übersehen wird. Für die exakte Absättigung selbst ist, wie später auszuführen, die Kenntnis des Optimums ebenfalls notwendig. Ich habe daher eine andere Methode angewendet.

Durch die Untersuchungen von Moll (47) und Maragliano (48) wissen wir, daß das Präcipitat zum weitaus größten Teil aus dem Immunserum ausfällt, d. h. daß das Präcipitat an Quantität im wesentlichen von dem Präcipitin abhängt, aus dem es entstanden ist. Wir werden danach aus der Menge des Präcipitates, die wir unter möglichst günstigen Umständen zu erhalten vermögen, einen Rückschluß ziehen können auf die Menge des vorhandenen Präcipitins oder: die Menge des Präcipitates, die unter den Verhältnissen des Optimums der Reaktion aus einer konstanten Menge Immunserum zu erhalten ist, stellt gleichzeitig ein Maß für dessen Stärke dar. Da ich nun zur Ermittlung dieses Optimums eine Anzahl Reaktionen unter verschiedenen Verhältnissen von präcipitaler Substanz zu Präcipitinen vornehmen mußte, dehnte ich diese Ermittlungsversuche nach beiden Seiten bis zum Verschwinden der Reaktion aus und erhielt auf diese Weise einen Grenzwert der Reaktion nach oben und unten.

Einen Normalversuch stellte ich danach so an, daß zur gleichen Menge Immunserum die gleiche Menge präcipitabler Substanz hinzugetan und in einer Reihe von gleichzeitigen Reaktionen die Menge des einen wie die des anderen bis zum Verschwinden der Reaktion vermindert wurde. In einer Anzahl Versuchen mußte ich allerdings die Reihe des Normalversuches nach oben wie nach unten beschränken, weil die Menge des vorhandenen Immunserums sonst nicht gereicht hätte. Dann war aber aus analogen Versuchen an anderen Seris die Lage des Optimums stets so weit bekannt, daß auch die kürzere Versuchsreihe zu seiner Fixierung hinlangte.

Das Schwierigste bei den Versuchen war die Beurteilung der Menge des Präcipitates. Die einzig exakte Methode, nämlich die Wägung verbot sich bei den geringen Mengenverhältnissen von selbst. Die Höhe des Niederschlages zu messen ist von Ide (10) vorgeschlagen worden. Hamburger (49) will, um diese Messung zu erleichtern, in bestimmt gebauten Röhrchen den Niederschlag zentrifugieren. Ich habe mich dem nicht anschließen können, sowohl weil die einzig exakte Anwendung

dieses Verfahrens, nämlich das Zentrifugieren bei der notwendigen großen Zahl von gleichzeitigen Reaktionen technisch fast unmöglich war. Dann aber vor allem, weil ich bei Versuchen derart gefunden habe, daß auch durch langes Zentrifugieren mit 3000 Umdrehungen in der Minute ein vergleichbares Absetzen der Niederschläge nicht regelmäßig zu erzielen ist. Häufig setzen sich die Präcipitate von präcipitablen Substanzen, auf die ein Immunserum nur sekundär reagiert, die also bei der Absättigung sicher zu beseitigen sind, nur in leichten durchsichtigen Flocken ab, während die Präcipitate derjenigen Substanz, gegen die das Immunserum spezifisch ist, einen schweren Bodensatz geben, der ein wesentlich kleineres Volumen einnimmt wie jene.

Ich sah mich daher veranlaßt, die Stärke der Trübung als Maß anzunehmen, die nach einstündigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur eingetreten ist, wobei ein ev. schon aufgetretener Niederschlag durch Aufwirbeln leicht wieder zu diffuser Verteilung gebracht wurde.

Um einen exakten Vergleich zu ermöglichen, verwandte ich stets die gleichen Reagierröhrchen von 5 cm Länge und 7 mm Durchmesser. Hält man diese nach geschehener Reaktion gegen eine elektrische Glühlampe, so kann man ohne weiteres drei Stärken der Trübung unterscheiden: solche die nur im schräg auffallenden Lichte sichtbar sind, solche die im durchfallenden Lichte die Durchsichtigkeit beeinträchtigen, so daß der Glühfaden der Lampe schwächer sichtbar wird, und solche, die die Flüssigkeit undurchsichtig machen, so daß der Glühfaden der Lampe verdeckt ist. Nach der Stärke der jeweiligen Trübung lassen sich alle drei Phasen nochmals ohne Schwierigkeit in drei Unterabteilungen zerlegen (s. bei Tab. I). Ich will natürlich nicht behaupten, daß die so gewonnenen neun Unterabteilungen in einem bestimmten arithmetischen oder geometrischen Verhältnisse zueinander ständen. Sie haben aber den Vorzug, daß die drei Hauptphasen mit großer Exaktheit, die drei Unterphasen noch mit annähernder Genauigkeit bestimmt werden können. Die Reaktionskurven, die ich mit dieser Art der Schätzung erhalten habe, sind stets gesetzmäßige gewesen und die Schlüsse, die ich von ihnen auf den zu erwartenden Verlauf der spezifischen Absättigung gezogen habe, haben sich durchaus bewährt. Endlich bemerke ich noch, daß ich das Auftreten und die Höhe von Niederschlägen nach 24 Stunden stets kontrolliert habe, vor allen Dingen in bezug auf die untere und obere Grenze der Reaktion. Die Höhe der Niederschläge ging, von den obengenannten Ausnahmen abgesehen, bei der unteren Hauptphase der Trübung von spurweisem Auftreten bis zu etwa $\frac{1}{20}$ Höhe des Reagenzglases bei der mittleren Phase von $\frac{1}{20}$ bis $\frac{1}{8}$, bei der obersten von $\frac{1}{8}$ bis zur Hälfte und noch mehr. Die Fixierung der Vergleichszeit auf eine Stunde und die Vermeidung der Brütsschranktemperatur hat außerdem den Vorteil, daß so auch bei Flüssigkeiten, deren Sterilität nicht zu garantieren war, durch Zersetzungen hervorgerufene Trübung mit Sicherheit vermieden wurden.

Was die Technik der Absättigung anlangt, kann ich mich kürzer fassen. Bêtonen muß ich wieder, daß eine exakte Ab-

sättigung nur möglich ist, wenn man vorher das Optimum der Reaktion festgestellt hat. Sonst wird man von der sekundären präcipitalen Substanz, gegen die abgesättigt werden soll, leicht zu viel hinzutun. Das wird nicht nur zur Folge haben, daß statt einer Ausfällung des nicht spezifischen Präcipitins eine bloße Hemmung der nichtspezifischen Reaktion eintritt, sondern durch unnötige Vermehrung der Volumenmenge auch die spezifische Reaktion hemmen, da jede Eiweißlösung in erheblicherer Konzentration das Ausfallen der Niederschläge verlangsamt (Michaelis (50)).

Ich setzte also zum Immuserum die dem Reaktionsoptimum entsprechende Menge der präcipitablen Substanz, gegen die abgesättigt werden sollte, hinzu, zentrifugierte, prüfte mit mehreren Proben auf die Vollkommenheit der Absättigung, setzte ev. noch einmal die Menge des Optimums hinzu und fuhr so fort, bis gegen neuerliches Hinzusetzen der präcipitablen Substanz keine Reaktion mehr eintrat. Das Optimum der Reaktion blieb während der Absättigung in der Regel bei demselben Mischungsverhältnis; nur in denjenigen Fällen, wo es bei Zusatz einer auffallend geringen Menge von präcipitabler Substanz erreicht war (s. unten), war es später häufig erst mit einer größeren Menge zu erreichen. Dadurch, daß in solchen Fällen außer dem Optimum auch die nächst höheren Verhältniszahlen zur Prüfung der Vollständigkeit der Absättigung verwandt wurden, ließ sich ein daraus eventuell entspringender Irrtum vermeiden.

Die Bildung der Immunsera mit der oben angegebenen Injektionstechnik war in der Regel ohne große Schwierigkeiten zu erzielen. Die Preßsäfte auch von Leichenmaterial wurden in der Regel gut vertragen. Allerdings hatte ich dieses günstige Resultat erst von dem Moment an, wo ich von der intraperitonealen zu der intravenösen Injektion überging. Intraperitoneal wurden meist nicht mehr als höchstens 6 Injektionen vertragen, sonst gingen die Tiere teils unter peritonitischen, teils unter allgemein septischen Erscheinungen zugrunde. Spezifisch toxisch schien mir nur der Muskelpreßsaft zu wirken, nach dessen Injektion ich so zahlreiche Tierverluste hatte, daß ich die diesbezüglichen Versuche aufgab. Es stimmt das mit einer diesbezüglichen Angabe von Ascoli (51) überein. Auch bei intravenösen Injektionen muß man sich hüten, die injizierten Dosen zu groß zu wählen, weil sonst fast momentan der Tod eintreten kann. Ich bemerke besonders, daß auch intravenöse Injektionen von Nierenpreßsäften, sowohl solche vom Menschen wie vom Rinde gut vertragen wurden, in einzelnen Fällen durch Monate unter ersichtlichem Gedeihen der Tiere fortgeführt werden konnten. Ein Analogon zu dem von verschiedenen Seiten beschriebenen Befunde, daß Meerschweinchen-

nieren auf Kaninchen und umgekehrt besonders toxisch wirkten, hat sich also nicht herausgestellt (Albarran und Bernard (52), Pieri (53)). Im ganzen verlor ich immerhin 60% der Versuchstiere, konnte aber doch 21 verwendungsfähige Sera zur Untersuchung bringen.

Differenzen in der Stärke der Sera je nach der Art der Injektion waren nicht festzustellen; eher schien mir die intraperitoneale Injektion etwas wirksamer zu sein als die intravenöse. Dagegen war die Stärke von der Individualität der injizierten Tiere in hohem Maße abhängig.

Die Reaktionen, die ich mit den verschiedenen Seris angestellt habe, will ich, soweit sie ein untereinander übereinstimmendes und eindeutiges Resultat ergaben, nur in Beispielen anführen und nur diejenigen Versuche, die differente Resultate ergaben, in extenso darstellen.

A. Blutimmunsera. Es kamen zur Verwendung 2 Rinderblut- und 2 Menschenblutimmunsera. Die Reaktion der unabgesättigten Sera war in allen Fällen ähnlich. Ich führe folgendes Beispiel an:

Tabelle I. Kaninchen Nr. 7. 4 mal mit Rinderblutserum intraperitoneal gespritzt, im ganzen mit 80 ccm.

		Verhältnis der Immunsera zur präcipitablen Substanz in ccm										
		0,01 : 0,3	0,03 : 0,3	0,1 : 0,3	0,3 : 0,3	0,3 : 0,1	0,3 : 0,03	0,3 : 0,01	0,3 : 0,003	0,3 : 0,001	0,3 : 0,0003	0,3 : 0,0001
Zugesetzte präcipitable Substanz	Rinderblutserum	..	/	///	++	+++	+++	+++	+	///	..	0
	Rindermilchsaft	0	0	0	0	///	///	.	0	0		
	Rinderlebersaft	0	0	0	...	+	+	...	0	0		
	Rindernierensaft	0	0	0	...	///	///	0		
	Menschenblutserum					0	0	0				

Zur Erklärung der Tabelle bemerke ich, daß das Verhältnis der präcipitablen Substanz zu den Präcipitinen von links nach rechts immer um das 3- (bzw. 3,3)-fache abnimmt. Die Mengen bis 0,01 ccm wurden mit graduierten Pipetten abgemessen, noch kleinere nach Verdünnung mit 0,9% NaCl-Lösung. Die Stärke der Reaktion ist so bezeichnet, daß 0 einen negativen Ausfall bedeutet; Punkte bezeichnen diejenigen Trübungen, die nur im schräg auffallenden Lichte zu sehen sind, wobei . schwache, .. deutliche, ... starke Trübungen derart bedeutet (s. die Auseinandersetzung diesbezüglich oben). Striche bezeichnen die Trübungen, die gegen eine elektrische Glühlampe gehalten deutliche Beeinträchtigung der Durch-

sichtigkeit erzeugen; auch hier / schwache, // deutliche, /// starke Beeinträchtigung der Durchsichtigkeit. Kreuze bezeichnen die Trübungen, die gegen eine elektrische Glühlampe gehalten, den Glühfaden verdecken; + bedeutet Glühfaden gerade verdeckt; ++ Glühfaden nur als undeutlicher Lichtschimmer wahrnehmbar; +++ absolute Undurchsichtigkeit. Ist die Kolumne leer, so wurde die betreffende Reaktion überhaupt nicht angestellt. Die Beobachtungszeit liegt nach 1 Stunde, die Reaktion wurde stets bei Zimmertemperatur beobachtet.

Tabelle II.

Kaninchen 46. 10 mal intravenös mit Menschenblutserum gespritzt im ganzen mit 20 ccm.

		Verhältnis des Immunserums zur präcipitablen Substanz in ccm									
		0,01 : 0,3	0,03 : 0,3	0,1 : 0,3	0,3 : 0,3	0,3 : 0,1	0,3 : 0,03	0,3 : 0,01	0,3 : 0,003	0,3 : 0,001	0,3 : 0,0003
Zugesetzte präcipitable Substanz	Menschenblutserum	0	///	+++	++	+++	+++	+	///	/	
	Menschennierensaft	0	0	/	0	0	
	Menschenlebersaft	0	0	0	...	//	//	0	
	Menschenmuskelsaft			0	0	0	0	0	0	0	
	Schweineblutserum				...	0	0				
	Rinderblutserum				.	0	0				
	Rinderlebersaft				0	0	0				
	Rindernierensaft				0	0	0				

Spezifisch abgesättigt wurde gegen Rindermilz und Rindsleber, Menschenblut-Immunserum gegen Menschenleber (2 mal) und gegen Menschenniere (2 mal) immer mit starkem und zweifellosem positiven Erfolge. Doch zeigte sich häufig, daß hier (im Gegensatze zum Verhalten aller anderen der Absättigung überhaupt zugänglichen Sera) ein gewisser Rest von Mitreaktion der Organpreßsäfte, der an der unteren Grenze der eben wahrnehmbaren Reaktion lag, sich nicht beseitigen ließ, ohne den spezifischen Teil der Präcipitine stark zu schwächen. Immer aber war die Differenz gegenüber der Reaktion mit Blutserum stets so groß, daß an der Spezifität nicht zu zweifeln war. Beispiele:

Tabelle III.

Kaninchen Nr. 7 (s. Tab. I). 2,0 ccm Immunserum hintereinander mit 0,2, 0,2 und 0,4 ccm Milzpreßsaft versetzt, dazwischen jedesmal zentrifugiert, und vom Niederschlage getrennt. Nach dem letzten Zentrifugieren:

		Immuneserum zur präcipitablen Substanz 0,3 : 0,03 ccm
Präcipitable Substanz	Rindermilzsaft	0
	Rinderblutserum	+
	Rinderlebersaft	.

Tabelle IV.

Kaninchen Nr. 46 (s. Tab. II) 2,0 ccm Immuneserum mit 0,6 und 0,5 ccm Menschenleberpreßsaft hintereinander abesättigt (wie Tab. III).

		Immuneserum zur präcipitablen Substanz 0,3 : 0,03 ccm
Präcipitable Substanz	Menschenblutserum	+
	Menschenlebersaft	.?

Tabelle V.

Kaninchen Nr. 46 (s. Tab. II) 3,0 ccm Immuneserum mit 2 mal 0,3 ccm Menschennierenpreßsaft abesättigt (wie Tab. III).

		Immuneserum zur präcipitablen Substanz in ccm		
		0,3 : 0,1	0,3 : 0,03	0,3 : 0,01
Präcipitable Substanz	Menschenblutserum	++	++	0
	Menschennierensaft		.?	0
	Menschenlebersaft		.	0
	Menschenmilzsaft		.	0

B. Nierenpreßsaft-Immunesera. Zur Verwendung kamen ein mit Rinderniere, vier mit Menschennierenpreßsaft hergestellte Sera, von welchen letzteren jedoch eines wegen geringer Reaktionsstärke auszuschalten war.

Als Beispiele des allgemeinen Reaktionsverlaufes führe ich an:

Tabelle VI.

Kaninchen Nr. 40. 2 mal mit zusammen 25 ccm Rindernierenpreßsaft intraperitoneal, 7 mal mit zusammen 14 ccm Rindernierenpreßsaft intravenös gespritzt.

		Verhältnis des Immunserums zur präcipitablen Substanz in ccm										
		0,01 : 0,3	0,03 : 0,3	0,1 0,3	0,3 0,3	0,3 0,1	0,3 0,03	0,3 0,01	0,3 0,003	0,3 0,001	0,3 0,0003	0,3 0,0001
Präcipitable Substanz	Rinder- nierensaft	0	0	0	..	+	++	///	//	0
	Rinder- lebersaft	0	0	0	.	//	//	//	//	/	0	0
	Rinder- blutserum	0	0	0	//	///	/	0
	Rinder- muskelsaft	0	0	0	0	/	0	0	0
	Menschen- nierensaft					0	.	.	0			
	Menschen- blutserum					.	0	0				
	Menschen- lebersaft					0	0	0				
	Schweine- nierensaft					0	.	.				

Tabelle VII.

Kaninchen Nr. 35. 10 mal mit zusammen 20 ccm Menschennieren-
preßsaft intravenös gespritzt.

		Verhältnis des Immunserums zur präcipitablen Substanz in ccm										
		0,01 : 0,3	0,03 : 0,3	0,1 0,3	0,3 0,3	0,3 0,1	0,3 0,03	0,3 0,01	0,3 0,003	0,3 0,001	0,3 0,0003	0,3 0,0001
Präcipitable Substanz	Menschen- nierensaft	0	0	0	/	//	+	++	//	/	/	0
	Menschen- lebersaft	0	0	0	/	//	++	++	+	//	/	0
	Menschen- milzsaft	0	0	0	..	/	+	///	///	/	0	
	Menschen- blutserum	0	0	/	/	//	///	//	/	0
	Menschen- muskelsaft			0	/	///	//	.	.	0	0	
	Rinder- blutserum					0	0	0				
	Rinder- lebersaft					0	0	0				
	Rinder- nierensaft					.	0	0				
	Schweine- nierensaft					0	0	0				

Absättigungsversuche wurden vorgenommen gegen Blut mit allen
4 Seris stets mit positivem deutlichem Erfolge, gegen Muskel mit 1 für
Rinder- und 1 für Menschenniere spezifischen Serum, gegen Magen mit

2 für menschengespezifischen, auch diese mit übereinstimmendem positivem Erfolge. Versuche, die Sera gegen Leber abzusättigen, gelangen nur mit einem der mit Menschenniere gewonnenen Sera, während sie in drei anderen Fällen negativ waren.

Tabelle VIII.

Kaninchen Nr. 40 (s. Tab. VI) 3,0 ccm Immuneserum mit 0,03 ccm Rinderblutserum abgesättigt (wie Tab. III).

		Immuneserum zur präcipitablen Substanz in ccm		
		0,3 : 0,03	0,3 : 0,01	0,3 : 0,003
Präcipitable Substanz	Rinderblutserum		0	0
	Rindernierensaft	//	//	
	Rinderlebersaft			
	Rindermuskelsaft	0		

Tabelle IX.

Kaninchen Nr. 35 (s. Tab. VII) 3,0 ccm Immuneserum mit 2 mal 0,3 ccm Menschenblutserum abgesättigt (wie Tab. III).

		Immuneserum zur präcipitablen Substanz in ccm	
		0,3 : 0,03	0,3 : 0,01
Präcipitable Substanz	Menschenblutserum	0	0
	Menschennierensaft	//	..
	Menschenlebersaft	//	..
	Menschenmilzsaft	.	..

Tabelle X.

Kaninchen Nr. 40 (s. Tab. VI) 3,0 ccm Immuneserum mit 0,3 ccm Rindermuskelpreßsaft abgesättigt (wie Tab. III).

		Immuneserum zur präcipitablen Substanz in ccm		
		0,3 : 0,03	0,3 : 0,01	0,3 : 0,003
Präcipitable Substanz	Rindermuskelsaft	0	0	
	Rindernierensaft	//	//	
	Rinderlebersaft		//	
	Rinderblutserum		0	/

Tabelle XI.

Kaninchen Nr. 50. 7 mal mit zusammen 14 ccm Menschennierenpreßsaft gespritzt. 2,0 ccm Immuneserum mit 0,2 und 0,5 ccm Magensaft abgesättigt (wie Tab. III).

		Immuneserum zur präcipitablen Substanz in ccm	
		0,3 : 0,1	0,3 : 0,03
Präcipitable Substanz	Menschenmagenpreßsaft	0	0
	Menschennierensaft	/	//
	Menschenlebersaft	..	/

Tabelle XII.

Kaninchen Nr. 40 (s. Tab. VI) 0,3 ccm Immuneserum mit 0,1 und 0,2 ccm Rinderleberpreßsaft abgesättigt (wie Tab. III).

		Immuneserum zur präcipitablen Substanz in ccm		
		0,3 : 0,03	0,3 : 0,01	0,3 : 0,003
Präcipitable Substanz	Rinderlebersaft	0	0	
	Rindernierensaft	0	0	
	Rinderblutserum			0
	Rindermuskelsaft	0	0	

Tabelle XIII.

Kaninchen Nr. 20. 6 mal mit zusammen 65 ccm Menschennierenpreßsaft gespritzt.

2,0 ccm Immuneserum mit 0,15 ccm Menschenleberpreßsaft abgesättigt (wie Tab. III).

		Immuneserum zur präcipitablen Substanz in ccm
		0,3 : 0,03
Präcipitable Substanz	Menschenblutserum	.
	Menschennierensaft	..
	Menschenlebersaft	0

Tabelle XIV.

Kaninchen Nr. 35 (s. Tab. VII) 2,0 ccm Immuneserum mit 0,1 und 0,15 ccm Menschenleberpreßsaft abgesättigt (wie Tab. III).

		Immuneserum zur präcipitablen Substanz in ccm	
		0,3 : 0,03	0,3 : 0,01
Präcipitable Substanz	Menschenlebersaft	0	0
	Menschennierensaft	0	0

Tabelle XV.

Kaninchen Nr. 50 (s. Tab. XI) 3,0 ccm Immuneserum mit 2 mal 0,3 ccm Leberpreßsaft abgesättigt.

		Immuneserum zur präcipitablen Substanz in ccm			
		0,3 : 0,1	0,3 : 0,03	0,3 : 0,01	0,3 : 0,003
Präcipitable Substanz	Menschenlebersaft	0	0		
	Menschennierensaft	0	0		
	Menschenmagenpreßsaft	0	0		
	Menschenblutserum		0	0	

C. Leberpreßsaft-Immunesera. Geprüft wurden 2 für Rinderleber, 4 für Menschenleber spezifische Sera, von denen allerdings 2 der durch Menschenleber erhaltenen Sera ziemlich schwach waren. Beispiele:

Tabelle XVI.

Kaninchen Nr. 43. 9 mal mit zusammen 18 ccm Rinderleberpreßsaft intravenös gespritzt.

		Verhältnis des Immuneserums zur präcipitablen Substanz in ccm										
		0,01 : 0,3	0,03 : 0,3	0,1 : 0,3	0,3 : 0,3	0,3 : 0,1	0,3 : 0,03	0,3 : 0,01	0,3 : 0,003	0,3 : 0,001	0,3 : 0,0003	0,3 : 0,0001
Präcipitable Substanz	Rinderlebersaft	0	0	0	0	/	///	+++	+	+	//	...
	Rinder-nierensaft	0	0	0	/	/	+	//	//	0
	Rinderblutserum	0	0	0	..	/	0
	Rinder-muskelsaft	0	0	0	/	//	/	..	.	0	0	0
	Menschenlebersaft					0	0	..	0			
	Menschenblutserum					0	0	0				
	Schweinelebersaft					0	0			
	Schweineblutserum					0	0	0				

Tabelle XVII.

Kaninchen Nr. 56. 8 mal mit zusammen 16 ccm Menschenleberpreßsaft intravenös gespritzt.

		Immuneserum zur präcipitablen Substanz in ccm						
		0,3 : 0,1	0,3 : 0,03	0,3 : 0,01	0,3 : 0,003	0,3 : 0,001	0,3 : 0,0003	0,3 : 0,0001
Präcipitable Substanz	Menschenlebersaft	+	+++	+++	+++	///	//	
	Menschennierensaft	//	+++	+				
	Menschenmagenpreßsaft	///	//	..				
	Menschenblutserum	/	/	//	///	///	//	/

Abgesättigt wurde das für Rinderleber spezifische Serum gegenüber Rinderblutserum, Niere und Muskel, die durch Injektionen von Menschenleberpreßsaft gewonnenen Sera gegenüber Menschenblutserum, Niere und Magen. Alle Versuche fielen positiv aus, diejenigen gegen Niere zwar schwach aber deutlich. Beispiele:

Tabelle XVIII.

Kaninchen Nr. 43 (s. Tab. XVI) 2,0 ccm Immunserum mit 0,1 und 0,4 ccm Rinderblutserum abgesättigt (wie Tab. III).

		Immunserum zur präcipitablen Substanz in ccm		
		0,3 : 0,1	0,3 : 0,03	0,3 : 0,01
Präcipitable Substanz	Rinderblutserum	0	0	
	Rinderlebersaft			

Tabelle XIX.

Kaninchen Nr. 43 (s. Tab. XVI) 3,0 ccm Immunserum mit 0,1 und 1,0 ccm Rindermuskelpreßsaft abgesättigt (wie Tab. III).

		Immunserum zur präcipitablen Substanz in ccm		
		0,3 : 0,1	0,3 : 0,3	0,3 : 0,01
Präcipitable Substanz	Rindermuskelsaft	0	0	
	Rinderlebersaft			
	Rindernierensaft			0
	Rinderblutserum	0	0	

Tabelle XX.

Kaninchen Nr. 56 (s. Tab. XVII) 2,0 ccm Immunserum mit 0,1, 0,5 und 0,4 Menschenmagenpreßsaft abgesättigt (wie Tab. III).

		Immunserum zur präcipitablen Substanz in ccm		
		0,3 : 0,1	0,3 : 0,03	0,3 : 0,01
Präcipitable Substanz	Menschenmagenpreßsaft	0	0	
	Menschenlebersaft			
	Menschennierensaft			

Tabelle XXI.

Kaninchen Nr. 43 (s. Tab. XVI) 3,0 ccm Immunserum mit 0,1 und 0,2 ccm Rindernierenpreßsaft abgesättigt (wie Tab. III).

		Immuneserum zur präcipitablen Substanz in ccm		
		0,3 : 0,1	0,3 : 0,03	0,3 : 0,01
Präcipitable Substanz	Rindernierensaft		0	0
	Rinderlebersaft		..	.
	Rinderblutserum	0	0	
	Rindermuskelsaft	0	0	

Tabelle XXII.

Kaninchen Nr. 56 (s. Tab. XVII) 2,0 ccm Immuneserum mit 3 mal 0,2 Menschennierenpreßsaft abgesättigt (wie Tab. III).

		Immuneserum zur präcipitablen Substanz in ccm	
		0,3 : 0,03	0,3 : 0,01
Präcipitable Substanz	Menschennierensaft	0	0
	Menschenlebersaft

D. Magenpreßsaft-Immunesera wurden nur mit menschlichem Material hergestellt. Es standen 2 Sera zur Verfügung. Als Beispiele des Reaktionsverlaufes teile ich mit:

Tabelle XXIII.

Kaninchen 49. 8 mal mit zusammen 14 ccm Magenpreßsaft intravenös gespritzt.

		Verhältnis des Immuneserums zur präcipitablen Substanz in ccm											
		0,01 : 0,3	0,03 : 0,3	0,1 : 0,3	0,3 : 0,3	0,3 : 0,1	0,3 : 0,03	0,3 : 0,01	0,3 : 0,003	0,3 : 0,001	0,3 : 0,0003	0,3 : 0,0001	0,3 : 0,00003
Präcipitable Substanz	Menschenmagenpreßsaft	0	0	0	.			/	/	..			
	Menschennierensaft												
	Menschenlebersaft	0	0	.	/			/	..	.			
	Menschenblutserum	0	0	/	/			/	..	.0

Abgesättigt wurde in beiden Fällen gegen Blut mit positivem Erfolg. Gegen Leber und Nieren fielen die Versuche negativ aus, doch waren die zur Verfügung stehenden Sera immerhin zu schwach, als daß ich dieses Resultat als ein sicherstehendes betrachten möchte.

E. Für Rindermilz wurden 2 Sera erhalten, die beide nur schwach wirksam waren. Bemerkenswert ist jedoch, daß das eine durch Blutserum überhaupt nicht zu fällen war. Beispiele:

Tabelle XXIV.

Kaninchen Nr. 13. 5 mal mit zusammen 75 ccm Rindermilzsaft intraperiton. gespritzt.

		Verhältnis des Immunserums zur präcipitablen Substanz in ccm								
		0,01 : 0,3	0,03 : 0,3	0,1 : 0,3	0,3 : 0,3	0,3 : 0,1	0,3 : 0,03	0,3 : 0,01	0,3 : 0,003	0,3 : 0,001
Präcipitabile Substanz	Rindermilzsaft	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Rinderblutserum	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Rinderlebersaft	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Rindernierensaft	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Menschenblutserum				0	0	0			

Tabelle XXV.

Kaninchen Nr. 14. 4 mal mit zusammen 57 ccm Rindermilzpreßsaft intraperitoneal gespritzt.

		Verhältnis von Immunserum zur präcipitablen Substanz in ccm										
		0,01 : 0,3	0,03 : 0,3	0,1 : 0,3	0,3 : 0,3	0,3 : 0,1	0,3 : 0,03	0,3 : 0,01	0,3 : 0,003	0,3 : 0,001	0,3 : 0,0003	0,3 : 0,0001
Präcipit. Substanz	Rindermilzpreßsaft	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Rindernierensaft	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Rinderblutserum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Rinderlebersaft	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Das erste der Sera konnte gegen Blut abgesättigt werden.

Außer den angeführten Versuchen wurde eine große Anzahl von Kontrollversuchen angestellt, um nachzuweisen, daß die Preßsäfte mit dem Serum unbehandelter Kaninchen keinen Niederschlag geben. Ferner wurde in einer Reihe von Versuchen festgestellt, daß Sera jeder Art mit derjenigen Flüssigkeit, durch deren Einspritzung sie hergestellt worden sind, zu erschöpfen sind; d. h. wenn sie gegen diese abgesättigt sind, geben sie mit keiner anderen präcipitablen Substanz mehr eine Reaktion. Im einzelnen will ich die Versuche übergehen.

Nebenbei will ich auch erwähnen, daß ich eine Anzahl Versuche angestellt habe, ob die organspezifischen Sera gegen die gleichen Organpreßsäfte anderer Tiere besser reagieren als gegen andere eiweißhaltige Flüssigkeiten derselben. Diese Versuche sind teils negativ, teils in geringem aber deutlichem Grade positiv ausgefallen. Als das typischste Beispiel verweise ich auf den in Tab. XVI mitgeteilten Fall. Ich registriere lediglich das Faktum, ohne weiter darauf einzugehen, da die Zahl

der Versuche für bindende Schlüsse zu klein ist. Ebenso will ich kurz erwähnen, daß ein Versuch bei einem Kaninchen gegen die eigene Leber spezifische Präciptine zu erzeugen durchaus negativ ausgefallen ist.

Fasse ich das mitgeteilte Tatsachenmaterial zusammen, so ergibt sich zunächst, daß Blut und Organeiweiß mit Leichtigkeit spezifisch voneinander zu trennen sind. Ich konnte Blut-Immunsera gegen Leber, Niere und Milz spezifisch machen, d. h. sie reagierten dann nur noch mit Blut, nicht mehr mit Leber usw.; gegen Muskeln bestand in dem einen untersuchten Falle an und für sich eine Spezifität. Andererseits war es möglich, Immunsera, die durch Injektion von Leber, Nieren und Magenpreßsaft gewonnen waren, gegen Blut spezifisch zu machen, ein Milzpreßsaft war gegen Blut an und für sich spezifisch, ein anderer konnte dagegen abgesättigt werden. Die Organpreßsäfte untereinander sind schwieriger zu trennen. Am leichtesten war eine Spezifität von Nieren- und Leber-Immunseris gegen Muskelpreßsaft zu erhalten, während das Umgekehrte nicht untersucht werden konnte, weil die Herstellung von Muskel-Immunseris aus dem oben angeführten Grunde gescheitert war. Auch dem Magenpreßsaft gegenüber konnten Nieren- und Leber-Immunsera leicht spezifisch gemacht werden, der umgekehrte Versuch ist nicht gelungen; wie oben angeführt, waren die diesbezüglichen Sera vielleicht zu schwach. Am schwersten war die Trennung von Leber und Niere. Leber-Immunsera konnten allerdings ohne Ausnahme gegen Nieren spezifisch erhalten werden, wenn auch in geringem Grade. Dagegen gelang eine Spezifizierung von Nieren-Immunseris gegen Leberpreßsaft nur in einem Falle unter vier. Die Milz-Immunsera waren für eine genaue Untersuchung nicht stark genug.

Vergleiche ich dieses Resultat mit dem von Forssner (39) erhaltenen, so ergibt sich im wesentlichen eine Übereinstimmung, abgesehen davon, daß Forssner Muskel- und Mageneiweiß nicht in den Kreis seiner Untersuchungen gezogen hat. Nur in dem einen Punkte besteht eine Differenz, daß Forssner auch die beiden von ihm erhaltenen Nieren-Immunsera gegenüber Leberauszügen trennen konnte.

Ein Vergleich des Reaktionsverlaufes unabgesättigter Immunsera mit dem Ergebnis der Absättigungsversuche zeigt, daß Fälle, in denen die Spezifizierung leicht gelingt, auch in jenem mit ziemlicher Sicherheit zu erkennen sind. Die Reaktion mit den prae-

cipitablen Substanzen, auf die das Serum nur sekundär reagiert, ist im Optimum viel schwächer und nach oben wie nach unten in der Regel sehr viel rascher zum Verschwinden zu bringen, als die Reaktion mit derjenigen Substanz, die zur Injektion verwendet wurde; oder wenn man sich den Reaktionsverlauf als eine Kurve vorstellt, bei der die Abscisse durch die Verhältniszahlen der Reaktion, die Ordinate durch die Stärke der Reaktion gebildet wird, so ist die Reaktionskurve gegenüber den sekundären präcipitablen Substanzen, wie ich sie kurz nennen will, niedriger und kürzer. Als Beispiele verweise ich auf die Tabellen I, II, XVI, XXIV. Auf eine in einzelnen der anderen Tabellen zwar nicht in bezug auf die Höhe, aber in bezug auf die Lage und Ausdehnung der Kurve vorhandene Ausnahme will ich später eingehen. Die Fälle, wo die Absättigung nur eine mäßige oder geringe Spezifität gegenüber den sekundären präcipitablen Substanzen ergibt, sind an dem Verlaufe der Reaktion des unabgesättigten Serums nicht zu erkennen.

Ich gehe jetzt zu der Frage über, welche Schlüsse wir aus den gefundenen Tatsachen auf das Verhalten der Eiweißkörper in den untersuchten Körperteilen ziehen können und will daran noch einige besondere Beobachtungen anschließen. Die genannte Frage ist nur mit größter Vorsicht in Angriff zu nehmen, aus Gründen, die weiter oben schon angeführt sind. Zunächst wäre zu erörtern, warum die vorliegenden Reaktionen nicht von vornherein spezifisch sind, sondern erst durch Absättigung dazu gemacht werden können.

Daß zwei verschiedene Eiweißkörpermischungen einen Teil der Präcipitinreaktion gemeinsam haben, wird man allerdings nicht ohne weiteres darauf beziehen können, daß sie auch gemeinschaftliche Eiweißkörper enthalten. Denn wir wissen ja von den Blut-eiweißkörpern her, daß auch nach unseren chemischen Methoden rein differenzierte Eiweißkörper einen Teil der Rezeptoren gemeinschaftlich haben (s. oben). Da diese Gemeinsamkeit der Rezeptoren immerhin eine gewisse chemische Verwandtschaft bedeutet, werden wir bei Eiweißkörpergemischen aus ihr wenigstens den Schluß ziehen dürfen, daß beide Gemische verwandte Bestandteile enthalten; daß sie teilweise identische enthalten, wird wahrscheinlich sein, wenn die Zahl der gemeinsamen Rezeptoren eine große ist, kann aber an sich nicht bewiesen werden. Es fragt sich, ob die gemeinschaftliche Reaktion, die zwischen Blut und Organen,

dann zwischen Organen untereinander besteht, ebenfalls im Sinne einer solchen Verwandtschaft gedeutet werden darf. Die Organe enthalten ja Blut und man könnte sagen, daß die Mitreaktion der Organe gegenüber Blut-Immunseris und umgekehrt nur auf diesem Faktum beruht. Erörtern wir die Frage zunächst für die Blut-Immunsera, so kommen wir zu folgender Überlegung. Wenn die Mitreaktion dem Blut-Immunserum gegenüber nur auf der Anwesenheit von Blut in den Organen beruhte, so würde bei der Absättigung die Reaktion der Blut-Immunsera nur in ihrer allgemeinen Stärke beeinträchtigt werden können, das Verhältnis zwischen der Stärke der Reaktion auf reines Blutserum und auf das in den Organen enthaltene Blutserum, somit nach dieser Annahme auf die Organe selbst, müßte stets das gleiche bleiben. Wir würden also ein Verschwinden der Reaktion den Organen gegenüber erst dann erhalten, wenn die Reaktion dem Blutserum gegenüber so schwach geworden ist, daß die Menge des in den Organen enthaltenen Blutserums zum Auslösen der Reaktion nicht mehr hinreicht. In der Tat ist ein Rest der Mitreaktion, wie oben (p. 159) angegeben, oft nur schwer zu beseitigen, und den werden wir ohne weiteres auf das in den Organen vorhandene Blutserum zu beziehen haben. Der größte Teil der Mitreaktion ist aber sehr leicht durch Absättigung zum Verschwinden zu bringen und ohne starke Schwächung der Hauptreaktion (Tab. III, IV, V). Eine Erklärung dafür ist nur dann zu finden, wenn wir annehmen, daß der Anteil der Präcipitine, der rasch abgesättigt wird, eine besondere Beziehung zu dem Organeiweiß aufweist, nämlich daß er für Rezeptoren erzeugt worden ist, die ebenso wie im Blutserum auch im Organeiweiß in größerer Zahl zu finden sind. Mit meiner Deutung stimmt auch der Befund von Forssner (39) überein, der dieselbe gemeinschaftliche Reaktion zwischen Blut und Organen erhalten hat, nachdem er die Organe möglichst blutfrei gespült hatte. Da ich Menschenmaterial verwandte und absichtlich verwenden wollte, war mir dieser Ausweg natürlich verschlossen.

Die Mitreaktion des Blutes auf Organ-Immunsera könnte eher so gedeutet werden, daß sie nur gegenüber Präcipitinen stattfindet, die durch die Miteinverleibung des in den Organen befindlichen Blutserums gebildet worden sind. Dagegen aber spricht eine Tatsache, die an einer Anzahl der mitgeteilten Tabellen (VI. XXIII, XXV) sehr schön zu sehen ist. Die Reaktion des Blutes einem unabgesättigten Organ-Immunserum gegenüber hat nämlich in vielen Fällen ihr Optimum beim Zusatz einer auffallend geringen Menge

präcipitaler Substanzen oder als Kurve gedacht, sie hat einen Scheitelpunkt, der viel weiter hinten liegt als bei den normalen Kurven. Da dasselbe Blut aber dem eigenen Immunserum gegenüber ein durchaus normal gelegenes Optimum der Reaktion besitzt, sind wir zu der Annahme gedrängt, daß bei der Injektion der Organpreßsäfte nur gegen einen Teil der dem Blute eigenen Rezeptoren Präcipitine erzeugt worden sind und zwar gegen denjenigen Teil, dessen Reaktionsoptimum normalerweise sehr tief liegt. Dieser Rezeptorenteil würde der mit den Organeiweißkörpern gemeinsam sein. Daß eine derartige Interferenz der Fällungskurve in Blutimmunseris vorkommt, ist bereits von Michaelis (20, 21) nachgewiesen worden.

Daß bei den Organen untereinander, die ja alle eine gewisse Menge von Blutserum enthalten, dieses nicht die Erklärung der teilweise sehr starken gemeinschaftlichen Reaktion sein kann, geht schon daraus hervor,* daß bei Absättigung der Organ-Immunsera gegen Blutserum diese gemeinschaftliche Reaktion keineswegs beseitigt wird (Tab. VIII, IX, auch Tab. XXIV. Eine Anzahl ähnlicher Prüfungen hatte dasselbe Ergebnis). Aus demselben Phänomen geht hervor, daß auch die mit den Bluteiweißkörpern gemeinschaftlichen Rezeptoren nicht die Ursache der Mitreaktion sind, sondern daß hier wieder andere gemeinschaftliche Rezeptorengruppen vorliegen müssen.

Wesentlicher und für unsere Erkenntnis förderlicher sind die Schlüsse, die wir aus der Spezifität der Präcipitinreaktion ziehen können. Denn wie oben auseinandergesetzt ist (p. 151), erlaubt die Tatsache, daß zwei verschiedene Eiweißgemische voneinander spezifisch verschiedene Präcipitinreaktionen geben, den Schluß, das in ihnen mit den spezifisch verschiedenen Rezeptoren auch ein Anteil verschiedener Eiweißkörper enthalten ist.¹⁾ Ein großer und tiefgehender Unterschied wäre hiernach zunächst zwischen Blut und Organen zu konstatieren. Der Befund harmoniert mit dem chemischen und ist eine weitere Bestätigung der Tatsache, daß chemisch differente Eiweißkörper auch die Bildung von differenten Präcipitinen anzuregen imstande sein können.

1) Ich bemerke, daß auch dann, wenn man den von mir eingenommenen Standpunkt nicht teilt und in den spezifisch trennbaren präcipitablen Substanzen neue unbekante Körper erblickt, ihre Tennung nach verschiedenen Teilen des Körpers kaum mindere Bedeutung besitzt. Denn eben daraus, daß ein Organismus gezwungen ist, gegen sie Antikörper zu bilden, ginge hervor, daß sie funktionell nicht gleichgültig sein können. Wir würden also auch dann im Sinne der Funktion wichtige Differenzen vor uns haben.

Von besonderem Interesse ist die Tatsache, daß in den Organen ein Teil der Eiweißkörper des Blutes offenbar nicht oder nur in geringem Grade vorhanden ist. Das bestätigt die auf Grund der chemischen Untersuchungen gewonnenen neueren Anschauungen, daß die Eiweißkörper des Blutes in den zelligen Elementen nur in geringem Grade vertreten sind (Hammarsten (54)).

Auch die große Differenz, die sich zwischen Muskeleiweiß und Eiweiß der drüsigen Organe nachweisen läßt, entspricht durchaus dem chemischen Befunde, wie er uns bekannt ist. In anderer Hinsicht dagegen bieten die durch die Präcipitinreaktion erhobenen Befunde eine wesentliche Ergänzung gegenüber den chemischen Untersuchungen, nämlich bei dem Verhalten der Eiweißkörper von Leber-, Nieren- und Magenschleimhaut untereinander. Es sind aus ersteren beiden eine Reihe von Eiweißkörpern isoliert worden, die aber ihrer Herkunft nach kaum chemisch zu differenzieren sind. Da hat denn die Untersuchung mittels der Präcipitinreaktion das überraschende Ergebnis gehabt, daß wir auch auf diese Weise in ihnen spezifische Eiweißkörper nur in mäßigem Grade feststellen können; für die Niere gegenüber Leber war die Spezifität überhaupt zweifelhaft für Leber gegen Niere deutlich aber quantitativ nicht beträchtlich. Wir werden danach, solange keine anderen Methoden uns eines besseren belehren annehmen müssen, daß beide Organe mit einem Eiweißschatz arbeiten, der größtenteils identisch ist, wobei nach meinen Befunden die Leber das in der Zusammensetzung kompliziertere und mehr verschiedene Stoffe enthaltende Organ wäre. Der Vergleich von Leber und Nieren einerseits mit der Magenschleimhaut andererseits ergab, daß die ersteren jedenfalls Eiweißkörper enthalten müssen, die in der letzteren nicht vorhanden sind. Das Mißlingen der spezifischen Absättigung von Magenschleimhaut-Immunsensibilisierern gegen Leber und Nieren beweist jedenfalls, daß die Magenschleimhaut weniger Eiweißkörper enthält, die in jenen Organen nicht enthalten sind, als umgekehrt. Wir würden zu dem Schlusse kommen, daß der Eiweißschatz von Leber und Nieren reichhaltiger ist als der der Magenschleimhaut, ein Befund, der mit der morphologisch höheren Differenzierung jener Organe harmonieren würde.

Eine weitere Einsicht darin, welche Eiweißkörper nun diejenigen sind, die die spezifische Reaktion auslösen, wird erst durch einen Vergleich der chemisch isolierbaren Eiweißkörper aus einzelnen Organen mit den Organ-Immunsensibilisierern zu erzielen sein. Ich

habe in der Hinsicht bis jetzt nur eine Untersuchungsreihe an- gestellt, deren Ergebnis mir aber bemerkenswert erscheint. Die- jenigen Eiweißkörper in den Organen, die am leichtesten zu iso- lieren sind und durch deren Vorhandensein sie sich am meisten vom Blute unterscheiden, die auch zwischen den einzelnen Organen die größten Differenzen darstellen, sind die Nucleoproteide. Es war naheliegend anzunehmen, daß unter ihnen auch diejenigen Körper zu suchen seien, welche die spezifische Reaktion auslösen. Ich habe aus Leber- und Nierenpreßsäften vom Mensch die Nucleoproteide nach der üblichen Methode durch Fällung mit Essigsäure Wieder- auflösen in Alkali und neuerliche Fällung hergestellt und in 0,4 % Lösung gegen je 2 unabgesättigte Nieren- und Leber-Immunsere geprüft. Trotzdem die Versuche in allen möglichen Verhältnissen der Nucleoproteidlösung zu den Immunsereis hergestellt wurden, fielen sie durchaus negativ aus. Kontrollversuche überzeugten mich davon, daß das zur Lösung verwendete Alkali an sich die normale Präcipitinreaktion vollständig unbeeinflußt ließ. Aus diesen Ver- suchen geht jedenfalls hervor, daß die Nucleoproteide nicht die- jenigen Körper sind, die die spezifische Reaktion gegen Organ- preßsäfte auslösen. Weiterhin geht daraus hervor, daß beim In- jizieren von Organpreßsäften nicht alle darin enthaltenen Eiweiß- körper Präcipitine gegen sich hervorrufen. Ob die Ursache in einer Unfähigkeit der Nucleoproteide liegt, überhaupt Präcipitine zu bilden, wie sie auch von Obermayer und Pick (6) für sehr sorgfältig gereinigtes Eieralbumin festgestellt worden ist, oder ob sie nur nach dem von Michaelis (20, 21) sogenannten Prinzip der Konkurrenz der Haptine an der Entfaltung einer normalen Präcipitin bildenden Fähigkeit behindert sind, müssen besondere Versuche ent- scheiden. Immerhin dürfte es hiernach angezeigt sein, die oben ge- zogenen Schlüsse über die Reichhaltigkeit des Eiweißschatzes der einzelnen Organe durch den Zusatz zu beschränken: soweit die ein- zelnen Eiweißkörper der Präcipitinreaktion zugänglich sind.

Endlich habe ich mich noch der Frage zugewandt, ob wir mittels der regionär spezifischen Präcipitinreaktion imstande sind, pathologische Eiweißprodukte nach ihrer Herkunft aus dem Orga- nismus zu lokalisieren und habe zunächst als einfachstes Beispiel derart das Harneiweiß bei Nephritis untersucht. Daß dieses im wesentlichen mit dem Bluteiweiß identisch ist, wissen wir ja auch nach seiner chemischen Beschaffenheit, ebenso wie nach den Be- dingungen, unter denen es auftritt, so gut wie sicher. Immerhin

ist es von Interesse, diese Tatsache auch auf anderem Wege zu bestätigen, zumal es nach dem morphologischen Befunde wohl vorstellbar ist, daß bei hochgradigen degenerativen Prozessen in den Nieren, also vor allem bei parenchymatöser Nephritis, größere Teile der schwer veränderten Nierenepithelien in gelöster Form in den Harn übergehen können. Solche Ansichten sind auch neuerdings wieder ausgesprochen worden (Castaigne und Rathery (55)).

Daß der Eiweißharn bei Nephritis mit Blut-Immunsereis reagiert und selbst Immunsereis zu erzeugen imstande ist, gegen die das Blutserum der gleichen Art reagiert, ist bereits vielfach festgestellt worden (Uhlenhuth (28), Mertens (29), Schütze (30)). Aber aus dem Umstande, daß eben auch andere Körperteile ähnliche Reaktionen mit dem Blute zu geben imstande sind, geht hervor, daß durch die einfache Ähnlichkeit der Reaktion nicht ausgeschlossen werden kann, daß auch aus anderen Körperteilen stammende Eiweißkörper vor allem also solche aus der Niere die Reaktion bedingen. Hierauf ist mehrfach aufmerksam gemacht worden (Moreschi (56), Zülzer (57)).

Ich habe daraufhin eine Anzahl eiweißhaltiger Urine gegen Sera geprüft, die nach Absättigung mit Nierenpreßsaft spezifisch auf Blutserum bzw. nach Absättigung mit Blutserum spezifisch auf Nierenpreßsaft vom Menschen reagierten. Die vier ersten der untersuchten Urine stammten von typischen chronisch-parenchymatösen Nephritiden, sechs waren albumenhaltige Urine verschiedener Herkunft.

Tabelle XXVI.

Name des Patienten	Album.- Geh. " 100	Serum A			Serum B 1.			Serum B 2.		
		Verhältnis vom Immunsereis zum Harn								
		0,3: 0,1	0,3: 0,06	0,3: 0,03	0,3: 0,1	0,3: 0,05	0,3: 0,03	0,3: 0,3	0,3: 0,1	0,3: 0,03
Barth	6				0	0	0	..	/	..
Ebert	7			..	0	0	0	..	/	..
Bilz	4			..	0	0	0			..
Matthias	3			..	0	0	0			..
Schneider	1	0	0	0			..
Vogel	1	0	0	0			..
Vollmer	Spur	0		0	0		0			0
Stein	Spur	0		0	0		0			0
Scherer	Spur	0		.	0		0			0
Gabler	1/4	0		.	0		0			0
normal		0		0	0		0			0

Serum A: Blutspezifisches Serum abgesättigt.

„ B: Nierenspezifisches Serum 1. abgesättigt, 2. unabgesättigt.

Es hat sich also gezeigt, daß die Reaktion mit dem Blut-

immunserum auch nach der Absättigung mit Nierenpreßsaft bestehen blieb. Mit dem Nierenimmunserum dagegen, das vor der Absättigung eine gute Reaktion gegeben hatte, war nach der Absättigung mit Blutserum eine Reaktion gegenüber dem Harn-eiweiß nicht mehr zu erzielen. Es waren also Nierenbestandteile im Harn-eiweiß nicht nachweisbar. Dieser Befund schließt zwar nicht die Möglichkeit aus, daß geringe Mengen von ihnen dem Nachweis entgangen sein könnten. Sie dürfen aber wenn überhaupt vorhanden, auch in den Fällen parenchymatöser Nephritis nur spärlich gewesen sein.

Die Hauptergebnisse der Arbeit sind zusammengefaßt:

1. Injektionen von Organpreßsäften sind in hohem Maße geeignet, Präcipitine zu erzeugen.

2. Für die Erzielung einer spezifischen Absättigung von Immunseris ist es notwendig, durch Reihen möglichst quantitativer Versuche das Reaktions-optimum festzustellen.

3. Für die Beurteilung der Stärke der einzelnen Reaktionen eignet sich nächst der Wägung des Niederschlages am meisten ein Vergleich der entstehenden Trübung.

4. Es lassen sich für Blut und eine Anzahl Organe vom Rinde und Menschen spezifische Präcipitine mit Sicherheit nachweisen (s. die Zusammenstellung auf S. 168). Der Fähigkeit spezifische Präcipitine zu erzeugen entspricht nach meiner Auffassung ein Gehalt an spezifischen Eiweißkörpern (deren Verteilung s. oben S. 172). Der nicht spezifische Anteil der Präcipitinreaktion beruht auf der Anwesenheit gemeinschaftlicher Rezeptoren in den verschiedenen eiweißhaltigen Flüssigkeiten.

5. Die Nucleoproteide sind nicht diejenigen Eiweißkörper, die die spezifische Reaktion der Organe auslösen.

6. Der Nephritisharn enthält keine mittels spezifischer Präcipitinreaktion nachweisbare Nierenbestandteile.

Ich hoffe durch meine Darlegungen gezeigt zu haben, daß eine Anzahl von Fragen aus der Physiologie und Pathologie der Bearbeitung mittels der Präcipitinreaktion zugänglich sind, für deren Beantwortung sie bisher wenig herangezogen worden ist. Die mitgeteilten Untersuchungen wollen nicht mehr sein als

X.

(Aus der Universitäts-Ohrenklinik zu Freiburg i. Br.)

Professor Adam Politzer in Wien zum siebzigste Ge-
burtstage gewidmet.

Die dysthyre Schwerhörigkeit. Mit neuen Beiträgen zur Dysthyreose.

Von

Prof. Dr. E. Bloch,

Direktor der Klinik.

(Mit 1 Abbildung.)

I.

Unter den verschiedenen Formen der Taubstummheit nimmt die kretinistische in mehr als einer Beziehung eine eigentümliche Stellung ein. Keiner der üblichen Einteilungen läßt sie sich systematisch anpassen; mehr als andere Arten des Gebrechens tritt sie als Symptom unter Symptomen, hinter das Grundleiden zurück. Und mehr als jede andere Art beherrscht sie die Höhe des Taubstummenkoeffizienten überall dort, wo sie in endemischer Verbreitung auftritt.

Während in Holland, Belgien, Hamburg, Braunschweig, Oldenburg und anderen Gebieten von ähnlicher geographischer Lage und ähnlichen sozialen Verhältnissen 34, 43, 40, 60, 69 Taubstumme auf 100 000 Einwohner entfallen, erhebt sich die entsprechende Ziffer (der Taubstummenkoeffizient) in dem Bereiche der kretinistischen Taubstummheit auf ganz enorme Höhen. Im französischen Departement Savoie zählt man (nach Hartmann u. a.)¹⁾ 267, in den Hautes Alpes 220, in Steiermark 200, in Kärnten 441, in der Schweiz im Jahre 1870 245.

1) Hartmann, A., Taubstummheit und Taubstummenbildung. Stuttgart 1880. — Schwartz, H., Handb. d. Ohrenheilkunde Bd. II 1893 Kap. 10, Taubstummheit von H. Mygind. — Uehermann, V., Les Sourdsmuets en Norvège. Bd. I, Christiania 1901.

Nun sind die Veranlassungen zur Entstehung der Taubstummheit aus Ohren- und Hirnkrankheiten wohl allerwärts ungefähr gleich häufig. Überall gibt es vernachlässigte Mittelohrentzündungen im Kindesalter, die zum Verluste des Gehörs führen, überall Scharlach, Masern, Meningitis und ähnliche Ursachen unseres Gebrechens.

Auch der Wohlstand der Bevölkerung ist nicht so grundverschieden in den verschiedenen Ländern, daß hieraus die gewaltige Differenz der Taubstummenkoeffizienten zureichend erklärbar würde. Ebenso wenig spielt die Konsanguinität der Ehen eine dominierende Rolle.

Aber alle Länder mit ungewöhnlich hohen Taubstummenkoeffizienten sind Kropfgebiete. Man trifft hier unser Gebrechen räumlich vereinigt mit Kropf und mit Kretinismus überhaupt.

Bircher¹⁾ in Aarau hat, ausgehend von dem reichen Material seiner schweizerischen Heimat, in seinem 1883 erschienenen Werke, das noch heute öfters citiert, aber nicht nach Gebühr gewürdigt wird, diese pathologische Trias — in Wirklichkeit eine nosologische Einheit — sorgfältig studiert. Und erst vor kurzem hat Hammerschlag²⁾ in Wien die Aufmerksamkeit der Fachgenossen von neuem auf die Bircher'schen Ideen hinzulenken versucht.

Wie sehr dieser Versuch angezeigt war, erhellt aus dem geringen Maße von Berücksichtigung, welche die kretinistische Taubstummheit bei der Mehrzahl der Veröffentlichungen gefunden hat, die, von den Arbeiten Bezold's angeregt, in den letzten Jahren über Taubstummenuntersuchungen gemacht wurden. Nur Schwendt und Wagner³⁾ in Basel haben ihrer gedacht, und Nager⁴⁾ in seinen Mitteilungen über die Zöglinge der Luzerner Anstalt hat sich etwas eingehender mit ihr beschäftigt.

In den Taubstummenschulen findet man die in Rede stehende Form unseres Leidens allerdings nicht im richtigen Verhältnisse vertreten. Die kretinistischen Taubstummen werden wegen ihrer

1) Bircher, H., Der endemische Kropf und seine Beziehungen zu Taubstummheit und Kretinismus. Basel 1883.

2) Hammerschlag, V., Ein neues Einteilungsprinzip für die verschiedenen Formen der Taubstummheit. A. f. Ohrenh. 1902 Bd. 56 S. 161.

3) Schwendt, A., u. Wagner, F., Untersuchungen von Taubstummen. Basel 1899.

4) Nager, G., Die Taubstummen der Luzerner Anstalt Hohenrain. Zeitschr. f. Ohrenh. 1903 Bd. 43 (S.-A.).

intellektuellen Minderwertigkeit von der Schwelle der Bildungsanstalten weggewiesen. Man muß sie in den Pflegeanstalten aufsuchen, in Kretinen-, Idioten-, Kommunal- und Kreispflegeanstalten sowie in der häuslichen Einzelpflege.

Nur wer dies tut, erhält eine umfassende Vorstellung vom Wesen der Taubstummheit und ihrer Ätiologie.

Nach dem gegenwärtigen Stande der Lehre vom Kretinismus haben wir in der kretinistischen Taubstummheit den höchsten Grad von Dysthyreose im Bereiche der Hörfunktion zu erkennen.

Unähnlich anderen Formen unseres Gebrechens, bei welchen die Hör- und Sprachstörungen die weitaus vorherrschenden, wenn nicht gar die einzigen pathologischen Erscheinungen sind, gesellen sich hier stets noch sonstige Symptome und zwar gleichfalls von gestörter Schilddrüsenfunktion hinzu, die ebensowohl in den Vordergrund treten und welche erst die Taubstummheit zur dysthyreotischen ätiologisch stempeln.

Denn die dysthyre Taubstummheit an sich unterscheidet sich kaum von den anderen Arten des Leidens. Wir finden auch bei ihr die verschiedensten Grade der Hördefekte, die vollzähligen Stufen der Sprachstörung.

Es gibt, wie bekannt, kretinistische Taubstumme, welche keine Spur von Hörfähigkeit besitzen, welche keinerlei sprachliche Äußerung machen. Kommen dazu noch die großen Defekte der Intelligenz, so sprechen sie schon darum nicht, wie Griesinger sich ausdrückt, weil sie nichts zu sagen haben.

Und am anderen Ende der Reihe gibt es dysthyre Taubstumme mit dem denkbar umfangreichsten Hörvermögen, das man bei Taubstummen überhaupt nur finden kann. Aus der schon erwähnten Arbeit von Nager habe ich mir eine Zusammenstellung der dieser besten Hörgruppe Zugehörigen seiner Taubstummen gefertigt: diejenigen unten ihnen, bei welchen das Leiden angeboren ist, sind fast ausnahmslos mit dysthyren Zeichen behaftet.

II.

Wir haben aber nicht nötig, nur den höchsten Grad der Dysthyreose des Hörorganes nach weiteren bezeichnenden Symptomen zu durchforschen. Denn mit den verschiedenen Graden der dysthyren Taubstummheit ist die Einwirkung dieser Dyskrasie auf das Gehör nicht erschöpft. Es gibt eine dysthyre Schwer-

hörigkeit, die sich in ihren höchsten Stufen an die kretinistische Taubstummheit unmittelbar anreicht.

Allerdings besitzt auch diese Schwerhörigkeit keine ihr allein zukommende Form, nicht, wie etwa die Stapesfixation, eine direkt bezeichnende Formel der Hörprüfung. Die dysthyre Schwerhörigkeit ist stets und ausnahmslos eine nervöse Schwerhörigkeit, eine solche, deren anatomischer Sitz mindestens jenseits des Mittelohres zu suchen ist, wahrscheinlich sogar jenseits des Labyrinthes. Das äußere Ohr — abgesehen von einer später zu erwähnenden, die Hörfunktion nicht beeinflussenden Veränderung der Ohrmuschel — und das Trommelfell sind normal, die Kette der Gehörknöchelchen funktioniert ebenfalls wie bei Gesunden. Veränderungen an diesen Teilen, die wir gelegentlich finden, sind nur als zufällige Komplikationen zu betrachten, niemals als wesentliche Erscheinungen dieser Form von Hörstörung. Auch in Nase und Rachen finden sich keine typischen Störungen.

Wir haben, um eine verlässliche Unterlage für eine statistische Wertberechnung verschiedener Einzelheiten zu gewinnen, über hundert nacheinander zur Beobachtung gekommene Kropfkranken — richtiger: Dysthyre — genauere Aufzeichnungen gemacht und diese den nachfolgenden Angaben zugrunde gelegt.

Die Kranken stammen zu einem Drittel aus Freiburg selbst, 87 sind aus Stadt und Landschaft (in weitem Kreise) zusammen, 91 überhaupt aus Baden, 3 aus dem Elsaß, 2 aus Altbayern, 2 aus Württemberg, abgesehen vom Schwarzwald, 1 aus der bayerischen Pfalz, 1 aus dem Kanton Aargau. Für die Zusendung einzelner dieser Kranken bin ich den Herren Kollegen von der chirurgischen und der gynäkologischen Klinik dankbar.

Die ersten Fälle, die wir untersuchten und bei welchen wir die Diagnose auf dysthyre Schwerhörigkeit stellten, kamen wegen ihrer Hörstörung auf unsere Klinik. Nachdem wir auf den ätiologischen Zusammenhang einmal achten gelernt hatten, erbaten wir uns von jenen Instituten Strumakranke zur Untersuchung, um den Umfang des Hördefektes zu ermitteln. Wir stellten eine genaue Funktionsprüfung an und fahndeten auf sonstige dysthyre Symptome.

Die Funktionsprüfung durfte sich auf die Untersuchung des Gehörs beschränken, da es sich bald herausstellte, daß bemerkenswerte Erscheinungen von Gleichgewichtsstörungen nicht zu verzeichnen waren. Wir bestimmten also die Hörschärfe für die Flüstersprache, allenfalls jene für die Konversationsprache, für das

hohe Geräusch des Uhrtickens, wir ermittelten den Umfang des Hörfeldes durch Bestimmung der unteren und der oberen Tongrenze jener mittels der Edelmann'schen Stimmgabeln der Bezold'schen kontinuierlichen Tonreihe, dieser mittels der Edelmann'schen Form der Galtonpfeife. Wir prüften und verglichen Luft- und Kopfknochenleitung für bestimmte Stimmgabeltöne im Rinne'schen, Weber'schen und Schwabach'schen Versuche und gewannen so einen Einblick in Umfang und Art der Hörstörung.

III.

Die Hörweite für die Flüstersprache, die normal 10—25 m und mehr beträgt, je nach dem akustischen Charakter der Prüfungsworte, ist bei unseren dysthyren Schwerhörigen je nach dem Grade der Erkrankung mehr oder weniger herabgesetzt. In den schwersten Fällen ist sie = 0. Selbst die mäßig laute, die Konversationsprache wird von einzelnen Dysthyren nicht gehört, sondern erst die laut ins Ohr geschrienen Worte und Sätze. Wir besitzen unter unseren 100 Beobachtungen 9 hierher gehörige. (S. Tabelle I.)

Also in 9 von den 100 Fällen wird von 18 Ohren 17mal Flüstersprache nicht gehört, von 9 Ohren auch die gewöhnliche Konversationsprache nicht. Nr. 9 und Nr. 17, welche sie hören, verstehen tiefe Laute (die zweite Zahl rechts oder links) weiter als hohe Laute (die erste Zahl) oder fast soweit als hohe Laute ein Verhalten, das dem normalen entgegengesetzt ist, aber bezeichnend für ausgesprochene nervöse Schwerhörigkeit.

Das Ticken einer Taschenuhr, die normal 8 m weit gehört wird, wird von 11 Ohren gar nicht und von 16 von den 18 Ohren nicht in Knochenleitung, beim Andrücken der Uhr an den Warzenfortsatz, wahrgenommen. Keines von den 18 Ohren hört die Uhr auf 0,1 m Entfernung.

Für alle die Ohren, welche auch Konversationsprache nicht hören, ist die untere Tongrenze heraufgerückt, einmal nur auf A^{II} bei den anderen von der Kontraoktave (D^I , E^I , A^I , H^I) bis zur kleinen, wahrscheinlich sogar bis zur 2- und 3gestrichenen Oktave (a^2 , c^3).

In allen Fällen ist die obere Tongrenze, geprüft mit der Galtonpfeife, erheblich herabgerückt, bei jenen, welche die Konversationsprache nicht hören, sehr erheblich, bis zu 10,1 mm Pfeifenlänge (= ca. 7000 v. d.), während das normale Ohr schon bei 0,3 mm Pfeifenlänge und entsprechender Maulweite (= 50 000 v. d.) einen

zirpenden oder pfeifenden Ton vernimmt. Der höchste von einem dieser Ohren noch gehörte Ton liegt bei 2,7 mm Pfeifenlänge.

Tabelle I.
Hochgradige nervöse Schwerhörigkeit.

Nr. des Verzeichnisses	Alter, Jahre	männlich weiblich	Hörweite für die Konversationsprache in m	Für das Ubrticken (normal 8 m)	Untere Ton-grenze (normal CII = 16 v. d.)	Obere Ton-grenze (normal Galton-pfeife 0,3 = 50000 v. d.)	Dauer der Knochenleitung für die Stimm-gabel	Knochenleitung für die Taschenuhr	Be-merkungen
4	50	1	rechts: 0 links: 0	0 0	c ³ F	6,1 (11000) 7,2 (10000) v. d.	< (verkürzt)	0 0	Minderwuchs; steril.
7	39	1	0 0	0 0	0 AII	6,4 (? links) 5,2 (12000)	<	0 0	Imbezill.
9	17	1	0,5—0,75 1,0—0,75	0 0	CII CII	3,9 (16000) 4,6	<	0 0	1 Schwester taubstumm.
10	24	1	a. Ohr a. Ohr	0 0	CII G	10,1 (7000) 8,6 (8000)	<	0 0	
17	20	1	0,4—0,8 0,6—1,0	0,03 m 0,06	CII CII	3,0 2,7 (19000)	<	Knochen- leitung 0	Leicht im- bezill.
26	50	1	0 0	0 0	a ² f	5,4 7,7	<	0 0	Aplasie der Schilddrüse.
59	24	1	0 0	a. Ohr a. Ohr	HI AI	5,9 6,9	<	0 0	Leicht im- bezill.
79	11	1	nur Flüster- sprache notiert: 0 0,15—0,05	0 0,03	AI CII	5,0 4,9	+ (ver- längert)	0 Knochen- leitung	Trommelfell beiders. ein- gezogen.
100	46	1	ebenso: 0 kaum—0	0,02 a. Ohr	DI EI	3,0 2,7	<	0 0	In den beiden letzten Fäl- len ist nur Flüster- sprache notiert.

Die auf den Scheitel aufgesetzte schwingende Stimmgabel, in der Regel eine kräftige c-Gabel (= 128 v. d.) wird mit einer Ausnahme weniger lange als normal (<) gehört. Die Ausnahme ist durch einen accidentellen Mittelohrprozeß bedingt, einen Tubenkatarrh, der zur Einziehung der Trommelfelle führte und damit zu einer Schallverstärkung für den Diapason vertex.

Von den 18 Ohren haben 12 eine Einengung des Hörfeldes an der unteren wie an der oberen Hörgrenze, also eine kon-

zentrische Einengung des Hörfeldes bei $\frac{4}{6}$, eine vorwiegend obere bei $\frac{2}{6}$. —

Eine zweite Gruppe unserer dysthyren Schwerhörigen vernimmt zwar Flüstersprache, aber weniger als 1 m weit auf einem oder auf beiden Ohren, hohe oder tiefe Laute oder beide Arten von Prüfungsworten. Wir verwenden — stets getrennt aufgezeichnet, zuerst die hohen, dahinter die tiefen — Wörter wie: sechs, sechzehn, siebenzig, Seide, sitze, Speise, geizig, Zeisig u. a. — hundert, null, Bruder, Orgel, Gurgel, Leutnant, Neumond, Leumund u. a.

Diese zweite Gruppe umfaßt 18 Fälle, welche also Flüsterworte an einem oder an beiden Ohren < 1 m weit hören:

31 Ohren hören sie < 1 m,
5 Ohren > 1 m.

Alle 36 Ohren hören das Urticken $< 0,5$ m und $\frac{2}{3}$ von ihnen hören die Uhr nicht vom Knochen (Proc. mastoid.) aus.

Die untere Grenze ist unter 34 Ohren 22 mal = C^{II}, also normal. Ein Kranker mit doppelseitiger Steigbügelankylose scheidet hierbei aus. Bei den übrigen 12 Ohren ist die untere Grenze heraufgerückt, aber nicht höher als bis A^I, also in die Kontraoktave. Stets ist dagegen auch bei dieser Gruppe die obere Tongrenze herabgerückt, bis höchstens 5,6 mm Galtonpfeifenlänge (= 12 000 v. d.) und bis mindestens 2,3 mm (= 22 000 v. d.). Wir haben also bei dieser Gruppe, die doppelt so groß ist als die erste, eine, freilich leichtere, konzentrische Einengung des Hörfeldes bei $\frac{12}{34}$ oder bei $\frac{2}{6}$, eine Einengung nur am oberen Ende der Tonskala bei $\frac{4}{6}$.

Die Prüfung der Perzeptionsdauer des Diapason vertex (Schwabach'scher Versuch) ergibt 13 mal Verkürzung, 5 mal Verlängerung. Auch hier ist der letztere Befund auf interkurrente Zustände zu beziehen:

1 mal Tubarkatarrh,
1 mal Tubarkatarrh und Verdickung der Trommelfelle,
1 mal doppelseitige chronische Mittelohreiterung,
1 mal beiderseits Steigbügelankylose,
1 mal wahrscheinlich beginnende Steigbügelankylose,

also lauter pathologische Zustände, welche erfahrungsgemäß zu einer Verlängerung der Hördauer der auf den Scheitel aufgesetzten Stimmgabel Veranlassung geben. —

Eine dritte Gruppe endlich umfaßt 71 Fälle. 2 Fälle sind für diesen Teil unserer Berechnung leider nicht genau genug aufgezeichnet, so daß wir zusammen nur 98 verwerten können.

Diese 71 Dysthyren hören alle Flüstersprache, hohe oder tiefe Laute, auf einem oder auf beiden Ohren > 1 m weit, die meisten auf beiden hohe wie tiefe Prüfworte > 5 m, so daß nur die wenigsten von ihnen von selbst zu der Vermutung einer Abnahme ihres Gehörs kämen. Aber schon die Prüfung mit der Taschenuhr ergibt einen größeren oder kleineren Defekt: nur 10 von 142 Ohren hören sie annähernd normal, 104 Ohren hören sie < 1 m weit und $\frac{1}{3}$ aller sogar $< 0,5$ m.

8 Ohren fehlt die Knochenleitung für das Urticken. Die untere Tongrenze ist auch bei dieser besten Hörgruppe noch bei 23 Ohren heraufgerückt, bei 119 dagegen normal: C^{II}.

Dagegen ist auch hier ausnahmslos eine Einengung der oberen Tongrenze angezeichnet. Kein einziges Ohr hört schon bei 0,3 mm Pfeifenlänge der Galtonpfeife einen Ton, das beste erst bei 0,7 (= 37000 v. d.), das schlechteste bei 6,7 mm (= 10000 v. d.). Eine konzentrische Einengung des Hörfeldes findet sich bei dieser Gruppe an 23 Ohren = $\frac{1}{6}$, eine Einengung nur der oberen Grenze bei 119 Ohren = $\frac{5}{6}$.

Auch hier ist in allen reinen Fällen beim Schwabach'schen Versuche eine Verkürzung der Perzeptionsdauer für den Diapason vertex gefunden. Die 6 Ausnahmen bestätigen nur die Regel:

- 1 mal Otitis media acuta katarrhal.,
- 1 mal Trommelfell bds. verdickt und eingezogen,
- 2 mal Trommelfell bds. eingezogen,
- 1 mal Residuen abgelaufener Mittelohrentzündung,
- 1 mal Trommelfell l. eingezogen; der Diapason vertex wird nach l. gehört.

Vergleichen wir die Hörprüfungsbefunde bei den drei aufgestellten Gruppen, die zunächst nur nach dem Hörvermögen für die Sprache gebildet wurden, so ergibt sich folgendes:

Gruppe I umfaßt 9, II: 18, III: 71 Fälle, oder

- .. I „ $\frac{1}{11}$, II: $\frac{2}{11}$, III: $\frac{8}{11}$ der Fälle,
- .. I hört Flüstern 0; II: < 1 m; III: > 1 m,
- .. I „ Uhr $< 0,1$ m; II: $< 0,5$ m; III: $\frac{1}{3} < 0,5$ m, $\frac{2}{3} > 0,5$ m,
- .. I hört Uhr in Knochenleitung zu $\frac{2}{18}$; II zu $\frac{6}{18}$; III zu $\frac{17}{18}$ aller Fälle,
- .. I hat konzentrische Einengung des Hörfeldes in $\frac{4}{6}$; II: in $\frac{2}{6}$; III: in $\frac{1}{6}$ aller Fälle.

Alle untersuchten Fälle haben, ohne Ausnahme, eine Herabsetzung der oberen Grenze der hörbaren

Tonskala. Alle unkomplizierten Fälle zeigen eine Verminderung der Hördauer der auf den Scheitel aufgesetzten schwingenden Stimmgabel.

Und im großen und ganzen geht die Abnahme der Hörschärfe für die Sprache parallel mit derjenigen für das Uhrlicken in Luft- wie in Knochenleitung, sowie mit der prozentualen Zunahme der konzentrischen Einengung des Hörfeldes.

In allen unkomplizierten Fällen ist der Rinne'sche Versuch, der die Schallperzeption in Luftleitung mit derjenigen in Knochenleitung vergleicht, positiv, wie beim Normalen, man mag so tiefe Gabeln dazu verwenden als man will. Dieses Ergebnis bestätigt die Abwesenheit von Erkrankungen des schalleitenden Apparates im Mittelohr.

Wenn keine erheblichen Unterschiede zwischen der Hörfähigkeit des r. und l. Ohres zugegen sind, wird der Diapason vertex im Weber'schen Versuche median, im Inneren des Kopfes, gehört. Findet aber ein Lateralisieren der Schallperzeption statt, so erfolgt es nach der besser hörenden Seite. —

In den hochgradigsten Fällen der dysthyren Schwerhörigkeit beobachten wir noch eine weitere Erscheinung, welche dafür Zeugnis ablegt, daß die Hörstörung seit früher Jugend vorhanden ist: eine Störung der Sprache.

Wir denken dabei nicht an die matte, eintönige Klangfarbe der Konversationsprache, die bei allen seit vielen Jahren stark Schwerhörigen, und in höherem Grade bei den meisten Taubstummen, gefunden wird. Sie ist der Ausdruck der mangelnden Kontrolle der Sprachklänge durch das Gehör und nicht bezeichnend für eine anatomisch bestimmte Art von Funktionsverlust. Sondern wir beobachten bei einzelnen Dysthyren Fehler in der Entwicklung der Sprache, entstanden, weil das schlechte Gehör die Erlernung der Sprache nicht genügend unterstützen konnte, also Stammeln und besonders Lispeln.

Wir können uns leicht vorstellen, wie das letztere Gebrechen, sofern es nicht organisch, etwa durch Lücken der oberen Schneidezähne, bedingt ist, bei unseren Kranken zustande kommt. Die Zischlaute, deren unrichtige Artikulation wir als Lispeln bezeichnen, besitzen als Klangkomponenten nur hohe Töne. Gerade die Perzeption der hohen Töne leidet bei unserer Hörstörung am meisten und konstantesten. Hört also das Kind zur Zeit der Sprachentwicklung diese Töne nicht oder nicht scharf, so lernt es die Sprachlaute auch nicht richtig wiedergeben.

Eine ähnliche Überlegung erklärt uns die mangelhafte Sprachentwicklung in unseren Fällen überhaupt. Doch spielen mitunter auch die Intelligenzdefekte mit.

Neun Fälle von Sprachstörung haben wir unter unseren hundert Dysthyrea beobachtet.

Tabelle II.
Sprachstörungen der Dysthyren.

Nr. des Verzeichnisses	m	w	Alter, Jahre	Sprachstörung	Gehör		Bemerkungen
7	1		39	Stammeln	Lauteste Sprache	r. 0 l. a. Ohr	Struma, Imbezill. Struma in der Familie.
10		1	24	Lispeln	Konvers.-Sprache	a. Ohr a. Ohr	Struma, auch bei der Mutter. Obere Tongrenze enorm eingengt. Auf Thyreoidbehandlung erhebliche Besserung d. Hörers.
17		1	20	Lispeln	Konvers.-Sprache	0,4—0,8 m 0,6—1,0	Struma, auch in der Familie. Leicht imbezill.
21		1	23	Lispeln	Flüstersprache	0,5—0,7 0,3—0,4	Struma, auch in der Familie. Adenoid.
25		1	12	Stammeln	r. Flüstern l. Konversat.-sprache	0—a. Ohr 0,1—0,1	Schilddrüse nicht zu fühlen. Imbezill. Eine Schwester Zwergwuchs u. Infantismus.
26		1	50	Stammeln	Lauteste Sprache	0 a. Ohr	Schilddrüse nicht fühlbar. Kretinoid.
52		1	14 $\frac{1}{2}$	Stottern	Flüstern	0,6—0,9 m 2—1 m	Struma, auch in der Familie.
59		1	24	Lispeln	Lauteste Sprache	0 a. Ohr	Struma, auch in der Familie. Auf Thyreoidbehandl. Hörenl. besser.
79		1	12	Lispeln	Konvers.-Sprache	0 > 5—5 m	Schilddrüse nicht fühlbar.

Von diesen neun Fällen ist zunächst der 14 $\frac{1}{2}$ jähr. Knabe mit Stottern auszuscheiden. Über die Entstehung des Sprachgebrechens konnte hier nichts ermittelt werden; doch ist ein ursächlicher Zusammenhang mit der Dysthyreose nicht wahrscheinlich. Er ist als zufälliger Befund beiseite zu lassen. Zumal auch das Hörvermögen bei ihm erheblich besser ist als bei allen anderen

Fällen der Tabelle. Hört er doch auf dem l. Ohre Flüstersprache 2 m (hohe Laute) bis 1 m (tiefe).

Die anderen acht, 6 männl. und 2 weibl., hören mit einer einzigen Ausnahme Flüstersprache überhaupt nicht, drei von ihnen nicht einmal die gewöhnliche Konversationsprache, sondern nur ins Ohr geschriene Worte, und drei sind an einem Ohre auch für diese taub. Der einzige, welcher Flüstersprache versteht, hört sie nur auf kurze Strecke vom Ohre, und zwar hohe Laute schlechter als tiefe. Die Fälle gehören also durchweg unserer ersten Gruppe der hochgradigsten dysthyren Schwerhörigkeit an, einzelne von ihnen (Nr. 7, 26, 59), die auf einem Ohre so ziemlich taub sind, bilden geradezu Übergangsformen zur Taubstummheit.

Als Beispiele der verschiedenen Stufen dysthyrer Schwerhörigkeit, wie sie vorstehend geschildert wurden, seien schließlich drei Brüder hier erwähnt, welche wir im Sommer 1903 untersucht haben.

Georg M. (Verzeichnis-Nr. 6) 46 Jahre, Struma parench. Leichte nervöse Schwerhörigkeit beiderseits.

Flüstern r. 9—5 m, l. $>$ 9—8 m; Uhr (normal 8 m) r. $>$ 5 m, l. 1,0 m. Knochenleitung, vom Scheitel nach r. gehört. Untere Tongrenze r. C^{II}, l. C^{II}. Obere Tongrenze (normal 0,3 = 50 000 v. d.) r. 2,5 (= 20 000 v. d.), l. 2,1 (= 23 000 v. d.) Rinne für C beiders. positiv, Weber nach r. Hördauer für c vom Scheitel aus (Knochenleitung) 6 Sekunden statt normal 25“.

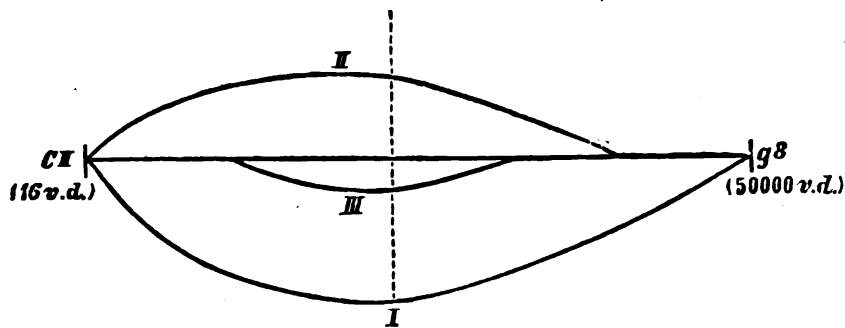
Oskar M. (Verzeichnis-Nr. 5) 45 Jahre, Struma parenchym. Nervöse Schwerhörigkeit beiderseits.

Flüstern r. 0,6—1,5 m, l. 0,5—1,0 m, Uhr (normal 8 m) r. 0,4 m, l. 0,4 m. Knochenleitung, vom Scheitel nach r. Untere Tongrenze r. C^{II}, l. C^{II}. Obere Tongrenze r. wie l. 3,6 (= 16 000 v. d.). Rinne für c beiderseits positiv, Weber nach r. Hördauer für c vom Scheitel aus (Knochenleitung) 6 Sekunden statt normal 25“.

Alfons M. (Verzeichnis-Nr. 7) 39 Jahre, Struma parench. Taubheit r., nervöse Schwerhörigkeit l., Stammeln, Imbezillität, unverehelicht.

Hört Urticken, Flüstern und Konversationsprache nicht, geschriene Worte r. auch nicht, nur l. unmittelbar am Ohr. Untere Grenze r. = 0, l. A^{II}. Obere Grenze r. 6,4 (= 11 000 v. d.) l. 5,2 (= 13 000 v. d.); vielleicht von r. herübergehört nach l. Hördauer für c vom Scheitel (Knochenleitung) 7 Sekunden statt normal 25“.

Wir können uns den Umfang der Schwerhörigkeit bei der Dysthyreose in anschaulicher Weise graphisch darstellen, wenn wir die Erstreckung des normalen Hörfeldes vom Subkontra C bis zum achtgestrichenen g durch eine Gerade bezeichnen. Kurve I bedeutet das normale Hörfeld, Kurve II die geringere Abnahme mit normaler unterer Grenze, Kurve III die hochgradige Schwerhörigkeit mit konzentrischer Einengung des Hörfeldes (s. Fig.).



IV.

So scharf umrissen und wohl charakterisiert die vorstehend geschilderte Form von Schwerhörigkeit auch erscheint, so bietet sie, selbst wenn wir die Sprachstörungen mit hinzunehmen, gleichwohl nicht genug Bezeichnendes, um die Aufstellung einer besonderen funktionellen Gruppe zu begründen. Wüßten wir nichts weiter von diesen Kranken, als was uns die Untersuchung des Hörorgans mitteilt, so würden wir sie, gleich so vielen anderen, als Fälle von „nervöser Schwerhörigkeit mit unbekannter Ätiologie“ behandeln — oder auch nicht behandeln.

Sehen wir uns aber, den Grundsätzen einer richtigen ärztlichen Praxis getreu, die kranken Menschen näher an, so stoßen wir alsbald auf ein und das andere Zeichen von Dysthyreose, auf bestimmte pathologische Symptome, welche erst wieder, wie bei der gleichnamigen Form der Taubstummheit, diesen Fällen das eigenartige, ätiologisch-klinische Gepräge verleihen.

In den allermeisten Fällen war eine Struma vorhanden, bei 92 von unseren 100 Notierten. Meist war es eine nur mäßige Vergrößerung der Schilddrüse, vereinzelt auch substernal gelegen, in 83 Fällen dem Gefühle nach als parenchymatös anzusprechen, in 4 als harte fibröse Geschwulst zu fühlen. Einmal fand sich ein Cystenkröpf, 4 Kröpfe waren gemischte, fibro-parenchymatös oder cystisch-parenchymatös. 6 Fälle ließen überhaupt keine Schilddrüse abtasten, sind also klinisch als solche von Athyreose anzusehen. In 2 Fällen war die Schilddrüse anscheinend normal zu tasten; auf sie wird noch besonders zurückzukommen sein.

Kaum erwähnt zu werden braucht, daß wir wiederholt mehrere Glieder der nämlichen Familie mit Struma behaftet fanden, daß also auch die Symptome der Dysthyreose in solchen Familien wiederkehren.

Daß die Art der Struma einen Einfluß auf die dysthyren Erscheinungen ausgeübt hätte, ist aus unseren Aufzeichnungen nicht

zu ersehen. Basedow'sche Krankheit ist unter unseren Fällen nicht vertreten.

Dagegen fanden sich bei den Fällen anscheinender Aplasie der Schilddrüse, wie zu erwarten, mannigfache dysthyre Symptome sehr scharf ausgebildet. Dabei lassen wir es dahingestellt, ob wirklich eine völlige angeborene Athyreose vorliegt. Das wäre erst durch eine sorgfältig ausgeführte Autopsie zu erweisen. Um Vollkretinen, diese Musterfälle echter angeborener Athyreose, handelt es sich hier immerhin nicht, wie nachfolgende Zusammenstellung zeigt.

Tabelle III.
Aplasie der Schilddrüse (Athyreose).

Verzeich- nis-Nr.	Alter,		Erscheinungen	
	m	w		Jahre
24		1	16	Schilddrüse nicht zu fühlen. Nervöse Schwerhörigkeit. Infantilismus, Zwergwuchs. Intelligenz gut. 1 Bruder imbezill (s. folg. Nr.). Reagiert gut auf Thyreoidbehandlung.
25	1		12	Bruder des Vor. Schilddrüse nicht fühlbar. Imbezill. Hochgrad. Schwerhörigkeit. Stammeln. Abgelaufene Rachitis. Reagiert gut auf Thyreoidbehandlung.
26		1	50	Schilddrüse nicht zu fühlen. Struma in der Familie. Stammeln. Zwergwuchs. Intellekt kretinoid. Sehr schwerhörig. Eintritt der Menstruat. spät.
79	1		12	Schilddrüse nicht zu fühlen. Minderwuchs. Hochgradige Schwerhörigkeit. Intelligenz ziemlich gut.
84		1	18	Schilddrüse nicht fühlbar. Zwergwuchs. Myxödematöses Aussehen. Infantilismus, auch der Stimme. Nervöse Schwerhörigkeit. Intelligenz kindlich.
33	1		64	Schilddrüse nicht fühlbar. Große Adipositas universalis. Zwergwuchs. Infantilismus, auch der Stimme. Intelligenz ein wenig kindlich. Struma in der Familie.

Zufällig sind es drei männliche und drei weibliche Personen, von denen vier noch in jugendlichem Alter, im zweiten Jahrzehnt ihres Lebens stehen. Das Gehör der meisten ist schlecht, zum Teil an Taubheit grenzend. Alle sind im Skelettwachstum zurückgeblieben, mitunter bis zu völligem Zwergwuchs, obwohl nur ein einziger Rachitis in seiner Vorgeschichte führt. Und gerade dieser zeigt den geringsten Grad von Minderwuchs.

Die Intelligenz ist bei keinem der Kranken ganz normal. Sie wechselt von mäßig kindlicher Denkart und beschränktem Horizont bis zu kretinoidem Schwachsinn.

Die 16- und die 18jährige Patientin sind noch nicht menstruiert, machen auch sonst den Eindruck völligen Infantilismus.

Eine Sonderstellung nehmen in unserem Verzeichnisse der 100 Fälle von dysthyrer Schwerhörigkeit jene zwei ein, bei welchen weder eine Struma noch eine Aplasie der Schilddrüse eingetragen ist.

1. Marie M., 25 Jahre, aus einem Flußtale des Schwarzwaldes (Verzeichnis-Nr. 27), leichte nervöse Schwerhörigkeit, mäßiger Infantilis-
mus. Keine Struma. Ihre Mutter hat starke Struma, ebenso die Schwester der Mutter, sowie die Mutter des Vaters. Eine ältere Schwester soll erheblichen Minderwuchs haben. Wegen aller dieser anamnestischer Daten und mit Rücksicht auf ihr infantiles Aussehen, sowie mangels anderer Ätiologie für die leichte Schwerhörigkeit wurde der Fall als dysthyrer betrachtet.

Vor kurzem bot sich nun die Gelegenheit einer wiederholten Untersuchung und jetzt ist eine deutliche Struma vorhanden. Jetzt fühlt man einzelne härtere Knoten zu beiden Seiten und die Patientin gibt an, sie seit reichlich Jahresfrist zu bemerken.

Man darf wohl annehmen, daß die Schilddrüse schon zur Zeit der ersten Untersuchung, genau 2 Jahre vor der jüngsten, nicht mehr normal funktioniert hat, wahrscheinlich — im Hinblick auf den Infantilismus — schon lange nicht.

2. Heinrich K. (Verzeichnis-Nr. 30), 15 Jahre alt, aus einem anderen Schwarzwälder Seitentale, seit längerer Zeit schwerhörig, wesentlich nervös. Keine Struma, keine Zeichen von Athyreose. Seine Mutter hat eine Struma, sieht etwas myxödematös aus, Menses von 21 Jahren an, Adipositas starken Grades. Seine Schwester hat ebenfalls Struma und starke Adipositas, und ein Bruder soll auffallend klein geblieben sein.

Seine Größe und sein Körpergewicht sind normal. Rechts hört er Flüstersprache nicht, l. 0,15—0,30 m, also hohe Laute nur halb so weit als tiefe, auch das Uhr-ticken hört er schlecht und gar nicht vom Knochen aus. Rechts besteht konzentrische Einengung des Hörfeldes. Wegen einer Vergrößerung der Rachenmandel — aber ohne adenoide Gesichtszüge — und aus ihr folgendem Tuberkatarrh ist die Perzeptionsdauer der auf den Scheitel gestellten c-Gabel zunächst verlängert, geht aber unter entsprechender Behandlung in Monatsfrist zur Norm zurück. Dann tritt er aus unserer Beobachtung.

Abgesehen von dem letzterwähnten Tuberkatarrh haben wir auch in diesem Falle das Bild der dysthyren Schwerhörigkeit — ohne nachweisbare Erkrankung der Schilddrüse. Wir dürfen aber bei der Veranlagung seiner Familie zu Struma wohl auch für ihn erwarten, daß eine sozusagen latente Dysthyreose schon besteht, die sich vorerst nur der sorgfältigen otologischen Funktionsprüfung enthüllt.

Unter den Erscheinungen von Entwicklungshemmung, welche wir bei der Dysthyreose beobachten, ist eine der häufigsten der Minderwuchs.

Nicht weniger als 45 unserer hundert Dysthyren erreichen nicht das durchschnittliche Längenmaß ihres Alters und Geschlechtes.

Es sind $\frac{1}{5}$ Männer und $\frac{4}{5}$ Frauen, die ein solches Defizit aufweisen, unter im ganzen 27 Männern und 73 Frauen unseres Verzeichnisses. Der Minderwuchs ist also ungefähr entsprechend der Gesamtzahl unter beide Geschlechter verteilt.

In manchen Fällen ist das Zurückbleiben hinter dem normalen Durchschnitt allerdings nur ein kurzes und könnte allenfalls als Variante des letzteren betrachtet werden. In anderen ist es so erheblich, daß man geradezu von Zwergwuchs reden kann. Selbstverständlich handelt es sich dabei nicht um rachitische oder tuberkulöse Verbiegungen der Beine oder der Wirbelsäule. Auch kein Fall von Mikromelie ist darunter. Unsere kleinen Menschen sind alle richtig proportioniert und nur eben im Längenwachstum zurückgeblieben. Röntgenaufnahmen, die wir vereinzelt machen ließen, zeigten uns, wie anderen Autoren, daß lediglich das Knochenwachstum verzögert, bzw. stehen geblieben war, daß die Ossifikation der knorpelig angelegten Skeletteile rückständig war.

Aus Raumersparnis seien hier nur die Ergebnisse der Zusammenstellung der Fälle von Minderwuchs mitgeteilt:

Unter den 45 Personen mit Minderwuchs sind

18 mit < 5 cm Differenz = 40 %,

18 mit 5—10 cm „ = 40 %,

5 mit > 10 —20 cm „ = 11 %,

4 mit > 20 —39,8 cm Diff. = 9 % oder:

unter unseren 100 Dysthyren sind 36 mit geringem Minderwuchs, 5 mit stärkerem Minderwuchs, 4 mit Zwergwuchs.

Indessen dürfte die letzte Ziffer für den Durchschnitt aller Schilddrüsenkranken in unserem Lande zu hoch sein, weil zwei dysthyre Zwerge gerade wegen ihrer auffälligen Erscheinung eingeladen wurden, sich auf unserer Klinik untersuchen zu lassen. Aber wenn auch nicht auf je 100 Dysthyreotische 4 Zwerge kommen, so bleibt die Zahl der Menschen mit Minderwuchs doch auffallend hoch.

In einzelnen Fällen konnten auch wir, gleich anderen, den günstigen Einfluß der Thyreoidinbehandlung auf das Skelettwachstum feststellen. So war während derselben eine 16jährige Zwergin in 16 Monaten um 15 cm gewachsen und hatte damit — unter Berücksichtigung des Alters zu beiden Zeiten natürlich — ihre Differenz gegen die normale Körperlänge von 28,5 cm auf 21 cm verbessert.

Es erscheint wohl ausgeschlossen, das Längenwachstum durch die Schilddrüsentherapie noch beeinflussen zu können, nachdem die knorpeligen Diaphysenscheiben verschwunden sind. In zweifel-

haften Fällen wird man also den Röntgenschirm befragen müssen. —

In manchen Fällen schien die Hemmung des Wachstums infolge der mangelhaften Schilddrüsenfunktion sich auch auf die knorpelige Ohrmuschel zu erstrecken. Wir sahen — und sehen immer wieder — dysthyre Personen mit ungewöhnlich kleinen, zierlichen Ohrmuscheln, die nicht im normalen Verhältnisse zu den sonstigen körperlichen Maßen stehen. Und dies nicht etwa gerade bei Patienten mit Minderwuchs, sondern bei völlig normal gewachsenen. Leider haben wir versäumt, die Fälle von dysthyrer Mikrotie zu zählen. —

Mit diesen Erscheinungen von Hemmung des Wachstums verwandt ist eine andere Art von Entwicklungshemmung, die wir unter unseren Fällen ebenfalls häufig wiederkehren sehen, der Infantilismus in verschiedenen Stufen. Wir finden ihn mit Minderwuchs kombiniert oder ohne solchen. Er verrät sich schon äußerlich durch die, dem wahren Alter nicht entsprechende jugendliche Physiognomie, und er rächt sich für dieses trügerische Geschenk durch die verzögerte und erschwerte Entwicklung der Sexualorgane. A. Hegar¹⁾ erwähnt in einem 1905 gehaltenen Vortrage „das kretinistische Agens oder den häufig mit ihm identifizierten Hypothyreoidismus“ in den gebirgigen Gegenden Badens als einen wichtigen kausalen Faktor der infantilistischen Entwicklungsstörungen.

Wir haben Spuren dieser Störungen bei 33 unserer 100 genauer verzeichneten Dysthyren gefunden. Auch diese Tabelle soll nicht ausführlich hier wiedergegeben werden. Aber einzelne Beispiele seien angeführt:

(Nr. 15) Johanna M., 16 Jahre alt, aus der Rheinebene des Elsaß, starke nervöse Schwerhörigkeit, die seit einem Jahre auffällig ist. Sieht wie 10jährig aus. Noch nicht menstruiert. Struma parench. Mäßiger Minderwuchs; 36,5 kg statt normal 43,5 kg. Auch die Mutter hatte die ersten Menses mit 19 Jahren.

(Nr. 22) Maria H., 24 Jahre alt, aus dem Schwarzwald, leichtere nervöse Schwerhörigkeit, Struma parench. Sieht wie 17jährig aus. Zur Zeit der Untersuchung, März 1904, wegen Uterus infantilis und Dysmenorrhöe auf der gynäkologischen Klinik in Behandlung. Geringer Minderwuchs; 49 kg statt 54 kg normalen Gewichtes.

(Nr. 32) Martha G., 17 Jahre, von Freiburg. Leichte nervöse

1) Hegar, Alfred, Entwicklungsstörungen. Fötalismus und Infantilismus. Vortrag im Oberrhein. Verein für Geburtshilfe und Gynäkologie. Münch. med. W. 1905. Nr. 16.

Schwerhörigkeit. Struma in Knoten r., Schilddrüse l. nicht zu fühlen. Die Mutter hat ebenfalls Struma, diese und eine ältere Schwester bekamen die Menses mit 19 Jahren. M. selbst noch nicht menstruiert. Sieht wie 12jährig aus. Mikrotie, 54 mm gesamte Länge der Ohrmuschel. Mikrophthalmus. Zwergwuchs. Unter Thyreoidbehandlung bessert sich die Längendifferenz gegen die Norm von 21 cm auf 16,3 cm innerhalb 10 Monaten. Körpergewicht 27,5 kg (statt normal 46,8 kg).

(Nr. 61) Sophie M., 30 Jahre, aus der badischen Rheinebene. Struma parench., leichte nervöse Schwerhörigkeit. Eine Schwester der Mutter soll Struma haben. Sieht wie 22jährig aus. Menses mit 18 Jahren. Dysmenorrhöe. Mikrotie (r. Ohrmuschel 60 mm, l. 56 mm hoch).

Von unseren 33 Infantilen sind 4 männlichen Geschlechtes; diese letzteren zeigen alle gleichzeitig Minder- bzw. Zwergwuchs, von den 29 weiblichen 19.

Jugendlicheres Aussehen ist notiert bei den 4 männlichen und bei 18 weiblichen Dysthyren, also bei $\frac{2}{3}$ aller Infantilen.

Bei den 29 weiblichen Infantilen sind die Menses eingetreten mit: 16 Jahren (4mal), 17 Jahren (4mal), 18 Jahren (4mal), 19 Jahren (2mal), 20 Jahren (1mal), und sie waren noch nicht eingetreten mit 16 Jahren (2mal), 17 Jahren (2mal), 18 Jahren (1mal), 18 $\frac{1}{2}$ Jahren (1mal).

Bei 8 weiblichen Infantilen ist darüber nichts vermerkt.

In keinem der eingetragenen Fälle von dysthyrem Infantilismus ist die Menstruation vor Ablauf des 16. Jahres eingetreten.

Unregelmäßigkeiten der Menstruation haben wir nicht immer erfragt und notiert. In einem Falle bestand bei der ersten Untersuchung des Gehörs Menorrhagie, die aber unter der Thyreoidbehandlung rasch verschwand. —

Bei 25 unserer 100 Fälle von Dysthyreose fanden wir ein anderes Symptom dieser Dyskrasie, welches den Betreffenden auch rein äußerlich betrachtet minder angenehm sein mußte als das verlängerte jugendliche Aussehen des Infantilismus: eine starke Fettleibigkeit.

Von einer Entwicklungshemmung kann man hier wohl nicht reden: es ist eine Modifikation des Stoffwechsels der Kropfkranken, dem sie diesen Zuwachs an Körpergewicht zu verdanken haben dürften.

Wir haben ihn durch die Wage ermittelt, nachdem wir uns von der Abwesenheit rhachitischer Spuren überzeugt. Solche sind bei unseren Patienten überhaupt so selten gesehen worden, daß

man fast an ein gewisses Ausschließungsverhältnis von Rhachitis und Dysthyreose denken könnte.

Das Übergewicht betrug, wenn wir 3—4 kg für die Kleidung abziehen, in

1 Fall	nicht bestimmt,
3 Fällen	unter 5 kg,
8 „	5—10 „
7 „	10—15 „
4 „	15—20 „
2 „	über 20 „

Wenn wir die 3 Fälle mit dem kleinsten Übergewicht außer Betracht lassen, aber den nicht gewogenen, der durch die große Korpulenz auffiel, mitrechnen, so bleiben immer noch unter 100 Dysthyren 22 mit erheblicher Adipositas.

4 der „starken“ Leute sind Männer, also etwa $\frac{1}{6}$, während unter allen 100 Kropfleidenden 27, reichlich $\frac{1}{4}$ männliche sind. Die Korpulenz trifft also etwa 11% mehr Frauen als Männer — ein nicht ganz unerheblicher Unterschied.

Die Adipositas ist auch nicht ein Fehler bloß des höheren Alters. Die Männer standen im resp. 18., 45., 46., 64. Jahre. Die Weiber

2 mal	im II. Jahrzehnt	ihres Lebens,
4 mal	„ III.	„ „ „
8 mal	„ IV.	„ „ „
2 mal	„ V.	„ „ „
4 mal	„ VI.	„ „ „
1 mal	„ VII.	„ ; es war eine Frau von 66

Jahren.

16 Frauen, von 16 bis zu 47 Jahren alt, hatten die Menstruation, 5 standen im oder hinter dem Klimakterium. Die Vermutung, daß die Fettleibigkeit hauptsächlich erst auf das Klimakterium folgt, trifft demnach bei unseren Dysthyren nicht zu. —

Hertoghe¹⁾ stellt in seiner temperamentvoll geschriebenen Broschüre die Behauptung auf, daß alle Adenoiden (alle Personen mit Vergrößerung der Rachentonsille) myxödematös seien, d. h. an Dysthyreose leiden oder wenigstens Spuren des Dysthyreoidismus ererbt hätten.

1) Hertoghe, E., Die Rolle der Schilddrüse bei Stillstand und Hemmung des Wachstums und der Entwicklung und der chronische gutartige Hypothyreoidismus. Deutsch von Spiegelberg. München 1900.

Adenoide Patienten sind auf einer Ohrenklinik die alltäglichsten Gäste. Wir müßten also hier die günstigste Gelegenheit zur Nachprüfung dieser Behauptung haben. Nun haben wir unter unseren Dysthyren allerdings auch Hyperplasie der Rachenmandel und z. T. auch gleichzeitig der Gaumenmandeln in der bekannten Weise gesehen, aber für die Klientel einer Ohrenklinik durchaus nicht in ungewöhnlicher Häufigkeit. In Gegenden, welche die Dysthyreose nicht kennen, wird der adenoide Zustand nicht minder häufig bei Ohrenkranken zu beobachten sein.

Tabelle IV.

Vergrößerung der Rachenmandel bei den Dysthyren.

Verzeich- nis-Nr.	m. w.		Alter, Jahre	Bemerkungen
16	1		16	Struma, auch in der Familie. Alle 3 Tonsillen operiert. Adenoider Habitus. Kommt wegen der Schwerhörigkeit.
21	1		28	Struma, auch in der Familie. Adenoider Habitus. Tonsillen geschrumpft. Kommt wegen der Schwerhörigkeit.
28		1	20	Struma, adenoid infantil. Kommt wegen Otitis media acuta.
29	1		10	Struma, infantil, Rachenmandel vergrößert. Physiognomie nicht adenoid.
30	1		15	Keine Struma, Struma in der Familie, Rachenmandel vergrößert. Sieht nicht adenoid, aus, soll erst seit 2 Monaten Mundatmung haben. Kommt wegen seiner Schwerhörigkeit.
36	1		16	Alle 3 Tonsillen vergrößert und bei uns operiert. Struma. Doppelseitige Ötit. media chronic. suppurativa.
41		1	14 $\frac{1}{2}$	Struma, auch in der Familie. 3 Tonsillen mäßig vergrößert. Kommt wegen der Schwerhörigkeit.
43		1	29	Struma, auch in der Familie. 3 Tonsillen vergrößert.
45		1	24	Struma, auch in der Familie. Vergrößerte Rachenmandel von uns operiert.
46	1		29	Vergrößerte Rachenmandel von uns operiert, r. Gaumenmandel größer. Struma auch in der Familie. Kommt wegen des Gehörs.
48		1	14	Struma, auch in der Familie. 3 Tonsillen vergrößert, bei uns operiert.
61		1	30	Struma, auch in der Familie. Früher alle 3 Tonsillen vergrößert.
85		1	17 $\frac{1}{2}$	Operierter Cystenknopf. Rachenmandel vergrößert.
88		1	32	Struma, auch in der Familie. Rachenmandel vergrößert. Ihr 7jähriges Kind ist adenoid.

Am allerwenigsten ist es angängig, die Vergrößerung der Rachentonsille für die dysthyre Schwerhörigkeit und die kretinistische Taubstummheit verantwortlich zu machen, wozu Wagner von Jauregg¹⁾ geneigt zu sein scheint.

Weil aber der Zusammenhang noch strittig ist, mag es manchem Leser willkommen sein, ohrenärztlich beobachtete bezügliche Fälle kennen zu lernen. Wir geben in Tabelle IV die 14 unter unseren 100 Dysthyren mit Mandelschwellungen (siehe S. 196).

9 von den 14 Kranken mit vergrößerter Rachenmandel sind wegen ihres Ohrenleidens, z. T. gerade wegen der Tonsillarhypertrophie in unsere Behandlung gekommen, so daß sich, wie erwähnt, derartige Fälle bei uns häufen. Aber auch bei uns sind sie nicht so zahlreich, daß man den adenoiden Zustand als Komponente der Dysthyreose ansehen könnte. —

Wenn die Dysthyreose, wie wir bisher sehen konnten, die verschiedenen Symptome des Kretinismus in abgeschwächter, milder Form darbietet, so dürfen in ihrem Bilde auch die entsprechenden Intelligenzdefekte nicht fehlen.

Andeutungen von kretinoidem Schwachsinn haben wir auch in einigen unserer 100 Fälle vorgefunden.

Die 6 Beobachtungen sind in Tabelle V zusammengestellt.

Tabelle V.
Kretinoide Intelligenzdefekte.

Verzeich- nis-Nr.	Alter,		Bemerkungen	
	m	w		Jahre
7	1		39	Struma, auch in der Familie. Fast taub. Stammeln, stark imbezill. Unter Vormundschaft.
17	1		20	Struma, auch in der Familie. Starke Schwerhörigkeit. Lispeln, Leichter Schwachsinn.
25	1		12	Schilddrüse nicht zu fühlen. Gehör sehr schlecht, Stammeln. Imbezill. Schwester Zwergwuchs.
26		1	50	Schilddrüse nicht fühlbar. Minderwuchs, sehr schwerhörig. Starker kretinoider Schwachsinn. Eine Schwester ebenfalls schwachsinnig, eine andere hat Struma und ist taub.
59	1		24	Struma, auch in der Familie. Starke Schwerhörigkeit, Lispeln. Gang breitspurig; macht etwas hebephrenen Eindruck. Leichter Schwachsinn.
78		1	55	Struma, auch bei Mutter und bei einer Tochter, ein Sohn ohne fühlbare Schilddrüse. Starke Schwerhörigkeit. Menses vom 17.—48. Jahre. Leicht imbezill, einfältig.

1) Wagner von Jauregg, Über endemischen und sporadischen Kretinismus und dessen Behandlung. Wien. klin. Wochenschr. 1900 Nr. 19 S. 419.

Wie man sieht, sind es die schwereren Fälle unserer Kollektion, die merkliche Intelligenzdefekte aufweisen. Sie hören sehr schlecht, haben meistens Sprachfehler und durchweg Strumen und dysthyre Störungen in ihrer Familiengeschichte.

Daß wir nicht noch mehr und stärker ausgesprochenen kretinoiden Schwachsinn unter unseren Kranken finden, das liegt lediglich an der Art, wie unser Material zusammengebracht ist. In unsere Klinik kommen diese schwereren Fälle nicht. Sie muß man in den Pflegeanstalten aufsuchen, welche eine höchst interessante Fundgrube zu bezüglichen Studien bilden. Auch in unseren Hilfsklassen für Schwachbegabte, einem Bestandteil der allgemeinen Volksschule, findet sich eine ganze Anzahl dysthyrer Zöglinge.

Man kann sogar den Kreis noch viel weiter ziehen. In Gegenden, in welchen die Dysthyreose seit vielen Generationen heimisch, der Kropf endemisch ist, muß sich in der Gesamtbevölkerung, sofern sie nicht durch Zuwanderung fremden, kropffreien Blutes, durch Auffrischung mittels auswärtiger Eheschließungen immer wieder regeneriert wird, also namentlich in abgelegenen Gegenden muß sich im ganzen Durchschnitt der eingeborenen Bevölkerung eine dysthyre Spur verminderter Intelligenz nachweisen lassen. Eine gewisse Beschränktheit, Selbstgefälligkeit, Zufriedenheit mit dem gewohnten Bestehenden, ein Mangel an Initiative, an Antrieb zum Fortschritt, eine gewisse geistige Schwerbeweglichkeit wird solchen „Leuten von Seldwyla“ eigen sein. Kommen sie in jungen Jahren aus ihrer abgeschiedenen Heimat heraus in freiere, gesündere Verhältnisse, so kann mitunter auch eine Hebung ihres Intelligenzstandes erfolgen. Verschwindet doch auch manch junger Kropf im Aufenthalte in kropffreier Gegend. —

Wie unsere Kasuistik in vielen Beispielen zeigt, sind die verschiedenen dysthyren Symptome meist in mannigfacher Weise miteinander kombiniert. Auch sind hier nur die häufigeren aufgeführt, da nicht eine monographische Bearbeitung des Gegenstandes beabsichtigt ist. Wir sind also in der Regel nicht darauf angewiesen, die Diagnose der dysthyren Schwerhörigkeit nur aus der Gegenwart einer Struma allein zu stellen. Doch genügt diese, wenn andere Ursachen für die durch die Untersuchung festgestellte nervöse Hörstörung fehlen.

Man kann sich doch kaum vorstellen, daß die Funktion eines Organes wie die Schilddrüse, das so weittragende und so vielfältige Beziehungen im Körper besitzt, auch bei nur mäßiger Volum-

veränderung normal bleibe. Daß eine geschwollene Leber oder Milz, daß vergrößerte Tonsillen und Lymphdrüsen nicht mehr ganz richtig funktionieren, mag die pathologische Veränderung des Umfanges vorübergehend oder bleibend, mag bloß die Quantität oder auch die Qualität des Organproduktes verändert sein, das finden wir einfach selbstverständlich. Sollten wir der Schilddrüse allein eine Ausnahme zugute halten, etwa weil wir ihre Physiologie noch nicht genau genug kennen?

Und wenn auch noch keine groben anatomischen und funktionellen Störungen nachzuweisen sind, so ist es doch zu begreifen, daß die feinen Methoden sinnesphysiologischer Funktionsprüfungen, deren sich auch die Otologie rühmen kann, schon frühe geringfügige Alterationen aufdecken, noch ehe sie den Kranken selbst fühlbar werden.

Bayon¹⁾ führt an, daß auch der Geruch, der Geschmack und wahrscheinlich auch die Tastempfindung bei Kranken der vorwürfigen Art herabgesetzt seien. Man müßte es versuchen, auch an diesen Sinnen so exakte und subtile Funktionsprüfungen anzustellen, wie es der Otologe tut, um schon geringfügige dysthyre Veränderungen zu ermitteln.

V.

Es liegt in der Art der pathologisch-anatomischen Veränderungen der Schilddrüse begründet, daß der Verlauf der dysthyren Schwerhörigkeit, wie der Dysthyreose überhaupt, der denkbar chronischste ist, soferne nicht die Therapie erfolgreich eingreifen kann. Da dies nur in beschränktem Maße möglich ist, so muß auch die Prognose sehr zurückhaltend sein. In veralteten, sozusagen konsolidierten Fällen darf keine erhebliche günstige Wendung mehr erwartet werden, bei jugendlichen bzw. frischeren erst nach lange fortgesetzter Behandlung.

Fast gegen die Erwartung sahen wir vereinzelt in kürzerer Frist eine Besserung des Gehörs — häufiger allerdings anderer Störungen — unter der spezifischen Behandlung erscheinen.

So bei einem Achtzehnjährigen (Verzeichnis-Nr. 8). Er litt an starker nervöser Schwerhörigkeit bei Struma. Am 23. Juli 1903 hört er Flüstern r. 0,25--0,40 m (also tiefe Laute weiter als hohe) l. 0—a. Ohr. Die Uhr (normal 8 m weit) r. 0,05. l. 0,02. Keine Knochenleitung für die Uhr. Untere Grenze G^{II} u. C^{II}. Obere Grenze bei 3,3 mm Länge

1) Bayon, G. P., Beitrag zur Diagnose und Lehre vom Kretinismus etc. Würzburg 1903.

der Galtonpfeife (statt 0,3 normal) r. und 4,8 mm l. Er begann sofort mit der Thyreoidtherapie. Am 7. August, also nach 2 Wochen, war die obere Tongrenze auf 2,7 und 2,8 mm Pfeifenlänge hinaufgerückt, und am 19. August des gleichen Jahres hört er r. Flüstern 1,0—1,5 m, l. ebenfalls 1,0—1,5 m weit.

Im allgemeinen muß man viel, viel länger auf den Erfolg warten.

Ein Fräulein von 24 J., (Verzeichn.-Nr. 10) mit Struma, hochgradiger nervöser Schwerhörigkeit und Lispeln, sowie Menorrhagien, hört am 12. Februar 1903 Uhr und Flüstern gar nicht, Konversationsprache nur a. Ohr beiderseits. Während unter Thyreoidbehandlung, die wie stets, unter Ausschluß jeder lokalen otologischen Therapie stattfand, die Menorrhagien alsbald sich besserten, nach einigen Monaten auch eine merkliche allgemeine Abmagerung zutage trat, konnte erst nach elf Monaten eine wesentliche Gehörverbesserung notiert werden: Flüstern r. 0,15—0,40 m, l. 0,15—0,50 m. Konversationsprache r. über 5 m, l. 5,0—1,5 m. Die erfolgte Besserung unterlag auch weiterhin noch kleineren Schwankungen.

Man braucht sich also durch anfängliche Mißerfolge nicht entmutigen zu lassen. Die Behandlung muß ja eigentlich eine lebenslängliche sein. Denn sie soll dem Organismus von außen her zuführen, was ein versagendes Glied ihm spontan nicht liefert.

Es ist nicht nötig und nicht wünschenswert, rasch größere Mengen Schilddrüsenstoff nehmen zu lassen. Mehr als 2 Tabletten Thyraden-Knoll oder Thyroidtabloids, bei Erwachsenen zu 0,3 pro Stück, bei Jugendlichen zu 0,1, geben wir an einem Tage nicht. Auch legen wir zeitweilig, spätestens nach Einnahme von 100 Stück, größere Pausen ein. Mitunter muß man zwischenhinein auf 1 Tablette täglich zurückgehen und manchmal vorzeitig aussetzen, wenn Herzklopfen, Atembeklemmung, Schwäche oder zu starke Abmagerung uns Warnungszeichen geben.

Im allgemeinen kann man sagen, daß Dysthyre noch mehr unter dem ständigen Einfluß des Jodothyryns zu halten sind, als Luetiker unter jenem des Hydrargyrum. —

Über Art und Sitz der der dysthyren Schwerhörigkeit zugrunde liegenden anatomischen Veränderungen fehlen bis jetzt histologische Untersuchungen. Wir können nur erwarten, daß sie ähnlich jenen sein werden, welche von den Autoren in anderen Nervengebieten gefunden worden sind.

Die hauptsächlichlichen Ergebnisse vorstehender Arbeit sind in einer vorläufigen Mitteilung unter gleichem Titel am 21. Mai 1904 auf der 13. Versammlung der deutschen otolog. Gesellschaft in Berlin vorgetragen worden.

Ostern 1906.

XI.

Kleinere Mitteilungen.

1.

Aus der Tübinger mediz. Klinik.

Die Zellkerne des systolischen Herzens.

Von

Dr. F. Lange.

Die Versuche, die dem Nachstehenden zugrunde liegen, knüpfen unmittelbar an eine in diesem Archiv unter dem Titel „Experimentelle Untersuchungen über die Form der Herzmuskelkerne“ unlängst erschienene Arbeit von Inada an. Dieser Autor hat festgestellt, daß dem systolischen Kontraktionszustand der einzelnen Herzmuskelzelle eine rundliche, gedrungene Herzform eigentümlich ist, während die diastolische (nicht kontrahierte) Faser durch einen schlanken, stäbchenförmigen Kern sich auszeichnet. Die systematische, mikroskopische Untersuchung in Systole — durch Eintauchen in heiße Formollösungen oder Injektion starker Chlorbariumdosen in den Kreislauf des Versuchstieres — fixierter Kaninchenherzen ergab, daß in dieser Phase nicht durchweg alle Kerne die erwähnten Merkmale des Kontraktionszustandes aufwiesen. Vielmehr fanden sich zwischen den, übrigens durchaus vorherrschenden, systolischen Kernen hie und da ausgesprochen diastolische Formen.

Inada sieht die Erklärung hierfür darin, daß nicht sämtliche Fasern des Herzens sich gleichmäßig bei der Systole verkürzen sondern gewisse vorläufig nicht näher zu charakterisierende Abschnitte resp. Faserbündel durch mechanische Verhältnisse an der Verkürzung gehindert werden, d. h. mehr oder minder isometrisch arbeiten.

Auf Grund dieser interessanten Beobachtung, forderte Herr Prof. Romberg, dem ich dafür nochmals verbindlichst danken möchte, mich auf, mit einer verbesserten Technik an weitere Untersuchungen derangedeuteten Verhältnisse heranzugehen. Denn die nunmehr bestehende Möglichkeit den verschiedenen Kontraktionszustand resp. die Arbeitsphase einer Muskelfaser aus dem Kernbild zu bestimmen, ließ hoffen, auf diesem Wege für die Beantwortung der noch immer offenen Frage der sogenannten aktiven Diastole wesentliches Material zu gewinnen.

Ich möchte gleich hier feststellen, daß die Inada'schen Untersuchungen in bezug auf ihre Resultate Vorgänger haben. Eine 1904

publizierte Arbeit von E. Forster behandelte dasselbe Thema und auch dieser Autor kommt zu dem Schluß, daß die kontrahierte Muskelfaser einen voluminösen, mehr runden Kern hat, die erschlaffte — einen schlanken dünnen. Diese Forster'sche Arbeit ist insofern wertvoll, als ihr ein sehr verschiedenartiges Material zugrunde liegt: glatte Muskelfasern aus verschiedenen Organen vieler Kalt- und Warmblüter, Herzmuskel und quergestreifte Muskeln niederer Tiere etc. etc.

Inada war diese Arbeit nicht bekannt und auch ich bin erst unlängst in ihren Besitz gelangt, da der Publikationsort ein für den Kliniker sehr wenig zugänglicher ist (Anat. Anzeiger). Übrigens erwartet auch Forster von seinen Ausführungen (auf wichtige Einzelheiten der Arbeit werde ich noch zurückkommen) eine Förderung des Diastoleproblems, freilich unter anderen Voraussetzungen als Inada.

Meine Versuchsanordnung bestand darin, daß ich überlebende Kaninchenherzen an einem Durchblutungsapparat mit Strophanthin (Merck) vergiftete, so daß sie in Systole stehen blieben.

Die Schaltung der die Nährflüssigkeit zuführenden Kanülen war so angeordnet, daß die Aorta unter einem Druck von 60—100 mm Hg stand und die Kranzarterien in üblicher Weise speiste: die Flüssigkeit gelangte so in den unterbundenen rechten Vorhof und von dort via rechter Ventrikel — Pulmonalis nach außen. Der linke Vorhof wurde ebenfalls unterbunden und in ihm eine zweite Zuflußkanüle eingesetzt, durch die er (und sein Ventrikel) ebenfalls unter einem konstanten, dem physiologischen nahen, Druck standen. Dadurch wurde eine weitgehende Annäherung an normale statische und dynamische Verhältnisse im Sinne des regelmäßigen Klappenspiels an Mitralis und Aorta erreicht und so auch das System der Papillarmuskeln unter mehr-minder physiologische Betriebsbedingungen gesetzt; was bei den Inada'schen Versuchen offenbar nicht der Fall sein konnte. Als Durchströmungsflüssigkeit begnügte ich mich mit der Ringer'schen Lösung in der Loke'schen Modifikation, die für die nur wenige Minuten lange Versuchsdauer vollkommen ihre Schuldigkeit tat. Giftkonzentration: 1,0—1,5 mg auf 1000 ccm Lösung.

Die so gewonnenen Präparate wurden in der üblichen Weise weiterbehandelt, in Celloidin eingebettet und geschnitten. Ich verarbeitete ausschließlich ganze Herzen. Die Wahl der Schnittrichtung wurde durch die von Inada gemachte Beobachtung beherrscht, daß die diastolischen Kernformen — ohne daß dieser Befund konstant war — oft auffallend reichlich in den Papillarmuskeln und damit zusammenhängenden Faserzügen hervortraten. Über diese Muskeln wissen wir durch die eingehenden Untersuchungen E. Albrechts, daß ihr Aufbau ein außerordentlich verwickelter ist: Ursprung und Verlauf der bildenden Faserbündel sind in ihrem Verhältniss zu den verschiedenen Herzregionen überaus mannigfaltig. Grob genommen haben namentlich gewisse Teile der Herzspitze und des Kammerseptums engste Beziehungen zu diesem „Papillarmuskelsystem“, wie Albrecht es nennt.

Die unter solchen Gesichtspunkten durchgeführte systematische Untersuchung meiner systol. Kaninchenherzen zeigte nun — ganz in Übereinstimmung mit der angezogenen Beobachtung des Herrn Inada, — daß in der Tat in solchen Herzen die diastolischen Kerne auf die Papillarmuskeln und ihr Verteilungsgebiet im großen ganzen beschränkt bleiben, an dieser Stelle aber mit größter Konstanz auftreten.

Hier möchte ich einige wenige Worte über die Form der Herzmuskelkerne im speziellen einschalten. Während Inada die langen und die kurzen Kerne einfach als solche beschreibt, ohne den Mechanismus des Übergangs dieser in jene, und umgekehrt, zu deuten, tritt Forster auch diesem Problem näher. Und zwar ist er der Ansicht, daß die Verkürzung des Kerns in Systole durch aktive spiralförmige Zusammendrehung der Zelle zustande kommt, der der Kern passiv folgt. Forster's zahlreiche Abbildungen geben darüber, was er gesehen, genügenden Aufschluß. Es lag nicht im Rahmen meiner Aufgabe, seine Versuche als solche nachzuprüfen; ich möchte aber doch an dieser Stelle hervorheben, daß ich in meinen Präparaten Formen, wie die reproduzierten nicht gesehen habe. Zwar finden sich in den verarbeiteten Kaninchenherzen einzelne systolische Kerne, die den — auch von anderen Autoren beschriebenen — anscheinend spiralig gelegten Chromatinfaden erkennen lassen, und es entsteht dadurch eine gegen die Kernachse mehr-minder schräggestellte Strichelung. Aber daß dies der Ausdruck einer spiralförmigen Aufrollung ist bleibt Hypothese, denn die Hauptbeweise F.'s erscheinen nicht ganz stichhaltig.

Seine Beobachtung, „daß es bei den zur Schnittebene schrägliegenden Kernen ganz besonders leicht gelingt, sich mit absoluter Sicherheit von ihrer spiralförmigen Windung zu überzeugen“, ist an sich ganz richtig; ebenso, „daß sie, wenn man sie mit der Mikrometerschraube verfolgt, in Schraubenbewegung gegen den Beobachter sich winden“. Nur liegt diesem Eindruck, wie ich mich versichert habe, eine optische Täuschung zugrunde. Jeder geradachsige, rundliche Körper erweckt unter dem Mikroskop bei entsprechender Vergrößerung den Eindruck eines spiralförmig gewundenen Bandes, wenn er zur optischen Achse des Instruments geneigt ist, d. h. mit ihr einen Winkel $< 90^\circ$ bildet.

Ich habe eine Nähnadel, dann Glaskapillaren, die mit Farblösung gefüllt waren, Wachsfäden und ähnl. so untersucht. Die Täuschung ist eine ganz frappante und um so stärker je steiler die Achse des betreffenden Stäbchens liegt; während bei horizontaler Einstellung die zylindrische Form rein hervortritt. Es ist also ganz begreiflich, daß die schräger stehenden Kerne ganz besonders stark gedreht erscheinen; ferner daß es Kerne mit einer, mit $\frac{1}{2}$ mit $1\frac{1}{2}$ Achsendrehungen gibt. Auf Grund der Figg. 3 und 8 in Forster's Veröffentlichung kann kein Zweifel herrschen, daß er das Opfer jener Täuschung geworden ist. Denn auch diastolische Kerne zeigen regelmäßig eine halbe bis ganze Drehung, wenn sie schräg im Gesichtsfeld stehen. Dagegen sehen maximal-systolische Kerne nie so aus, weil ihre geringe Länge das Phänomen nicht zustande kommen läßt. Die Deutung der in Frage stehenden Schraubenbewegung beim Heben und Senken des Tubus als Ausdruck einer Spiralförmigkeit des Kerns kann also nicht wohl anerkannt werden. Daß die Zellkerne nicht streng orthoaxial sind, sondern namentlich in der diastolischen Phase leichte Krümmungen aufweisen, soll damit nicht bestritten werden, es ist eine von verschiedenen Autoren allgemein anerkannte Tatsache. Jedenfalls sind

1. die mitunter an systolischen Kernen zu konstatierenden Strichelungen,

2. die eben erwähnten, nicht zu bezweifelnde Achsenkrümmungen und

3. die virtuelle spiralige Drehung des bandförmig erscheinenden Kerns schon rein mathematisch ganz verschiedene Phänomene, die — das kann wohl ruhig gesagt werden — nichts Gemeinsames haben. Ganz abgesehen davon, daß eine passive Kerndrehung durch aktives Aufrollen der einzelnen Faser bei der Kontraktion, wie Forster vermute, gerade am Herzen mit der ungemein innigen Verflechtung und Verästelung seiner Faserlamellen ein Vorgang wäre, den man mechanisch geradezu für unmöglich halten muß.

An dem kleinen Objekt eines maximal kontrahierten Kaninchenherzens läßt sich eine genaue Analyse jedes einzelnen diastolischen Kernzuges und namentlich seiner Lokalisation nicht mit hinreichender Exaktheit ausführen. Denn eine sichere nicht anzufechtende Entscheidung über die Form der Kerne ist jeweils nur für schnittparallele Züge zu fällen und der kleine Radius der von den Fasern beschriebenen Spiralkurven bringt es mit sich, daß dies immer nur in ganz beschränkter Weise der Fall sein kann. Erschwert wird die Analyse dieser Beziehungen auch noch dadurch, daß ja nicht die ganze Masse des Papillarmuskelsystems dabei beteiligt ist, sondern immer nur relativ wenige Lamellen, und es muß von ganz besonderem Interesse sein an größeren Objekten festzustellen¹⁾, wie sich im einzelnen diese partielle Verteilung zur speziellen Anatomie des Papillarmuskels, zu jedem einzelnen von Albrecht beschriebenen und wohlcharakterisierten ihrer Elemente verhält. Es ist ja à priori nicht unwahrscheinlich, daß differente morphologische Tendenzen nur der Ausdruck funktioneller Verschiedenheit sind. Läßt man die Hypothese einer isometrischen Zuckung gewisser Herzabschnitte gelten — und eine andere Erklärung der an bestimmten Stellen konstanten diastolischen Kernformen ist kaum zu geben — so ist damit der aussichtsvolle Weg vorgezeichnet, auf dem die nächsten Aufgaben der Herzdynamik liegen.

Während der Drucklegung ist in diesem Archiv (Bd. 86 Heft 4/5) eine Mitteilung von Dr. Forster zu dem gleichen Thema erschienen. Da sie sachlich nichts neues bringt, sondern im wesentlichen Einwände zu entkräften sucht, die in jüngster Zeit Schlater gegen die Forster'sche Deutung der Herzkernbilder geäußert hat, so sehe ich keinen Anlaß, meinen skeptischen Standpunkt Forster gegenüber zu ändern, freue mich vielmehr, daß er, unabhängig von mir und auf anderer Basis, von Schlater geteilt wird. Ich habe meine Präparate mit einem vorzüglichen Zeißschen Ölimmersion-Apochromaten wiederholt durchgesehen und mich niemals von einer wirklichen spiraligen Aufrollung, weder der Zelle noch des Kerns, überzeugen können.

1) Was mir aus äußeren Gründen leider nicht möglich gewesen ist.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Straßburg
(Dir. Prof. Dr. L. von Krehl).

Das Kernig'sche Symptom und seine Bedeutung für
die Diagnose der Meningitis.

Von

Dr. Paul Wennagel.

Bei der großen Mehrzahl von Meningitiden — sei es tuberkulöser, sei es epidemischer Natur — soll nach Kernig¹⁾ beim Aufsitzen der Kranken eine Beugekontraktur in den Kniegelenken auftreten, und, da dieses bei anderen Kranken ausbleibt, so könne man diesem Phänomen eine große pathognostische Dignität zusprechen.

Dies wurde jedoch nur zum Teil durch Nachprüfungen bestätigt, so daß die Frage noch offen steht, inwieweit dieses „Kernig'sche Symptom“ bei nicht meningitischen Affektionen vorkommt und ob es bei allen oder wenigstens bei den meisten Fällen von Meningitis zu beobachten ist.

Einen Beitrag zu dieser Diskussion sollen die folgenden Zeilen bringen: einer Anregung von Herrn Professor v. Krehl folgend, habe ich über 300 Patienten der verschiedensten Art und aller Altersstufen auf diesen Punkt hin untersucht.

Zum Aufsuchen des Kernig'schen Symptoms läßt man am besten den Kranken auf den Bettrand mit frei herabhängenden Beinen sitzen und versucht dann die Kniegelenke zu strecken. Nach Kernig soll nun in den meisten Meningitisfällen bei einem Winkel von 135° eine, in der Regel schmerzlose, Anspannung der das Knie beugenden Muskelgruppen entstehen, die unüberwindlich ist, oder die — falls stärkere Gewalt angewandt wird — zu einem Zurückfallen des Oberkörpers nach hinten führt. Ich fand, daß diese Kontraktur öfters nur bei einem Grenzwinkel von 160° auftritt, und daß das Zurückfallen des Oberkörpers dabei nur angedeutet ist, so daß in diesen Fällen von „schwach ausgeprägtem“ Kernig'schen Symptom zu reden ist.

Durch gewisse Kunstgriffe gelingt es nun, dieses schwache Symptom zu verstärken, nämlich durch Fixation der Lendenwirbellordose, z. B. dadurch, daß der zu Untersuchende einen Stab mit den Armen quer an den Rücken anpreßt („um die Brust durchzudrücken“); oder dadurch,

1) Berlin. klin. Woch. 1884.

daß er sich möglichst am Seitenrande eines Stuhles setzt und das eine Bein maximal nach hinten streckt, während am anderen das Symptom aufgesucht wird; in diesen Fällen ist sogar bei Gesunden das „Kernig'sche Symptom“ zu finden.

Ich fand nun ein einwandfreies Kernig'sches Symptom bei 52 Patienten, davon waren nur 6 an Meningitis erkrankt, während 3 andere Meningitiker kein Kernig'sches Symptom zeigten, also fehlt es, nach meiner Untersuchung, in 33 % der Fälle, was ungefähr mit dem Resultat früherer Nachprüfungen stimmt, wonach es nur in ca. 15 % der Fälle vermißt wird. Die 46 anderen Patienten waren wahllos, je nach Maßgabe von äußeren Verhältnissen untersucht worden. Es kann daher keiner Krankheit eine bevorzugte Stellung eingeräumt werden. Auffallend ist, daß das Kernig'sche Symptom häufiger bei Männern als bei Frauen, und häufiger bei Erwachsenen überhaupt als bei Kindern beobachtet wird.

Es hängt dies meines Erachtens mit der Dehnbarkeit der Gewebe zusammen, die bei Frauen größer als bei Männern und bei Kindern größer ist als bei Erwachsenen.

Es könnte demnach auch das Zustandekommen des Kernig'schen Symptomes bei den Meningitikern durch die Starre der Wirbelsäule erklärt werden; dagegen ist allerdings einzuwenden, daß das Kernig'sche Symptom nicht um so ausgeprägter ist, je intensiver die Rückenstarre ist.

Weiterhin wurde angenommen (Piéry¹⁾), daß das Kernig'sche Symptom ein durch den Schmerz ausgelöster Reflex sei; dies ist sicherlich nicht in allen Fällen richtig, denn ich selbst konnte typisches Kernig'sches Symptom ganz ohne Schmerzäußerung beobachten.

Daß reflektorische Vorgänge beteiligt sind, ist mir andererseits recht wahrscheinlich, denn es gelang mir gelegentlich, durch die zur Untersuchung nötigen Bewegungen einen Cremasterreflex auszulösen, ohne daß die Innenseite des Oberschenkels berührt wurde; ferner beobachtete ich auch eine Mitbewegung des nicht untersuchten Beines, die ganz reflektorischer Art war.

Die von verschiedener Seite (besonders von Piéry²⁾) ausgesprochene Ansicht, daß das Kernig'sche Symptom identisch sei mit dem Lasègne'schen Ischiasphänomen, halte ich nicht für richtig, denn das Kernig'sche Symptom kann zwar durch dieselbe Bewegung wie das Ischiasphänomen, nämlich durch Bewegung des Oberschenkels gegen den Rumpf bei gestrecktem Knie ausgeführt werden, bei Ischias entsteht aber dann ein Schmerz, während beim „Kernig'schen Symptom“ die Bewegung in der Regel schmerzlos ist.³⁾

1) Piéry, Lyon médical.

2) l. c.

3) Ausführliche Literaturangaben siehe meine I.-D. Straßburg 1905. Das Kernig'sche Symptom und seine Bedeutung für die Diagnose der Meningitis.

XII.

Besprechungen.

1.

A. Bier, *Hyperämie als Heilmittel*. 2. Aufl. Leipzig 1905.

Das bekannte Buch von Bier hat, wie ich glaube, einen sehr nachhaltigen Einfluß auf die ärztlichen Anschauungen unserer Zeit gehabt. In weiteren Kreisen beginnt jetzt wieder sich die Überzeugung zu verbreiten, daß eine rein mechanistische Betrachtungsweise für den gegenwärtigen Zustand unserer Kenntnisse weder die einzig mögliche, noch die einzig richtige Form der Anschauung ist. Sowohl für die Fragen der Physiologie als für die der Pathologie! Wenn mich nicht alles täuscht, wird die Zukunft die richtige Mitte finden müssen zwischen den unbegründeten Spekulationen der alten und den zu einseitig abgeschlossenen Betrachtungsformen der neuen Zeit. Für ein Gebiet hat uns Bier hier den Weg gezeigt. Das ist sein Verdienst.

Die praktischen Ergebnisse haben sich sofort gezeigt. In einer großen Reihe von Krankheitszuständen hat sich die Hyperämie als Heilmittel bewährt und zwar nicht nur bei chirurgischen, sondern auch vielerlei in das Gebiet der inneren Medizin gehörigen Anomalien. Der Kreis hat sich Schritt für Schritt erweitert. In der vorliegenden zweiten Auflage des Werks ist sowohl die Technik, als auch die große Reihe der in Betracht kommenden Indikationen für eine Behandlung mit Hyperämie ausführlich erörtert.

Wie Bier mit vollstem Nachdruck und vollstem Recht hervorhebt, sollen seine Methoden dem Arzte zur Verfügung stehen. Allerdings wollen sie genau gelernt sein. Kennt man aber ihr Wesen und ihre Technik, so sind sie mit den einfachsten Mitteln ausführbar und es ist das gewiß auch ein Grund dafür, daß die Bier'schen Methoden so schnell Verbreitung in ärztlichen Kreisen fanden.

Krehl.

2.

N. Zuntz, A. Loewy, F. Müller, W. Caspari, *Höhenklima und Bergwanderungen in ihrer Wirkung auf den Menschen*. Deutsches Verlagshaus Bong u. Co. 1906. Eduard Pflüger gewidmet.

Die ausgezeichneten und in großartigem Maßstabe durchgeführten Arbeiten von N. Zuntz, Loewy und ihren Schülern über die Atmung sind in dem vorliegenden Werke zusammengefaßt und für das gebildete

Publikum dargestellt. Bei dem großen allgemeinen Interesse, das gegenwärtig dem Aufenthalt im Hochgebirge zugewendet wird, ist das doppelt zu begrüßen.

Das Werk bringt zunächst die Anschauungen der Alten über den Aufenthalt im Hochgebirge, um dann auf den Begriff und die Charakterisierung des Höhenklimas einzugehen. Dann folgt eine orientierende Übersicht über die Methoden der Untersuchung des gesamten Stoffwechsels und eine Schilderung der verschiedenen Expeditionen in das Hochgebirge.

Dann wird der Einfluß des Hochgebirges auf die einzelnen Organe und ihre Funktionen geschildert. Die Neubildung der roten Blutscheiben im Knochenmark, die Einwirkung des Höhenklimas auf die Verdauung wird dargelegt.

Wegen der Muskelbewegungen, die mit den Wanderungen in das Hochgebirge notwendig verbunden sind, ist es von größter Bedeutung, den Einfluß der Muskelarbeit auf die einzelnen Phasen des Stoffwechsels und vor allem auf die Atmung, sorgfältigst zu studieren. Im Zuntz'schen Laboratorium war das für die Ebene bereits geschehen. Es wird nun hier das eigenartige Verhalten des Organismus im Hochgebirge geschildert. Auf die Mechanik der Atmung ist der größte Wert zu legen. Aber auch das Verhalten des Kreislaufs, der Hauttätigkeit, der Körperwärme sowie des Nervensystems wird ausführlich besprochen. Besonders sorgfältige Darlegungen sind dem Verhalten des Sauerstoffs und der damit in Zusammenhang stehenden Entstehung der Bergkrankheit gewidmet. Die historische Entwicklung der Anschauungen über diesen merkwürdigen Zustand, die modernen Theorien, die Verhütung und Heilung werden dargelegt. Zum Schluß kommen ausführliche Anweisungen über die Ausrüstung und Ernährung der Menschen, die mit Erfolg das Hochgebirge bezwingen wollen, sowie eine Darlegung über die Heilwirkungen und Gefahren des Hochgebirges.

Die Darstellung ist frisch und anregend. Mir erscheint das schwierige Problem: für den Unterrichteten nicht banal und für den Uneingeweihten nicht unverständlich zu sein, musterhaft gelöst. Ich bin fest überzeugt, daß das schöne Werk sehr viel dazu beitragen wird, Verständnis für das Hochgebirge und allgemeines Interesse für die wissenschaftliche Erforschung scheinbar rein praktischer Dinge zu wecken.

Die Ausstattung des Werkes ist vorzüglich. Die Abbildungen bringen hervorragende Forscher und Touristen, Instrumente, sowie sehr schöne landschaftliche Bilder. Sie drängen sich nicht auf, sondern sie tragen tatsächlich zum Verständnis bei und erfreuen das Herz.

Krehl.

XIII.

Zu meinen Blutuntersuchungen (Nachprüfungen; einige weitere Beiträge).

Von

Privatdozent **Dr. J. Arneth,**

1. Assistent der med. Univers.-Klinik am Juliusspitale zu Würzburg.

Unter dem Titel „Die Veränderungen des neutrophilen Blutbildes bei Infektionskrankheiten“ befaßt sich eine Arbeit von Flesch und Schoßberger¹⁾ mit der Nachprüfung der Resultate, die ich mit einer von mir angegebenen Blutuntersuchungsmethode gewonnen und zu Anfang 1904 in einer monographischen Arbeit²⁾ niedergelegt habe.³⁾

Die auf 163 Einzeluntersuchungen beruhenden ausführlichen Untersuchungen der beiden Autoren veranlassen mich, wiederum zu diesem Kapitel das Wort zu ergreifen. Es geschieht dies einerseits, um manchen ihrer Ausführungen gegenüber Stellung zu nehmen, und andererseits, um behufs Vermeidung von Mißverständnissen von neuem den von mir in der ganzen Frage eingenommenen Standpunkt zu beleuchten. Zugleich seien einige weitere Beiträge gemacht.

Wenn auch im Folgenden meine Ausführungen manchmal von den Anschauungen der Verfasser abweichen werden, so muß doch gleich von vornherein mit allem Nachdruck betont werden, daß, was die Hauptsachen anlangt, ihre Nachprüfungen eine ziemlich weitgehende Übereinstimmung mit meinen Befunden ergeben haben.

Auf gewisse Differenzen bei Nachprüfungen war ich schon von Anfang an in Anbetracht der immerhin etwas diffizilen

1) Aus dem Stephani-Kinderspital zu Ofen-Pest. Jahrb. für Kinderheilk. N. F. LXII. H. 3.

2) Die neutrophilen weißen Blutkörperchen bei Infektionskrankheiten. Jena. Gustav Fischer 1904.

3) Siehe die Anm. bei der Korr. am Schlusse der Arbeit (S. 253), weitere, unterdessen erschienene, Nachprüfungen betreffend.

Deutsches Archiv f. klin. Medizin. 87. Bd.

Methodik, die eine vorausgehende gründliche Einübung zur Notwendigkeit macht, gefaßt.

Vielleicht sind solche bei den Untersuchungen der Verf. schon dadurch etwas begünstigt worden, daß sich eben zwei Autoren an der Nachprüfung beteiligten und vielleicht auch dadurch, daß die Verf. entsprechend ihrem Krankenmateriale vorwiegend Kinder untersuchten, während ich selbst fast nur mit Erwachsenen operiert habe. Kinder unter 10 Jahren haben aber meist an und für sich schon eine etwas höhere Leukocytenzahl und zeichnen sich wohl auch in bezug auf ihr Blutleben durch eine größere Empfindlichkeit aller Art von Einflüssen gegenüber aus.

Weiter unten wird auf die Ausführungen der Autoren, soweit sie von den meinigen abweichend sind, im einzelnen einzugehen sein. Bevor dies geschieht, dürfte es vielleicht zweckmäßig erscheinen, zunächst eine Zusammenstellung derjenigen ihrer Untersuchungsergebnisse und Schlußfolgerungen zu machen, die mit meinen eigenen übereinstimmen. Es sollen dabei nur die eigenen Worte der Verfasser zur Verwendung kommen:

... „Es liegt uns nichts ferner, als die Bedeutung der Kenntnis der Blutbildveränderungen in Abrede zu stellen. Ein unbekanntes, völlig neues Gebiet offenbart sich in den Forschungen Arneth's, indem er uns zeigt, daß die neutrophilen weißen Blutkörperchen bei Infektionskrankheiten nicht nur quantitative, sondern auch qualitative Veränderungen erfahren (p. 286).

Im neutrophilen Blutbilde ist unter physiologischen Verhältnissen eine gesetzmäßige Ordnung zu erkennen (p. 291). Die Zahlenverhältnisse der 1-, 2-, 3-, 4-, 5- und mehrkernigen neutrophilen Leukocyten (neutrophiles Blutbild nach Arneth) sind unabhängig von Alter, Geschlecht und Ernährungszustand, die allerdings vorhandenen Schwankungen überschreiten nicht jene individuellen Unterschiede, die sich in sämtlichen Gesetzen der Anatomie und Physiologie offenbaren (p. 277). Innerhalb der Grenzen dieser individuellen Schwankungen wird das neutrophile Blutbild durch Infektionskrankheiten auf verschiedene Weise beeinflußt. Die gewöhnlichste Art dieser Veränderung äußert sich nebst Verminderung bzw. Verschwinden der mehrkernigen Zellen in Vermehrung der einkernigen. Die geschilderte Veränderung kann in allen denkbaren Graden vorhanden sein . . . ; es steht weiterhin unleugbar fest, daß im Stadium gewisser Krankheitsprozesse, wo wir auf Grund aller Erscheinungen berechtigt sind, anzunehmen, daß der Krankheitserreger in vollem Maße auf den Organismus wirkt die physio-

logische Ordnung des neutrophilen Blutbildes nicht gestört ist. Art und Grad der Veränderung sind durch das Wesen des Prozesses bedingt. Bei Infektionskrankheiten fanden wir, daß einer bestimmten Form fast gleiche neutrophile Blutbilder entsprechen. Ein bestimmtes neutrophiles Blutbild läßt jedoch nicht auf eine spezielle Erkrankung schließen.

Wir sahen, daß ... (es folgen die Resultate im einzelnen bei den verschiedenen untersuchten Infektionskrankheiten); unsere Untersuchungsergebnisse stimmen also in den Hauptzügen mit denen Arneth's überein (p. 278—279).

Im gegebenen Falle würden wir die Untersuchung des neutrophilen Blutbildes zur Differentialdiagnose nur ungern vermissen. Hervorzuheben ist jener Befund, der sich im Inkubationsstadium der Masern ergab (p. 292).

Es kommt wiederholt vor, daß die Entscheidung im gegebenen Falle schwer ist, ob eine gewisse Leukocytenzahl normale oder pathologische Verhältnisse andeutet. Ergibt in solchen Fällen die Untersuchung des neutrophilen Blutbildes eine der geschilderten Veränderungen, dann gehört der Fall ins pathologische Gebiet (p. 284).

Das neutrophile Blutbild ist ein Symptom der Reaktion des Organismus gegenüber Infektion und Intoxikation (p. 292). Die aus der Untersuchung des neutrophilen Blutbildes stammenden Befunde sind in keine der bestehenden Theorien der Entstehungsweise der Leukocytosen einzureichen (p. 292). (Die Autoren vermeiden es absichtlich, ihrerseits eine Erklärung zu geben.)

Die Meinungen stimmen darüber allgemein überein, daß die mehrkernigen Leukocyten am Höhepunkte der Entwicklung stehen. Speziell die Rolle dieser Zellen konnte vor Arneth nicht erwähnt werden und stehen deshalb frühere Befunde in dieser Beziehung nicht zur Verfügung (S. 289). Es ist wohl wahr, daß wir das Bild der in den Zentralorganen befindlichen neutrophilen weißen Blutkörperchen nicht kennen, es ist aber mehr als wahrwahrscheinlich, daß ... gewaltige qualitative Unterschiede erfolgen und daß dies außerdem noch fast für jede Krankheit ganz charakteristisch geschehe. Eine am Blutbilde einer höhergradigen Anisohypercytose vorgenommene einfache Berechnung wird uns überzeugen, daß ein solches Blutbild nur auf eine Weise entstehen kann, durch absolute Vermehrung der weißen Zellen. Gleichzeitig ist aber ersichtlich, und das wurde von Arneth hervorgehoben, daß eine Vermehrung die verschiedenkernigen Leukocyten nicht gleichmäßig betrifft, daß

14*

vielmehr nur die wenigkernigen daran beteiligt sind, während gleichzeitig — und dafür spricht wieder die einfache Berechnung — ein Zerfall bzw. ein Verschwinden der Mehrkernigen stattfinden muß. Wenn wir aber feststellen mußten (p. 287 und 288), daß diese Befunde der Ansicht von Rieder und Schulz widersprechen, so versteht es sich von selbst, daß gerade die qualitativen Veränderungen auch mit der Theorie von Goldscheider und Jacob nicht in Einklang zu bringen sind.

Aus unseren Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß in jedem Falle, wo das Verhältnis der wenig- und mehrkernigen Neutrophilen im Sinne einer Verschiebung des Blutbildes nach links verändert erscheint, gleichzeitig mit Vermehrung der Einkernigen (bei der Hyperleukocytose, bei normaler Leukocytenzahl, bei geringer Leukopenie) oder auch ohne dieselbe (höhergradige Leukopenie) ein Zerfall der mehrkernigen stattgefunden haben muß. Löwit's Leukolyse kann daher wenigstens für die mehrkernigen Zellen nicht geleugnet werden. Zur Erklärung der Entstehungsart der Leukocytosen dient allgemein die Chemotaxis. Unsere Befunde sowohl wie die Arneth's scheinen dafür zu sprechen, daß der Begriff der Chemotaxis, wie er derzeit besteht, nicht aufrecht erhalten werden kann. Wir pflichten Arneth bei, daß einfache chemotaktische Erklärung die Ursache jener bedeutenden qualitativen Veränderungen nicht zu beleuchten vermag“ (p. 288—89).

Aus dieser Zusammenstellung seien vor allem fünf Kardinalpunkte herausgegriffen, die sozusagen mit zu den Grundfesten des von mir aufgefundenen Systems gehören und von einschneidender Bedeutung für die bisher auf dem vorliegenden Gebiete geltenden Anschauungen sein dürften:

1. Der Begriff der Chemotaxis kann nicht mehr in dem Sinne wie bisher aufrecht erhalten werden.
2. Die Zellen, die aus dem unter physiologischen Verhältnissen eine gesetzmäßige Ordnung aufweisenden neutrophilen Blutbilde unter pathologischen Verhältnissen verschwinden, müssen notwendig durch Zerfall zugrunde gehen.
3. Gewissen Infektionskrankheiten entsprechen mehr oder weniger gleiche Blutbilder.
4. Die Leukocytenzahl allein vermag über das Blutbild und die im Blutzellenleben vor sich gehenden Umwälzungen keine richtige Auskunft zu geben.
5. Die mehrkernigen Zellen stehen auf dem Höhepunkte ihrer Entwicklung.

Nach diesem mit mir übereinstimmenden Votum der Verfasser ist es eigentlich selbstverständlich, daß eine Reihe anderer Gesichtspunkte, in denen die Autoren nicht meiner Anschauung sind und von denen später ausführlich die Rede sein wird, mehr oder weniger untergeordneter Natur sein müssen. Ich bin aber der Überzeugung, die sich auf meine ausgedehnten Untersuchungen stützt, daß sich bei weiterer genauer Nachprüfung meiner Angaben auch in vielen derjenigen Punkte, über die eine Einigung noch aussteht, ein weitgehendes Einverständnis wird erzielen lassen.

Alle Resultate sind ja durch die Methode auf ganz objektivem Wege und für jeden Untersucher erreichbar; für Hypothesen und Spekulation steht demnach, solange es sich wenigstens nur um ihre Feststellung handelt, kein Weg offen; Mikroskop und Auge sind dabei die einzigen Wegweiser.

Es wäre aber töricht, wenn ich auf der anderen Seite erklären würde, alle von mir in meiner ersten Arbeit ausgesprochenen und dort ausdrücklich als vorläufig bezeichneten Hypothesen ausnahmslos aufrecht erhalten zu wollen oder zu müssen: das liegt mir völlig fern. Meine mit der Zahl der Untersuchungen natürlich ebenfalls zunehmende Erfahrung aus den letzten 2 Jahren hat mich schon ganz von selbst belehrt, daß nach der einen oder anderen Richtung die von mir zuerst ausgesprochenen Anschauungen wohl modifizierbar sind; ich hatte in den seit meiner ersten Arbeit gemachten Publikationen auch bereits Gelegenheit, dieser Notwendigkeit Rechnung zu tragen. Ein Teil meiner ersten Angaben ist also schon von mir selbst durch neue verbessert oder ersetzt; von einem Abschluß des ganzen Kapitels kann aber bei seiner großen Ausdehnung auch jetzt noch gar keine Rede sein.

Abgesehen von Flesch und Schoßberger hat auch Hiller¹⁾ unter der Leitung von Grawitz in wesentlichen Punkten meine Angaben bestätigen müssen, wenn er auch bezüglich der Erklärung mit Grawitz auf anderen Grundanschauungen steht. Seine verschiedenen Grundanschauungen führen den Autor dazu, die abweichenden von mir beschriebenen und verfolgten Eigentümlichkeiten der 1-, 2-, 3-, 4-, 5- und mehrkernigen neutrophilen Leukocyten als Ausdruck regelloser Bewegungserscheinungen des Kerns auffassen. Pappenheim und ich selbst haben diese Anschauung bereits zurückgewiesen.²⁾ Sternberg³⁾ äußert sich zu

1) Folia haematologica 1905 Nr. 2.

2) Folia haematologica Nr. 2, bzw. Nr. 3, 1905.

3) Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse 1905, Wiesbaden S. 380.

dieser Anschauung, die die Kernform der neutrophilen Leukocyten und damit zugleich das Vorhandensein eines oder mehrerer Kerne nicht als etwas Fixes, Feststehendes, sondern als ein variables Moment betrachtet, wie folgt: „Freilich übersehen die Anhänger dieser Anschauung die tiefgreifenden histologischen Unterschiede in dem feineren Aufbau der Kerne und diese Auffassung ist daher unhaltbar.“ Wie wir übrigens oben sahen (S. 211), stehen auch Fl. und Sch. auf meiner Seite.

Meine Befunde sind unterdessen aber auch von anderer Seite in ausgezeichneter Weise bestätigt worden.

So berichtet Bumm¹⁾ gelegentlich der Heilung eines Falles von akuter Pyämie im Wochenbett (nach Abortus) im Anschlusse an die von ihm ausgeführte Unterbindung der Venae spermaticae und hypogastricae: „Von besonderem Interesse waren in diesem Falle auch die Untersuchungen des Blutes, welchen von Herrn Stabsarzt Kownatzki²⁾ regelmäßig vorgenommen wurden und ganz in Übereinstimmung mit der von Arneth an der v. Leube'schen Klinik gefundenen Gesetzen wesentlich verschiedene Blutbilder vor und nach der Operation ergaben. Während vorher, d. h. solange als die Blutmasse mit infektiösen Stoffen überschwemmt und geschädigt wurde, die Zahl der mehrkernigen neutrophilen und eosinophilen Zellen stetig abnahm, zeigte sich nach Ligatur und der dadurch bedingten Absperrung der Infektionsstoffe eine rasche Änderung zum Gegenteil; die Zahl der mehrkernigen neutrophilen Zellen wuchs und erreichte bald wieder ebenso wie die der eosinophilen Zellen die Norm.“

Auch der Wiener Hämatologe Türk hat sich bereits mit der Nachprüfung meiner Untersuchungen beschäftigt. Nach einem im Zentralbl. f. inn. Med.³⁾ enthaltenen Referat hat er in der Wiener Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. über 4 Fälle berichtet, in denen er meine Beobachtung bestätigt befand, daß bei Bakteriämie in reichlichen Mengen neutrophile weiße Blutkörperchen mit plump gelappten Kernen auftreten.

In dem ersten Falle traten einige Tage, nachdem ein Gallensteinanfall überstanden worden war, Schüttelfrost, förmlicher Kollaps und Schmerzen in der Gallenblasengegend auf. Die Untersuchung des Blutes ergab geringfügige Leukocytose (darunter aber 23 %

1) Berlin. klin. Wochenschr. 1905 S. 829.

2) S. Anm. am Ende der Arbeit S. 253.

3) 1905 S. 440/1.

der oben beschriebenen Leukocyten), 4 Tage später Exitus. Bei der Sektion fand sich Durchbruch des Eiters aus der Gallenblase in die Leber. In zwei Fällen von Appendicitis bestand bei dem einen ein abgesacktes Exsudat, 28 000 weiße Blutkörperchen, darunter nur 7% neutrophile mit gelapptem plumpen Kerne, in einem anderen Falle aber eiterige Perforationsperitonitis mit sehr reichlichen Neutrophilen. Den gleichen Befund erhob Türk bei moribunden Septischen. Er stimmt Arneht vollkommen bei, daß das gehäufte Auftreten von weißen Blutkörperchen mit großen, plumpen, gelappten, chromatinarmen Kernen auf eine schwere Allgemeininfektion hinweist.

Ferner hat Kerschensteiner in einem Falle von Leukämie meine Methode benutzt¹⁾; er war in der Lage, in seinem Falle ähnlich wie ich in dem meinigen²⁾ genaueren Aufschluß über die hochgradige Zersetzung des neutrophilen Blutes zu gewinnen.

Weitere direkte Nachprüfungen sind mir bis jetzt nicht bekannt geworden.⁴⁾

Eine italienische³⁾ Arbeit nimmt, so viel ich sehen kann, nur auf einige von mir über den kausalen Zusammenhang von Hypoleukocytose und Bakteriämie ausgesprochene Anschauungen Bezug. In dieser Hinsicht sei hier zum Ausdruck gebracht, daß natürlich keineswegs behauptet werden soll, daß etwa eine Hyperleukocytose mit einer Bakterienüberschwemmung des Blutes unvereinbar sei. Die vielen gegenteiligen Beobachtungen am Menschen und Tiere, in denen die bakteriologische Untersuchung des Blutes trotz bestehender Hyperleukocytose positiv ausfiel, würden eine solche Behauptung Lügen strafen. Nur wenn normale oder nicht viel höhere Leukocytenwerte vor der Einfuhr der Bakterien ins Blut bestehen, wird es zu Hypoleukocytosewerten kommen, bei bestehender Hyperleukocytose dagegen nur zu einer Verminderung der Zahl, die aber selbst dann immer noch hypercytotisch sein kann. Dabei ist vorauszusetzen, daß die tödliche Dosis nicht erreicht wird. Es gibt in der Literatur hierfür zahlreiche Beweise (aus Injektionsversuchen an Tieren), so daß an diesem Verhalten nicht gezweifelt werden kann.

Aber ebensowenig kann behauptet werden, daß derartige stär-

1) Münch. med. Wochenschr. 1905 Nr. 21 S. 991.

2) Zeitschr. f. klin. Med. 1904 54. Bd. 3. u. 4 H.; s. bes. die Tafel V.

3) G. Mari, Sulla itahtà dei globuli bianchi del sangue. Roma 1905.

4) S. Anm. am Schlusse der Arbeit!

kere Verschiebungen durch alle Bakterien ohne Ausnahme bei ihrer Einfuhr ins Blut ausgelöst werden müssen. Es kann dies event. sogar nur in ganz unbedeutendem Grade der Fall sein. Aus meinen eigenen Injektionsversuchen kann ich hier vor allem die Versuche mit Streptokokken- und Tuberkelbazilleninjektion (hier nur in der ersten Zeit nach der Einverleibung) anführen, wo es weder (wie gewöhnlich) zu einer länger dauernden Hypoleukocytose, noch zu einer besonders markanten und schweren Veränderung des Blutbildes kam.

Da bei meinen Injektionsversuchen am Tiere auch das Bouillonkulturfiltrat des mir zur Verfügung stehenden Streptokokkus keine bemerkenswerte Reaktion im Bluteben (bezüglich der Leukocytenzahl und des pseudoeosinophilen Blutbildes) auslöste, so dürfte es vielleicht des Interesses wert sein, in diesem Zusammenhange über einen hierhergehörigen Versuch zu berichten, den ich unterdessen am Menschen beobachten konnte.

Gelegentlich der Untersuchungen, die Polano¹⁾ an der hiesigen Frauenklinik über die Prophylaxe der Streptokokkeninfektion bei Geburt und Operation durch aktive Immunisierung mit abgetöteten menschenpathogenen Streptokokken machte, konnte ich in einem Falle eine Blutuntersuchung ausführen, deren Resultate in der folgenden Tabelle enthalten sind. Es handelte sich um eine haupt-

Datum	Zeit	Leuko- cyten- zahl pro cmm	1. Kl.			2. Kl.			3. Kl.			4. Kl.				5. Kl. et.							
			M	W	T	2 K	2 S	1 K	3 K	3 S	2 K	2 S	1 S	1 K	4 K	4 S	3 K	3 S	2 K	2 S	5 K	4 K	3 K
24. VIII.	9 ³⁰ Vm.	6000			5	22	8		17	11	20		2	3	4	5	1	1					
						Injektion von 1 ccm intramuskulär (Pectoralis)																	
24. "	11 ⁴⁵ M.	7200	1	8		24	5	1	20	14	13		1	3	4	5							
24. "	4 ⁰⁰ Nm.	8200		9		43	8		10	7	10		1	5	4	3							
25. "	8 ¹⁵ Vm.	12800		6		32	14		20	7	8	1	1		4	4							
						Operation um 8 ^{1/2} Uhr.																	

sächlich durch fortgesetzte schwere Myomblutungen sehr anämische Frau von 36 Jahren, die absichtlich eine etwas stärkere Dosis des Injektionsmaterials erhalten hatte, um etwaige Blutveränderungen möglichst ausgeprägt vorzufinden. Unter ausgesprochenem Frost stieg bei der Patientin in einigen Stunden die Temperatur über 39,0° i. ax. (39,6° am 24. August nachmittags 4 Uhr; 38,6° am 25. August morgens).

1) Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 1905, 56. Bd. 3. Heft.

Soweit aus einem Falle überhaupt ein Urteil abgegeben werden kann, ließe sich hierzu folgendes bemerken. Sehr auffallend ist, daß trotz stürmischer Allgemeinreaktion nur eine sehr mäßige Leukocytose auftrat, und daß entsprechend nur eine wenig bedeutende Inanspruchnahme der Neutrophilen (am ausgesprochensten in den beiden letzten Untersuchungen) sich einstellte.¹⁾ Das verwandte Streptokokkenprotein hatte demnach also offenbar weniger Affinität für die Neutrophilen, ähnlich wie wir dies beim Tetanustoxin nach unseren Beobachtungen bei zwei menschlichen Tetanusfällen annehmen mußten.

Wir haben ähnlich beim Kaninchen a. a. O. gesehen, daß die Pseudoeosinophilen desselben selbst durch die größten Dosen Tuberkulin (1 ccm) nicht schwer geschädigt werden. Dies Verhalten kann jedoch nicht mit den Verhältnissen beim Streptokokkenprotein in unseren Versuchen in Parallele gestellt werden, da die Tiere nicht krank durch das Tuberkulin wurden, d. h. infolge ihrer natürlichen Resistenz überhaupt nicht reagierten, während hier eine bedeutende Reaktion zu verzeichnen war.

Nach den Ergebnissen dieses Versuches sind mir aber auch einige Resultate meiner ersten Arbeit (l. c. p. 209) verständlicher geworden. Auf p. 116 habe ich dort über einen Fall berichtet, den ich 2 Stunden nach einem heftigen Schüttelfrost (41,7 in ax.) bei septischer Schenkelvenenthrombose (2 Tage post partum) in der hiesigen Frauenklinik untersuchen konnte. Ich war damals sehr überrascht, nur relativ schwächere Veränderungen im neutrophilen Blutbilde zu finden. Nunmehr ließe sich wohl eher eine Erklärung dafür geben. — Auch die beim Gelenkrheumatismus (S. 86—88), dessen Natur als Streptokokkenkrankheit vielfach behauptet wird, nicht sehr bedeutenden Verschiebungen des Blutbildes erscheinen in diesem Lichte verständlicher.

Seit Publikation meiner ersten Arbeit konnte ich in einer Reihe von weiteren Beiträgen für die Richtigkeit meiner Anschauungen nach verschiedenen Richtungen eintreten, sowohl auf physiologischem wie auf pathologischem Gebiete. In letzterer Hinsicht ist besonders auf meine monographische Studie über Lungentuberkulose und Tuberkulinkur²⁾ und auf die Arbeiten über Röntgen-

1) Das gerade entgegengesetzte Verhalten wurde von mir bei Tuberkulininjektionen mit starker Reaktion beobachtet.

2) J. Arneth, Die Lungenschwindsucht auf Grundlage klinischer und experimentell-hämatologischer Untersuchungen etc. J. A. Ambrosius Barth. Leipzig 1905 und Zeitschr. für Tuberk. u. Heilstätt.-W. 1905 VII. Bd. 4. u. 5. H.

behandlung der Leukämie¹⁾ zu verweisen; vor allem aber muß ich mich auf die experimentelle Prüfung meiner Ergebnisse am Tier beziehen, die meiner Ansicht nach die wichtigsten Beweisstücke enthält (in Zeitschr. f. klin. Med. 57. Bd. 3. u. 4. Heft).

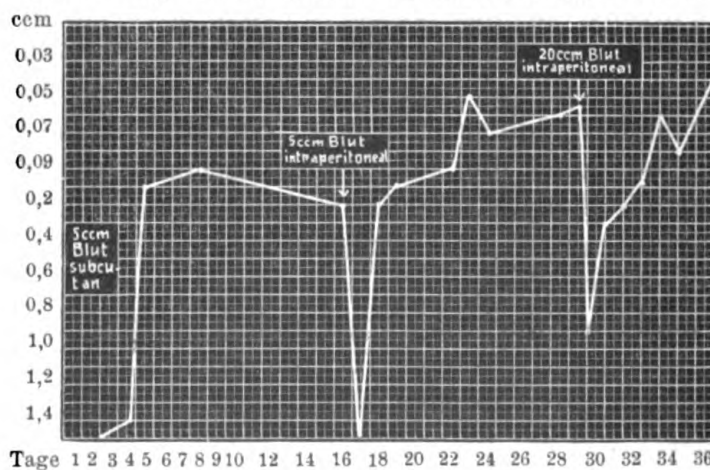
Gerade in bezug auf die dort veröffentlichten, meiner Anschauung nach den Ausschlag gebenden Versuche am Tiere seien hier einige nach den dortigen Angaben neu konstruierte und in bezug auf die absoluten Teilzahlen der Pseudoeosinophilen und Lymphocyten vervollständigte Kurven eingefügt, deren Bedeutung sofort in die Augen springen wird.

Es handelt sich darum, graphisch den Vorgang der Antikörperbildung im Organismus des Tieres mit den Veränderungen der Leukocytengesamt- und Teilzahlen und auch mit denjenigen innerhalb der Familie der pseudoeosinophilen Leukocyten in Parallele zu setzen.

Da mir über den ersteren Vorgang keine eigenen Untersuchungen zur Verfügung stehen, so sei als Prototyp dafür eine Kurve der Hämolysinbildung aus dem Werke von P. Th. Müller entlehnt und zu Vergleichszwecken hier eingefügt.

Kurve 1.

Hämolysinkurve nach Bulloch, gekürzt.
Behandlung von Kaninchen mit defibriniertem Ochsenblut.



Nachdem Brieger und Ehrlich bereits eine Antitoxinkurve konstruiert hatten, haben (zit. nach P. Th. Müller) spätere Forschungen ergeben, daß auch die Immunisierung gegen andere

1) Münch. med. Wochenschr. 1905 Nr. 32, 33, 34 u. 1906 Nr. 22 und Berlin. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 38.

Antigene im Prinzip denselben Typus aufweist, wenn auch kleine Verschiedenheiten des Verlaufes nicht geleugnet werden können. Nach v. Dungern (zit. nach Müller) kann man an derartigen Kurven vier verschiedene Phasen unterscheiden:

1. eine Latenzperiode, welche bei den verschiedenen Antigenen innerhalb gewisser nicht sehr weiter Grenzen schwankt, und für die hämolytischen und agglutinierenden Antikörper etwa 3 Tage, für das Antiricin 6 Tage, für manche Präcipitine $4\frac{1}{2}$ —6 Tage beträgt. Darauf folgt:

2. ein kritischer Anstieg des Gehaltes an Antikörpern, welcher in wenigen Tagen sein Maximum erreicht. Hieran schließt sich

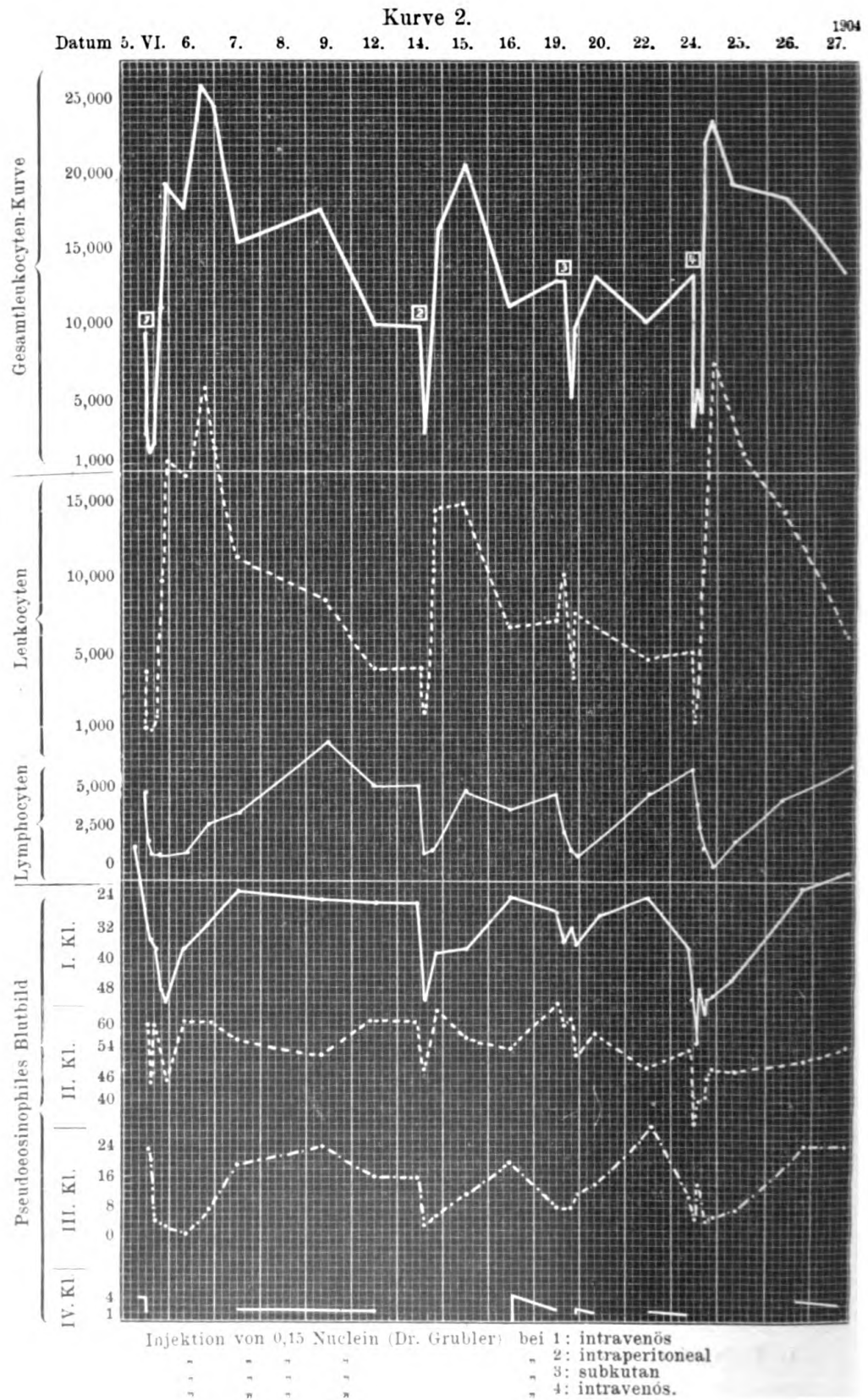
3. eine Periode des Antikörpergleichgewichts von verschieden langer Dauer, welche endlich

4. in die Phase des Abfalles übergeht. Dieser letztere folgt nicht selten stufenförmig, derart, daß ein bestimmter niederer Serumtiter eine Zeitlang hindurch festgehalten wird, bis wieder ein erneuter Abfall eintritt und schließlich die Antikörper vollkommen aus dem Serum verschwinden.

Wird einem immunisierten, bereits Antikörper in seinem Blute enthaltenden Tiere eine neuerliche Injektion der betreffenden Antigene beigebracht, so tritt unmittelbar nach der Einspritzung ein sehr erheblicher und rapider Absturz des Serumtiters ein; bald jedoch steigt der Gehalt des Serums an Antikörpern wieder an, überschreitet das früher erreichte Niveau und erhebt sich zu einer gewissen maximalen Höhe, worauf sich ein Zustand des Antikörpergleichgewichts bei einem höheren Titer wie vor der Injektion herstellt. Bei vorbehandelten Tieren, aus deren Blutserum die Antikörper wieder vollständig verschwunden waren, traten dieselben nunmehr ganz erheblich rascher wie vorher auf; es hatte also die Latenzperiode eine nicht unbeträchtliche Abkürzung erfahren.

In den folgenden Tabellen sind, wie erwähnt, eine ausgewählte Anzahl meiner Untersuchungen am Kaninchen zu Kurven verarbeitet worden und es ist daher leicht ein Vergleich mit der Kurve 1 möglich. Die Kurven wurden, wie ebenfalls bereits erwähnt, sämtlich durch Detailkurven der Leukocyten und Lymphocyten vervollständigt. Die Tageseinteilung ist in sämtlichen Tabellen von 4 zu 4 Stunden zu verstehen, einige enthalten behufs Abkürzung teilweise eine solche von 8 zu 8 Stunden. In allen Tabellen sind die V. Klassen weggelassen worden.

1) Vorlesungen über Infektion und Immunität. Jena 1904. S. 141.



Wie aus den Angaben dieser Kurve zu entnehmen ist, handelt es sich um die graphische Darstellung der innerhalb der weißen Blutkörperchen eines Kaninchen im Laufe einer zunächst intravenösen, dann intraperitonealen, dann subkutanen und zuletzt wieder intravenösen Injektion von 0,15 Nuklein sich abspielenden Umwälzungen.

Bei der Betrachtung der in der ersten Abteilung enthaltenen Kurve der Gesamtleukocyten ergeben sich mit Bezug auf die Kurve in Tabelle 1 folgende auffallende Verhältnisse.

Am meisten in die Augen springend sind die tiefen Einschnitte, die jedesmal sofort im Anschlusse an jede der Injektionen, sei sie nun subkutan, intraperitoneal oder intravenös, eintraten. Sie bedeuten einen jedesmaligen rapiden Abfall der Gesamtleukocytenzahl, (sind also synchron mit dem ebenso jähen Sturz der Hämolysin-(Antigen)-Kurven).

Als einfachste Vorstellung für das Verständnis würde diesem Verhalten wohl die entsprechen, daß mit der Einfuhr des Injektionsmaterials entsprechende Mengen von Antigenen zur Neutralisation oder Entgiftung benötigt werden, die aber nur durch ein entsprechendes Zugrundegehen der sie produzierenden weißen Blutzellen beschafft werden können. Der Grad der Reaktion wird wohl abgesehen von der Eigenart der benutzten Tierspezies wesentlich durch die Art und Giftigkeit sowie die Menge des Injektionsstoffes bedingt sein. Die unten folgenden Kurven bringen in dieser Beziehung verschiedene Variationen.

Nach dem tiefen Abfall beider Kurven folgt nun immer ein ebenso rapider, in beiden Fällen den Ausgangspunkt überschreitender Anstieg. Die Einzelheiten des Anstieges bieten bemerkenswerte Differenzen. Vor allem erfolgt derselbe, wie auch aus dem Vergleich der unten folgenden Kurve hervorgeht, durchaus nicht immer zur gleichen Zeit. Er kann noch im Laufe desselben Tages sich einstellen, aber auch erst an den nächstfolgenden Tagen. Wenn er gar nicht eintritt, die Kurve vielmehr immer weiter abfällt, so kommt es zum Exitus, der auch in einem Falle erfolgte, in dem es nach einem kurzen unbedeutenderen Anstieg wieder zum Abfall der pseudo-eosinophilen Hauptklasse unter Emporschnellen der Lymphocyten (und Rückgang der Normoblastenkurve) gekommen war.

Im allgemeinen erfolgt für ein und denselben Injektionsstoff der Wiederanstieg der Gesamtleukocytenkurve am schnellsten, aber auch am intensivsten nach intravenöser, weniger schnell und stark

nach intraperitonealer, und am langsamsten und wenigsten ausgesprochen nach subkutaner Injektion.¹⁾

Wie verschieden sich aber auch die Verhältnisse im einzelnen nach diesen Richtungen bei den verschiedenen Injektionsstoffen gestalten mögen, immer ist aus den Kurven eine mehrtägige, im allgemeinen immer nach den gleichen Gesichtspunkten und gesetzmäßig sich abspielende Verschiebung zu erkennen, die wohl deswegen mit Recht zu der ebenfalls mehrere Tage währenden Dauer bis zum Auftreten der Antigene im Blut ihrem Wesen nach in Beziehung gebracht werden darf.

Jeder einzelne Fall wird dabei unter Abwägung der verschiedenen, ihm zugehörigen Gesichtspunkte seine eigene Beurteilung im speziellen erfahren müssen.

Wenn wir vollends bei gewissen Substanzen so zum Beispiel beim Tuberkulin sehen, daß der Kaninchenorganismus selbst auf 1 ccm (auch intravenös ist das gleiche der Fall gewesen) nur unbedeutend reagiert, und wenn wir dann das gleiche Verhalten auch im Blute vorfinden, so erscheint dieser Umstand nur noch mehr geeignet, das Kausalitätsverhältnis, das hier in den meisten Fällen in ausgesprochener Weise zu bestehen scheint, sinnfällig zu illustrieren.

Die weiteren Detailkurven sind deswegen besonders interessant, weil sie uns die Bedeutung und Arbeitsleistung der einzelnen Leukocytenunterklassen anschaulich machen. Es geht aus allen Teiltabellen gleichmäßig hervor, daß die Pseudoeosinophilen immer den wichtigsten Einfluß auf den Verlauf der Gesamtleukocytenkurve beanspruchen. Wenn wir z. B. die Kurve der Pseudoeosinophilen in Tabelle 2 vergleichen, so gleicht sie weitgehend derjenigen der Gesamtleukocytenkurve. Es ist daher auch die Rolle, die die Pseudoeosinophilen des Kaninchens bei den Injektionen spielen, entsprechend in den Vordergrund zu stellen.

Die Differenzen der beiden Kurven sind durch das Verhalten der Lymphocyten bedingt, deren Kurven ebenfalls einen bemerkenswerten Verlauf zeigen. Aus ihnen geht nämlich hervor, daß die Lymphocyten sich wesentlich anders verhalten als die Pseudoeosinophilen. Ihre Zahl fällt zwar ebenfalls zunächst rapid ab, aber der Wiederaufstieg ist ein viel protrahierterer, sie bleiben länger vermindert, ihre Kurve ist daher noch am tief verlaufend

1) Bei der Aufnahme durch den Magendarmkanal tritt wohl die größte Verflachung der Kurven ein.

oder sinkt sogar noch mehr in dem Zeitpunkte, in dem die der Pseudoeosinophilen bereits ihre höchsten Gipfel erreicht. Umgekehrt ist das Verhalten bei dem tödlichen Ausgange in Tab. 7.

Aber auch späterhin erfolgt niemals bei den Lymphocyten eine ähnlich gewaltige Vermehrung der Zahl wie bei den Pseudoeosinophilen, vielmehr strebt ihre Kurve langsam in den Tagen, in denen die stürmischeren Umsetzungen in der Klasse der Pseudoeosinophilen stattfinden, dem normalen Zahlenverhältnis zu. Es ist dabei zu bemerken, daß der kleine Gipfel der Lymphocytenkurve meist immer erst nach dem Gipfel der Pseudoeosinophilen sich einstellt (sekundäre „relative Lymphocytose“).

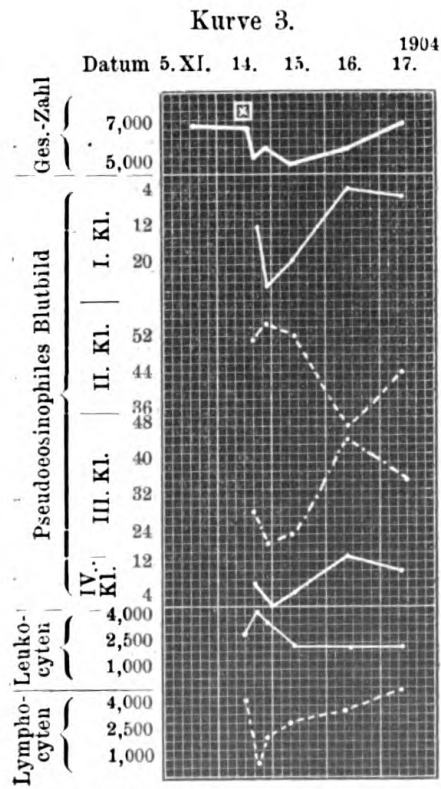
Ob aus diesem auffallenden, immer wiederkehrenden Verhalten beider Kurven wie es scheint, ein Schluß auf die Notwendigkeit eines bestimmten Zusammenwirkens beider Leukocytenklassen für die Antikörperbildung im Körper gezogen werden darf, sei zunächst dahingestellt; es wird jedoch schwer sein, angesichts dieser Verhältnisse nicht an derartiges zu denken, umso mehr als das Normalwerden beider Kurven, das immer erst nach mehreren Tagen eintritt, eben meist mit der Zeit des Höhepunktes der Antikörperbildung zusammenfallen dürfte (wenigstens nach den oben wiedergegebenen zeitlichen Angaben der Autoren).¹⁾

Die weiteren Detailkurven stellen die Analyse der Gesamtpseudoeosinophilen dar und illustrieren, in welcher Weise die einzelnen Klassen derselben an der Arbeit, die bei derartigen Injektionsversuchen geleistet werden muß, beteiligt sind. Auch hier ist ein ganz gesetzmäßiges Verhalten zu erkennen, was wohl kaum in dieser überraschenden und in die Augen springenden Weise der Fall wäre, wenn es sich bei den Formveränderungen nur um regellose Bewegungserscheinungen der Kernfigur handelte, wie von Hiller-Grawitz behauptet wird.

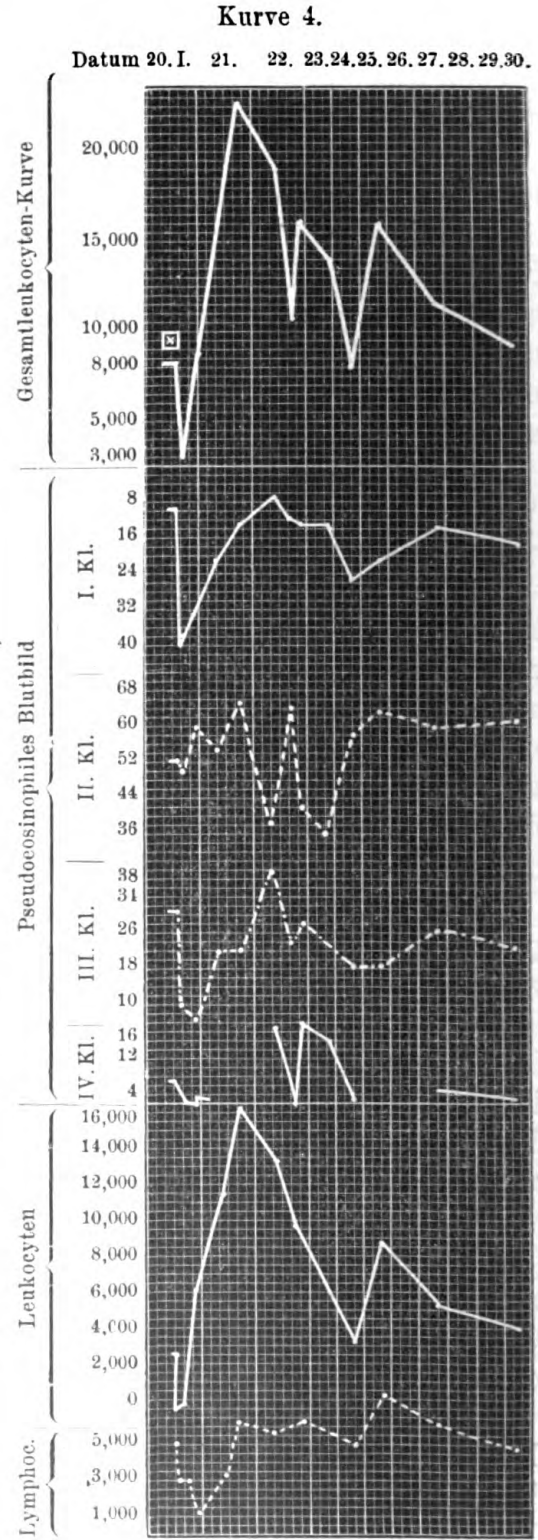
Es ist vielmehr ein wunderbar planmäßiger und wohl geordneter Vorgang, den unsere Tabellen ausdrücken, ein Prozeß, dessen Grundgesetze dadurch, daß die verworren scheinenden Fäden geordnet wurden, eine ganz frappierende Einfachheit erhielten.

Die Kurven 2—9 enthalten alle für das Verständnis erforderlichen Angaben, so daß auf ein weiteres detailliertes Eingehen auf jede einzelne nicht mehr nötig erscheint.

1) Daß dieser Höhepunkt nicht auf dem Gipfel der Kurven erreicht wird, ist leicht verständlich, da ja um diese Zeit das Blutbild noch so sehr schwer geschädigt ist. Es besteht darum durchaus keine Inkongruenz der Kurven.

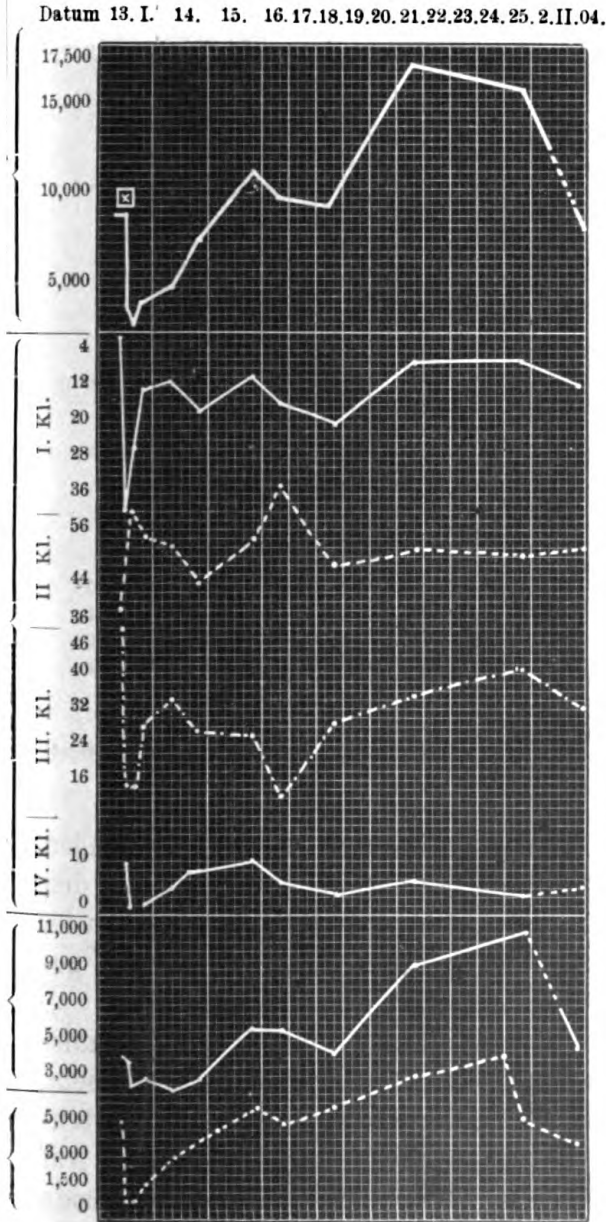


*) 0,15 Nuclein subkutan.



*) Intravenöse Injektion von 2 ccm Filtrat einer 48 stünd. Typhusbouillonkultur.

Kurve 5.



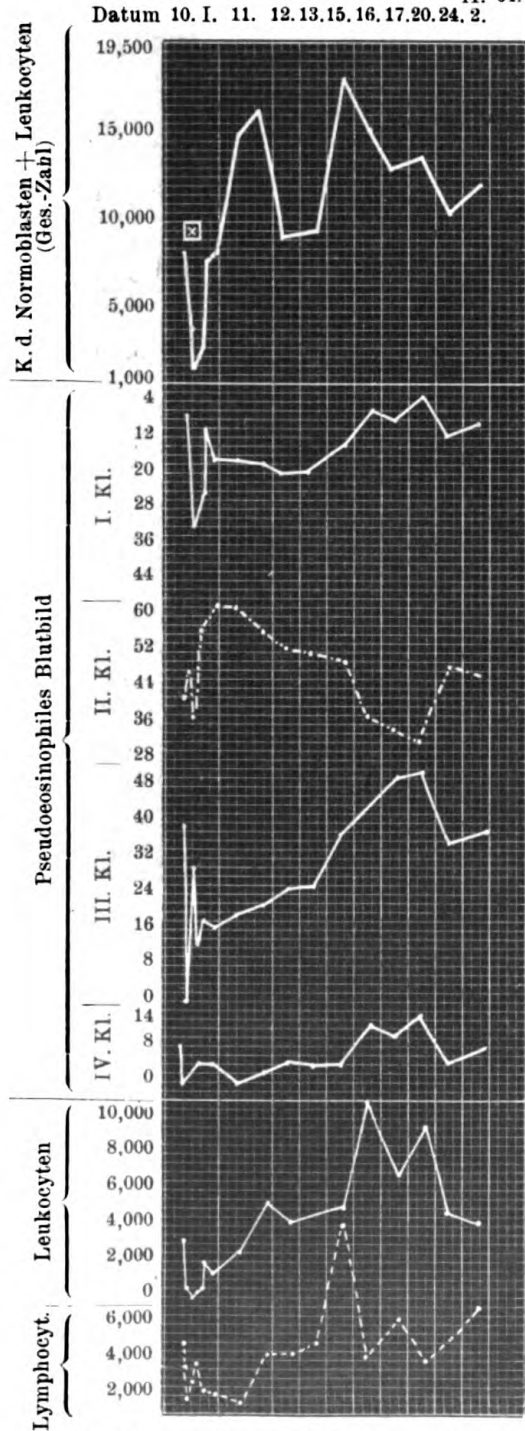
*) Intravenöse Injektion von 2 ccm Filtrat einer *Bacterium coli*-Bouillonkultur.

Anm. Auffallend ist hier der Parallelismus in den Verläufe der Leukocyten- und Lymphocytenkurve.

Deutsches Archiv f. klin. Medizin. 87. Bd.

Kurve 6.

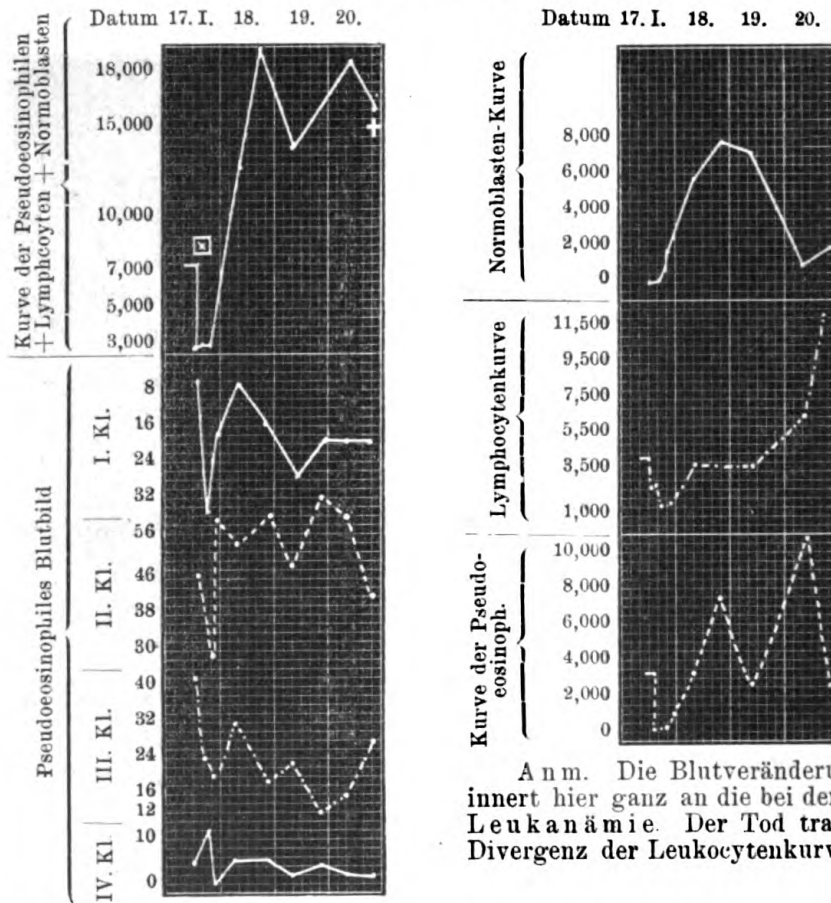
II. 04.



*) Intravenöse Injektion von 1,5 ccm einer *Bacterium coli*-Aufschwemmung in aq. dest.

15

Kurve 7.



Anm. Die Blutveränderung erinnert hier ganz an die bei der sogen. Leukanämie. Der Tod trat unter Divergenz der Leukocytenkurven ein.

*) Intravenöse Injektion einer Typhusbazillenaufschwemmung in aq. dest. (von zweitägiger Agarkultur).

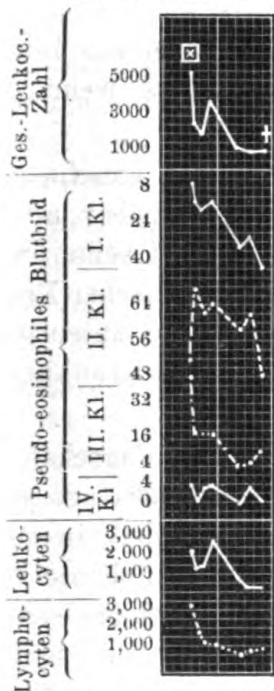
Angesichts des gleichmäßigen Verhaltens der vorstehenden Kurven dürfte kaum an dem Kausalverhältnis, das zwischen den in den Kurven zum Ausdruck gebrachten Prozessen und den vom Tierkörper in Scene gesetzten Abwehrbestrebungen besteht, gezweifelt werden.

Ähnlich muß wohl auch die Situation im menschlichen Organismus bei dem Überstehen von Infektionskrankheiten gelagert sein, und in der Tat entsprechen in vielen derselben unsere Leukocytenkurven genau den von uns im Experiment aufgefundenen. Auf eine ausführliche Wiedergabe sei hier verzichtet; nur eine einzige besonders lehrreiche Stichprobe, die einen Fall von Katheterfieber betrifft, sei eingefügt (s. Kurve 10).

Während demnach unsere Blutuntersuchungen bei einer lückenlosen Durchführung der Untersuchungen wohl Bedeutung für die

Kurve 8.

Datum 20. XI. 21.

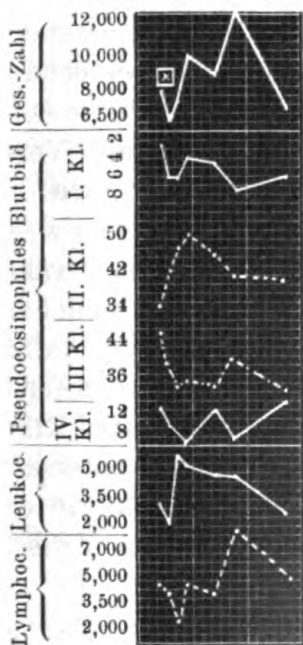


*) Intravenöse Injektion von 2 cem Staphylococcus flavus-Aufschwemmung in aq. dest.

Kurve 9.

XI. 1903

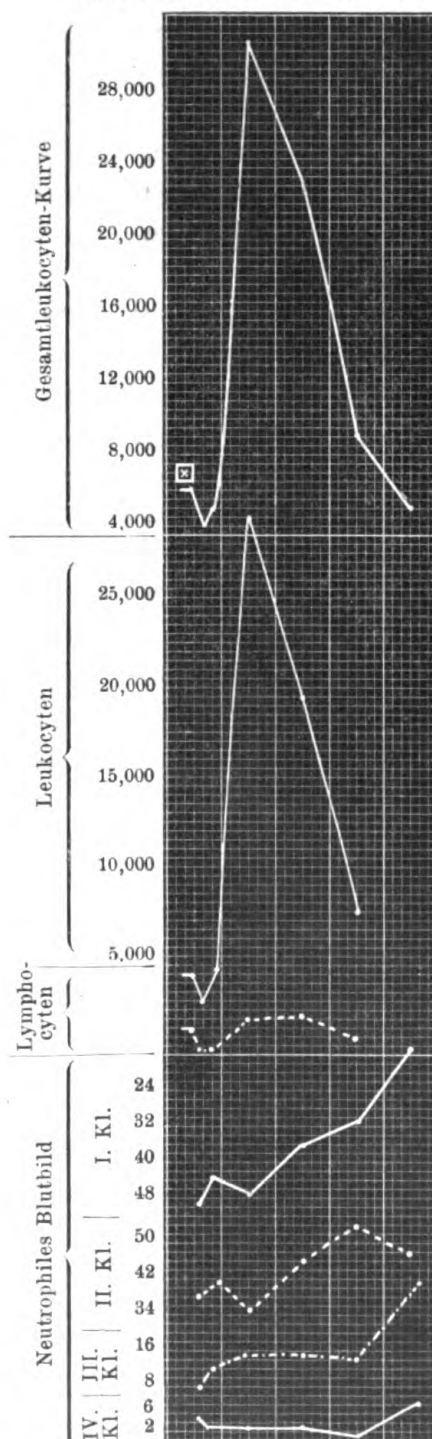
Datum 28. 29. 30.



*) 1 cem Tuberkulin (Koch) subkutan.

Kurve 10.

Datum 13. VII. 14. 15. 16. 17.



*) 1 Fall von Katheterfieber (Katheterisation um 11 Uhr vorm.) beim Menschen.

15*

Beurteilung der in Betracht kommenden Verhältnisse beanspruchen, sind auf der anderen Seite einmalige Untersuchungen ungeeignet und ganz unzureichend, um uns in einem Falle über das Blutleben genügenden Aufschluß zu geben, ganz besonders, wenn es sich um Fälle akuten Verlaufs handelt.

Denn wir müssen doch unter allen Umständen annehmen, daß gerade bei den akuten Infektionskrankheiten — aber auch bei den chronischen — der Kampf des Organismus und seiner Schutzzellen sich nicht andauernd auf einer mit mathematischer Präzision gleichbleibenden Höhe bewegt, sondern daß seine Intensität im verschiedenen Grade zu verschiedenen Zeiten des Krankheitsverlaufes schwankt.

Es fällt weiterhin als sehr wesentlich in die Wagschale, daß, wie ebenfalls aus meinen Untersuchungen, besonders aus meinen Tierversuchen, zu ersehen ist, oft in äußerst kurzer Zeit, in wenigen Minuten, ja in wenigen Sekunden, sehr weitgehende Umsetzungen im zirkulierenden Leukocytenbestand und im Blutbilde sich ausbilden können, Veränderungen, die eben nur bei in möglichst kurzen Zeiträumen sich folgenden Untersuchungen zu erkennen sind.

Der zu ziehende Schluß ergibt sich aus vorstehendem von selbst. Wenn wir auch beim Menschen aus äußeren Gründen meist nicht beliebig oft und jederzeit Untersuchungen ausführen können, so sollte man doch nur solche Fälle zu beweisführenden Betrachtungen verwenden, in denen dieses Postulat wenigstens soweit als möglich durchgeführt werden konnte. Untersuchungen, die zeitlich mehrere Tage auseinander liegen, sind jedenfalls für eine strikte Beweisführung nur sehr mit Vorsicht zu verwerten, einmalige Untersuchungen überhaupt nicht. Auf alle Fälle dürfen derartige Untersuchungen aber noch viel weniger dazu dienen, um aus ihnen einen Gegenbeweis für die Exaktheit und Leistungsfähigkeit der angewandten Methode zu schmieden.

Aus dem Vorstehenden ergibt sich also die positive Aufforderung, künftig die Zwischenräume zwischen den Einzeluntersuchungen nach Möglichkeit zu kürzen, denn für die definitive Klärung der Sachlage ist unzweifelhaft ein einziger genau untersuchter Fall von viel größerem Werte, als eine größere Anzahl, in denen nur einmalige Untersuchungen oder solche mit großen Zwischenräumen zur Ausführung gelangten.

Ich gestehe ganz offen, daß dieser Vorwurf zum Teil auch auf meine eigenen früheren Untersuchungen anwendbar ist; auch

für einen Teil derjenigen von Fl. und Sch. trifft er zweifelsohne zu.

In der Veröffentlichung von F. und Sch. sind keinerlei genauen Zeitangaben über den Zeitpunkt ihrer Untersuchungen gemacht, weder in den physiologischen noch in den pathologischen Fällen. Sie erwähnen nur bei der Untersuchung Gesunder, daß sie die physiologische Leukocytose „möglichst“ vermeiden konnten. Nun bleibt meiner Erfahrung nach bei gewissen physiologischen Leukocytosen (z. B. bei der Verdauung, nach Anstrengungen, nach kalten Bädern) das Blutbild des Gesunden in physiologischen Grenzen allerdings unverändert; aber es ist an und für sich, wie dies schon einmal bei anderer Gelegenheit betont wurde,¹⁾ wohl denkbar, daß beim einem anscheinend völlig normalen, aber aus irgend einem Grunde bereits an der oberen Grenze stehenden Blutbilde ein durch eine stärkere physiologische Leukocytose bedingter Mehrbedarf genügt, um eine die physiologische Grenze überschreitende Verschiebung nach links zu bewirken.

Es läßt sich wohl denken, daß dieser eventuelle Einfluß einer physiologischen Leukocytose bei bereits pathologisch verändertem Blutbilde noch viel leichter in Wirksamkeit treten können wird. Ich habe darum auch in allen meinen pathologischen Fällen, wenn es irgend möglich war — vielfach wird es, wie meist bei Schwerkranken, aus auf der Hand liegenden Gründen gar nicht nötig sein — jede Beeinflussung des Blutbildes und der Leukocytenzahl in dieser Richtung auszuschalten gesucht, indem ich auch die pathologischen Untersuchungen nüchtern bzw. kurz vor Mittag oder wenigstens ganz kurz nachher ausgeführt habe.

Es soll nunmehr auf alle Details der Arbeit von F. und Sch. eingegangen werden, die mit meinen Befunden nicht voll übereinstimmen. Es ist dies um so mehr am Platze und um so leichter möglich, als die Autoren in sehr dankenswerter Weise ihr sämtliches Beweismaterial ausführlich mitgeteilt haben. Demgegenüber entbehren die Nachprüfungen Hiller's aller genaueren Belege und enthielten außerdem eine Reihe von Unstimmigkeiten, die leicht nachgewiesen werden konnten.²⁾

In den folgenden Auseinandersetzungen soll das Bestreben nach größter Objektivität aufrecht erhalten werden.

Ein wichtiger Punkt ist vor allem die Färbungsart der Blut-

1) Arch. f. Gynäkologie 74. Bd. 1. Heft. S. 29 des Sep.-Abdr.

2) Folia haematologica 1905 Nr. 3.

präparate. Es wurde hauptsächlich deswegen bei meinen Untersuchungen die Triacidfärbung angewandt, um absolut sicher in der Feststellung und ausschließlichen Verwendung der neutrophilen Zellen zu gehen. In späteren Untersuchungen stellten sich übrigens auch bei Anwendung der May-Grünwald'schen Färbung keine abweichenden Endresultate heraus.

F. und Sch. benutzten nur in wenigen Fällen und dann mehr zu Vergleichszwecken (S. 254) das Triacid, meist dagegen das Romanowsky-Verfahren (nach der Modifikation v. Preisich und Heim). Auch diese Methode ist natürlich ausgezeichnet; es sei aber doch auf einen Nachteil aufmerksam gemacht, den alle Eosin-Methylenblaumethoden mehr oder weniger haben. Ist nämlich das neutrophile Blutbild hochgradig verändert (am stärksten bei der myelogenen Leukämie), so dürfte es gar nicht mehr so leicht sein, ganz bestimmt in jedem Falle zu sagen, diese Zellen gehören zu den Neutrophilen und jene zu den Zellen mit basophilem Protoplasma. Es rührt dies daher, daß die neutrophilen Zellen, je jugendlicher sie sind, um so näher sie also noch dem Myelocytenstadium stehen, um so mehr die Amphophilie ihres Protoplasmas verraten, während die neutrophile Granulation nur wenig angedeutet zu sein braucht. Darum muß jedenfalls für die schwer erkrankten Blutbilder betont werden, daß das Triacid immer die einwandfreiesten Handhaben zur Entwerfung des neutrophilen Blutbildes schaffen wird; im anderen Falle kann also die Zählung, besonders wenn die Färbung nicht ganz gut gelungen ist, unter Umständen fehlerhaft werden. Daß sich in der Tat größere Differenzen bei Anwendung der Romanowsky-, Eosin-Hämatoxylin- und May-Grünwald-Färbung gegenüber der Triacidfärbung ergeben, haben F. und Sch. auf S. 280 ihrer Arbeit selbst gezeigt. Ich hatte dies auf S. 11 und 12 meiner Monographie bereits ausgeführt.

In einem Falle fanden die Autoren sogar 16 % Differenz und auffallenderweise zeigten sich gerade immer beim Romanowsky-Verfahren die größten Abweichungen. Dieser Umstand scheint ein Fingerzeig zu sein, daß die obigen Fehlerquellen vielleicht doch eine Rolle gespielt haben.

Über die Art und Stärke der Kernfärbung mit Triacid habe ich meine Anschauung bereits ausgesprochen¹⁾; es genügt darauf hinzuweisen, daß die Kernfärbung bei gut gelungener Triacidfärbung wohl völlig ausreichend zur Ausführung der angegebenen

1) l. c.

Methode ist. Bei dieser Gelegenheit darf vielleicht auch angefügt werden, daß es nach meiner Erfahrung am ratsamsten ist, für jedes Triacid in einer Serie von Färbungen die optimale Färbungsdauer für eine bestimmte Fixationsmethode auszuprobieren. Es gibt da die größten Unterschiede. Ich habe schon (alte) Triacidlösungen gehabt, die nur 1 Minute lang einwirken durften, während andere (meist frischere) viel länger angewandt werden mußten.

Physiologisches Blutbild. F. und Sch. fanden dasselbe außerordentlich viel höher stehend als ich, in der 1. Klasse trifft es ca. 30% an. Nach den Hunderten von Zählungen, die ich im Laufe der letzten Jahre bei Mensch und Tier ausgeführt habe, bleibt es mir unerklärlich, wie es gekommen ist, daß die Autoren am Gesunden ein derartiges Resultat gewinnen konnten. So fanden sie vor allem im Durchschnitt nicht weniger als 10% Zellen mit wenig eingebuchteten Kernen, Zellen, die ja den Myelocyten ganz außerordentlich nahestehen und die daher bis jetzt vielfach als echte Myelocyten in Rechnung gestellt wurden.¹⁾ Da es unmöglich erscheinen dürfte, daß die Autoren im Hinblick auf die von mir gegebene präzise Charakteristik dieser W-Zellen über die Natur derselben im unklaren waren, so sind ihre Befunde kaum verständlich, um so mehr als sie auch im Gegensatz zu den Anschauungen aller maßgebenden Autoren stehen. Wären diese Zellen unter physiologischen Verhältnissen in dem erwähnten Prozentsatz (10%) anzutreffen, so müßten die Schilderungen der Autoren über die Kernbeschaffenheit der „polynukleären“ neutrophilen Leukocyten im normalen Blute wohl ganz anders lauten. (In Lehrbüchern und auch sonst.)

Bezüglich sämtlicher in Betracht kommender Zellen sei auch auf den kürzlich im ersten Teil erschienenen Atlas der Blutzellen von Pappenheim verwiesen, der auf Tafel XI, XII einen ganzen Satz der Neutrophilen von den Myelocyten an über die W- (Fig. 39, 40, 44—49) und T-Zellen (51—63) zu den mehrkernigen enthält. Die T-Zellen werden da von Pappenheim mit dem Namen der Metamyelocyten belegt und es ist aus dem Text, der meine Untersuchungen berücksichtigt, zu ersehen, daß Pappenheim vollkommen meiner Anschauung über die Natur derselben ist. Wenn nun F. und Schl. angeben, schon unter normalen Verhältnissen im Durchschnitt 10% der W-Zellen (Zellen mit bläschenförmigem,

1) Vgl. Pappenheim, Atlas der menschlichen Blutzellen 1. Lieferung. Jena, 1905 S. 82 unten.

wenig eingebuchtetem Kern) vorgefunden zu haben, so müßten doch wohl auch ihre allernächsten Vorstufen und Verwandten, die echten Myelocyten, in irgend einem Prozentsatz zu erwarten sein, was aber bekanntlich unter normalen Verhältnissen nicht der Fall ist. Auch F. und Sch. haben dies natürlich nicht gefunden. Es besteht also hier ein großer Widerspruch.

Von den eminent hohen Prozentzahlen (bis 55 %), in denen diese Zellen mit ihren wenig eingebuchteten, plumpen, bläschenförmigen Kernen von F. und Sch. unter pathologischen Verhältnissen gefunden wurden, sei hier zunächst keine Rede. Wir werden später sehen, daß ihre Angaben auch da zum Widerspruche auffordern.

Eine Folge der geschilderten Verhältnisse bei den W-Zellen ist, daß auch bezüglich der Zahl der T-Zellen unter physiologischen Verhältnissen die Autoren mit meinen Prozentangaben nicht harmonieren; sie fanden 26 % im Durchschnitt beim Gesunden. Selbstverständlich ist es weiterhin, daß nach den Differenzen in der 1. Klasse auch die übrigen Klassen entsprechend beeinflußt sind, also höherstehen. Es sind das nur Konsequenzen, die aber gleichzeitig beweisen, wie innige Beziehungen zwischen den Angehörigen der einzelnen Klassen und ihren Unterabteilungen bestehen.

Mit einem Worte, das physiologische Blutbild der beiden Autoren ist so hoch gestellt, wie es von mir nur unter pathologischen Verhältnissen angetroffen wurde.

Viel näher kommt da meinen Angaben bereits das Durchschnittsbild Hiller's, der nur 16 % in Klasse I verzeichnet hat. Es ist also nur noch um ca. 5—10 % von dem meinigen entfernt, das von F. und Sch. dagegen um 20 %.

Hiller schreibt, daß er unter den konstant wiederkehrenden Erscheinungen als die wichtigsten folgende gefunden hat: „Die Klasse II ist die am stärksten bevölkerte, dann folgen Klasse III, I, IV. Besonders charakteristisch ist der Unterschied zwischen Klasse I und II, selbst die höchsten in Klasse I gefundenen Werte (27) erreichen niemals die niedrigsten Werte in Klasse II (34). In diesem Punkte stimmen unsere Untersuchungen in der Hauptsache mit denen Arneht's überein.“

Zu den pathologischen Verhältnissen äußert sich Hiller folgendermaßen: „Gibt es Krankheiten, die imstande sind, die Verhältnisse, wie sie beim Gesunden Regel zu sein scheinen, stören können? Diese Frage ist unbedingt zu bejahen: man kann bei kranken Menschen diese Zusammensetzung der farblosen Blut-

körperchen häufig gestört finden, womit aber keineswegs gesagt sein soll, daß dieselbe Krankheit bei jedem Menschen derartige Veränderungen im Blutleben bewirken muß, oder gar, daß alle Krankheiten einen derartigen Einfluß auf die Kernfiguren der neutrophilen Leukocyten hätten.“ „Man findet in manchen pathologischen Blutsorten eine Beeinflussung der Differenzierung der Kernformen... Das ist eine Zunahme der Klasse I meist auf Kosten der Klasse III, IV usw. — es zeigen sich die Zellen mit plumpen noch ungelappten Kernen oft stark vermehrt, während gleichzeitig die hochdifferenzierten tiefgebuchteten, vielgestaltigen Kernformen verschwinden. Die Klasse II bleibt in den meisten Fällen in ungefähr normalen Grenzen.“ — Es ist auffallend, daß bei Hiller fast keine Rede von dem Auftreten der W-Zellen ist, während dieselben bei F. und Sch. eine so wichtige Rolle spielen.

Die oben angeführten Differenzen des von F. und Sch. gefundenen Blutbildes gegenüber den meinigen ziehen sich durch alle ihre Untersuchungen hindurch. Es erscheint darum kaum anders denkbar, als daß die Autoren von abweichenden Kriterien bei der Entwirrung des neutrophilen Blutbildes ausgegangen sind. So kam es wohl, daß sie in den Hauptsachen eine Übereinstimmung mit mir erzielt haben, in anderen, deswegen aber keineswegs unwichtigen Punkten verschiedener Anschauung geworden sind. Würde man dagegen die Verschiebungen des neutrophilen Blutbildes in Kurven zum Ausdruck bringen, die nur die Differenzen gegenüber den beiderseits zugrunde liegenden physiologischen Blutbildern angeben, so dürfte sich meiner Überzeugung nach vielfach eine fast vollkommene Übereinstimmung derselben herausstellen. Es ist daher ein Streit, der sich mehr um die Methodik als um das Wesen der Sache dreht, wodurch ja der Wert und der Kern der Untersuchungen selbst so gut wie unberührt bleiben.

In Anbetracht des Umstandes, daß ich zur Gewinnung des physiologischen Durchschnittsblutbildes auch eine Reihe von Rekonvaleszenten (vgl. auch Fol. haemat. Nr. 3, 1905), die kurz vor dem Spitalaustritt standen, benutzt habe, stehe ich, was hier eingeschaltet sei, nicht an, zu erklären, daß mein Durchschnittsblutbild möglicherweise durch diesen Umstand um einige Prozent nach rechts verschoben ist, denn, wie ich selbst, so haben auch F. und Sch. beobachtet, daß nach Ablauf von Infektionskrankheiten eine Tendenz des Blutbildes bestehen kann, sich über den physiologi-

schen Durchschnitt hinaus etwas nach rechts zu entfalten. Mehr als einige Prozent dürfte diese Differenz jedoch meiner Überzeugung nach im Durchschnitt nicht betragen.

Als Fazit ergibt sich also, daß wohl von jedem der Untersucher ein für seine eigene Untersuchungen sich gleichbleibender, an sich aber jedenfalls verschiedener Maßstab an die Beurteilung der Kernkonfiguration angelegt worden ist.

Pathologisches Blutbild. Auf das pathologische Gebiet übergehend, werde ich im folgenden der Arbeit von F. und Sch. Schritt für Schritt zu folgen bemüht sein.

F. und Sch. besprechen zunächst 5 Scharlachfälle.

Es konnten in diesem Jahre auch von meiner Seite Scharlachfälle untersucht werden; da aber die notwendigen Zählungen nicht rertiggestellt sind, so ist ein Vergleich zwischen den beiderseitigen Befunden einstweilen nicht möglich. Ich muß mich daher darauf beschränken, die Schlüsse zu ziehen, die ich selbst auf Grund meiner Erfahrungen und Anschauungen aus den von den Autoren beim Scharlach gewonnenen Tabellen machen würde. Wie schon einmal gesagt, sind bei allen Betrachtungen immer nur die Differenzen in Berücksichtigung gezogen werden, die sich bei den Veränderungen des Blutbildes gegenüber den von den Autoren als physiologisch erkannten Grenzen ergaben. Nach der oben auseinandergesetzten Sachlage kann jedoch auch dies nur unter dem nötigen Vorbehalt geschehen.

F. und Sch.'s 1. Scharlachfall ist ein mittelschwerer, der 5. Fall ein leichter (cit. nach F. und Sch.), beide verliefen ohne Komplikationen. Der erste weist 28 000 Leukocyten zur Zeit des Exanths auf und ein Blutbild (76 % in Klasse I), wie es im weiteren Verlauf nicht mehr so schwer angetroffen wurde. Der Fall hat die Eigentümlichkeit, 4 Wochen lang eine Leukocytose von über 20 000 beizubehalten, welche Zahl doch unter allen Umständen eine sehr pathologische ist und jedenfalls auf schwerere Umwälzungen im Blute hinweist. Wir dürfen also nicht überrascht sein, wenn sich während der ganzen Zeit auch das Blutbild verändert zeigt (10—20 % Verschiebung nach links); das Gegenteil würden wir viel weniger verstehen. Selbst nach 5 Wochen sind noch 15 000 Leukocyten und eine Verschiebung des Blutbildes zu konstatieren.

F. und Sch. geben selbst an, daß Leukocytose bei normalem Verlaufe des Scharlach wochenlang bestehen kann, sie erwähnen, daß von einigen Autoren sogar ein Ansteigen der Leukocytenzahl

in der dritten Krankheitswoche beobachtet wurde, daß diese hohe Zahl der Leukocyten zum Teile geeignet sei, bei atypischen klinischen Erscheinungen als Argument der Differentialdiagnose zu dienen, ja daß sie zum Teile sogar unter Umständen erlaube, die retrospektive Diagnose des Scharlach zu stellen.

Da also wohl für die entsprechenden Fälle anzunehmen ist, daß mit dem Abblassen des Exanthems und dem Fieberabfall die Arbeit für die Blutleukocyten noch keineswegs zu Ende ist, sondern noch wochenlang benötigt wird, so ist es gewiß interessant, eine Bestätigung hierfür auch in der Blutbildordnung der wichtigsten Zellklasse zu finden.

Besonders lehrreich dürfte sich wohl die Untersuchung derjenigen Fälle gestalten, bei denen in der Rekonvaleszenz die gefürchtete Scharlachnephritis auftritt; es wäre gewiß eine willkommene Bestätigung der Anschauung von ihrer toxischen Natur, wenn man zur Zeit ihres Eintrittes oder schon vorher besonders schwere Schädigungen des Blutes auch am Blutbilde auffinden könnte. Es fragt sich also, ob nicht sogar ein bedeutender Gewinn für die Auffassung dieser bis jetzt dunklen Verhältnisse durch die Untersuchung des Blutbildes erzielt werden kann.

Es liegt natürlich nahe, bei schweren und leichten Fällen auch an einen graduellen Unterschied in der Beschaffenheit des Blutbildes zu denken. F. und Sch. bringen hierfür auch ein Beispiel in ihrem 5. Falle, den sie selbst als einen leichten bezeichnen. Sie finden hier anfangs 20000 Leukocyten; nach 3 Wochen ist die Zahl bei 11500 angelangt; das Blutbild ist wieder vollkommen normal und bleibt normal (nach 4 Wochen wieder geprüft). Wenn in diesem Falle zu Anfang der Scarlatina der erste Blutbildbefund noch nicht in die Höhe gerückt war, so könnte dies vielleicht auch damit erklärt werden, daß eben bei dem „leichten“ Falle zunächst die Reservedepots des Körpers sich noch einige Zeit gegenüber dem Bedarf als suffizient erwiesen; aus unseren Tierversuchen ließen sich ähnliche Verhältnisse anführen.

Was nun die Fälle 2, 3 und 4 anlangt, so sind sie geradezu glänzende Demonstrationen für meine Anschauungen über das Verhalten des Blutbildes bei den Masern oder bei Zutritt einer interkurrenten anderweitigen Infektion. (Als bloße Scharlachfälle betrachtet enthalten sie bis zum Hinzutreten der Morbilli keinen mit den vorstehenden Ausführungen im Widerspruch stehenden Befund.)

Ein Fall ist, wie die Autoren selbst anerkennen und mehrfach betonen, wichtig von dem Gesichtspunkte aus, daß er — wohl zum Ausdruck des stattgefundenen Einzuges des Maserngiftes — schon während der Inkubationszeit sehr bedeutende Veränderungen im Blutbilde verrät.

Im einzelnen ist die Sachlage folgendermaßen: Im Falle 2, wo nach 8 Tagen die Blutbildverschiebung schon wieder zurückgegangen ist (16. November), stellt sich am 18. November mit Neuauftritt einer Fieberbewegung eine Verschlechterung, dann aber wieder mit der Fieberlosigkeit eine Besserung (24. November) des Blutbildes ein. Auch im Falle 3 haben wir mit Wiederauftritt von Fieber am 18., 20. und 23. November eine stärkere Anisohypercytose, die am 29. November sich wieder bessert.

Im Fall 4 liegt zwischen Scharlach und dem am 28. November hinzutretenden Masernausbruche eine mit Fieber (25. November) einhergehende Infektion, die ebenfalls schon für sich das Blutbild schwer geschädigt hatte.

In allen 3 Fällen aber ist übereinstimmend mit dem Auftritt des Masernexanthems ein meist mächtiger (bis über 10 000 im Vergleiche zur letzt ausgeführten Zählung hinausgehender) Absturz der Leukocytenzahl, und gleichzeitig eine schwere qualitative Veränderung des Blutbildes zu verzeichnen gewesen. In dem Falle 2, der mit Heilung ausging, setzte natürlich alsbald wieder die Besserung im Blutbilde ein (es liegt nur eine Untersuchung vom 19. Dezember vor), während die beiden anderen Fälle (254) unter hinzutretender septischer und pneumonischer Infektion zum Exitus letalis führten. Dabei zeigte sich aber in diesen beiden Fällen aufs deutlichste, wie mit dem Unterliegen des Organismus auch das neutrophile Blutleben zerstört ward. In beiden bestanden schon einige Tage vor dem Tode die schwersten Schädigungen qualitativer Art (bis ca. 90 % in Klasse I) bei einer Leukocytenzahl (7000), die man heutzutage als vollkommen normal bezeichnen würde. Bis zum Todeseintritt hat sich dann jedenfalls der Blutbefund noch bedeutend mehr verschlimmert.

Also auch diese Beobachtungen sind ein absoluter Beweis, daß mit der einfachen Zählung der Leukocyten ohne die Kontrolle des Blutbildes gar nichts anzufangen ist. Besonders ist der Fall 2, in dem schließlich dreierlei Infektionen sich kombinierten (Masern, Pneumonie, Proctitis gangraenosa), ein treffliches Beispiel; aus ihm ist auch ersichtlich, wie das Hinzutreten einer Pneumonie den

gefallenen Leukocytenwert etwas hinaufzutreiben vermag, bis dann eine schwere Proctitis wieder die Herabsetzung herbeiführt.

Wie schon angedeutet wurde, kann nur der Fall 2 als Stütze für die Anschauung der Autoren, daß sich die Inkubationszeit der Masern durch charakteristische Veränderungen des Blutbefundes auszeichnet, gelten; im Falle 4 bestand nämlich zurzeit der in Betracht kommenden Untersuchung (25. November) Fieber und eine Lymphadenit. subangul.

„Die Verminderung der Zahl der weißen Blutkörperchen im Prodromalstadium, insbesondere die geschilderte Veränderung des neutrophilen Blutbildes schon im Inkubationsstadium der Masern sind Momente, deren Wichtigkeit bei Hausepidemien, wo die frühzeitige Isolierung so sehr erwünscht ist, nicht genug hervorgehoben werden kann“ (p. 263), weil, wie sich die Autoren weiterhin ausdrücken, kein einziges klinisches Zeichen sonst darauf hinweist, daß im Organismus Masern schleichen!

Ich habe selbst seinerzeit schon auf in den Inkubationsstadien bei Infektionskrankheiten zu erwartende Blutveränderungen verwiesen. Es ist somit die erste Bestätigung meiner Anschauung zu verzeichnen.

Die starke Betonung, die die Autoren gerade auf diesen Befund ihrer Untersuchungen legen, steht übrigens etwas im Widerspruche mit der in ihrer Arbeit ausgesprochenen Tendenz, das Blutbild möglichst wenig für die Diagnose gelten zu lassen.

Die Autoren fanden, daß die Scharlacherkrankung nur durch eine mäßige Verschiebung des Blutbildes in ihren Fällen sich auszeichnete (p. 263). Obwohl sie nur 5 Fälle untersucht haben, unter denen nach ihrer Angabe kein schwerer war, so sind doch schon diese wenigen Fälle ganz gut imstande, uns zu belehren, daß beim Scharlach je nach seiner Schwere eine Abstufung in der Schwere der Blutbefunde zu erwarten sein wird. Die Fälle 1 und 5, die die beiden Extreme in der Blutveränderung der 5 Fälle darstellen, stehen nämlich auch bezüglich des klinischen Bildes und Verlaufes nach den Angaben von F. und Sch. am weitesten auseinander.

Bei dieser Gelegenheit sei wiederholt hervorgehoben, daß in meinen Arbeiten öfters ausdrücklich betont ist, daß sich die neutrophilen Leukocyten keineswegs bei allen Infektionskrankheiten je nach dem mehr oder weniger schweren Verlaufe auch entsprechend verändert zeigen müssen. Es liegen da graduelle Unterschiede je nach der Eigenart der Fälle im bedeutenden Umfange vor. Es gibt so-

gar Infektionskrankheiten, die zum Tode führen und dabei doch die Neutrophilen fast unverändert lassen können. Nach meinen bisherigen Erfahrungen sind das allerdings relativ seltene, jedoch wichtige Ausnahmen. Gerade die abweichenden Befunde erwiesen sich aber immer als besonders interessant für die Deutung.

Es hat sich auch herausgestellt, daß bei typischen Infektionskrankheiten selbst nach Ablauf aller klinischen Zeichen (Fieber etc.) noch schwerere Veränderungen des Blutlebens bestehen können, die erst langsam zur Norm zurückkehren; am lehrreichsten in dieser Richtung ist unter allen Beobachtungen wohl der obige Fall von Katheterfieber beim Menschen.

An den Scharlach reihen sich die Untersuchungen der Autoren bei 5 Masern-, 3 Rubeolen- und 2 Varizellenfällen. Hier ist längeres Verweilen nicht nötig, da die unkomplizierten Beispiele vollkommen mit unseren Anschauungen übereinstimmen, was ausdrücklicher hervorgehoben zu werden verdient als es von seiten der beiden Autoren geschehen ist.

Es zeigten sich bei Masern und Varizellen schwere Veränderungen, die mit Eintritt der Sanation wieder zurückgingen; das gleiche Verhalten boten die Rubeolen.

Der Masernfall 4 zeigt wieder die typische Veränderung des Blutbildes und der Leukocytenzahl beim Hinzutreten einer Pneumonie (Vermehrung der Gesamtleukocytenzahl und Schädigung des Blutbildes, die bis zum Exitus sich in Zunahme befindet). Es ist der Fall deswegen auch interessant, weil hier 2 Infektionskrankheiten gleichzeitig bestehen, von denen die eine (Masern) zu einer Hypo-, die andere (Pneumonie) zu einer starken Hyperleukocytose zu führen pflegt, während beide die Schädigung des Blutbildes gemein haben. Das Resultat ihrer Zusammenwirkung auf den Organismus ist nun in dem Falle ersichtlich: eine schwerere Schädigung des Blutbildes und eine mittelstarke Leukocytose ergaben sich als Resultante der gleichartigen Einwirkung auf das Blutbild bzw. der ungleichartigen auf die Leukocytenzahl. Dabei ist am 29. und 30. sehr deutlich die Abnahme des Einflusses des Maserngiftes und die Zunahme der Einwirkung des Pneumoniegiftes einerseits in einer vorübergehenden Besserung des Blutbildes, andererseits in einer zunehmenden Steigerung der Leukocytenzahl ersichtlich.

Eine ähnliche Erklärung ließe sich auch für den 5. Masernfall geben, der mit einer Diphtherie kompliziert war, wobei auf das besondere Verhalten der Diphtheriefälle der Verfasser bezüglich ihres Blutbildes besondere Rücksicht zu nehmen wäre (s. unten).

Auch in ihren beiden Typhusfällen müssen die Autoren völlig meinen Untersuchungsergebnissen beipflichten, ja sie sind bereits in der Lage, eine Vermutung, die ich in meiner Arbeit gelegentlich meiner Beobachtungen aussprach, zu bestätigen, indem sie in einem ihrer beiden Fälle zugleich mit dem Eintreten eines Typhusrezidivs auch ein „Rezidiv“ im neutrophilen Blutbilde auftreten sahen.

Die Untersuchung eines Malariafalles (Parasitennachweis im Blute) erlaubt keinen Vergleich, da ich selbst keine Malaria beobachtet habe; sie entspricht aber vollkommen den von mir ausgesprochenen Anschauungen.

Auch ein genauer beobachteter Pneumoniefall hält sich, wenn auch die Veränderungen nicht schwer waren, innerhalb der für die Pneumonie aufgefundenen Regeln.

Hier ist, wie auch bereits in einigen der vorausgegangenen Fälle, meine Beobachtung, daß sich nach Ablauf einer Infektionskrankheit das Blutbild zuweilen über die Norm hinaus nach rechts verschiebt, ebenfalls von den Verfassern bestätigt gefunden worden.

Nicht weniger übereinstimmend sind nun meiner Ansicht nach auch alle Untersuchungen der Autoren, die dieselben bei Eiterungsprozessen im Körper anstellten.

Sie sahen einen appendicitischen Absceß (2. Fall) mit Verschiebung des Blutbildes nach der Operation ausheilen und dabei den Übergang einer starken Anisohypercytose in eine Normocytose.

Bei einem Falle von Appendicitis (9. Fall) blieb die Veränderung des Blutlebens bis zur Operation unverändert schwer.

Bei allen anderen Fällen fanden sich meist schwere Anisohypercytosen mit Ausnahme des ersten, der aber sein vollkommenes Analogon hat in dem von mir unter Nr. 62 beschriebenen Paradigma (auch der Fall Türk's (s. p. 214) gehört wohl hierher).

Es braucht daher hier auf die Verhältnisse bei der Perityphlitis nicht weiter eingegangen werden. Es sei nur die Gelegenheit benutzt, um auf die Auseinandersetzung zu verweisen, die in meiner Arbeit über die bei der Perityphlitis anzutreffenden Blutbefunde enthalten sind, da ich nach wie vor die Überzeugung habe, daß nur auf den von mir eingeschlagenen Wege eine befriedigende Entwirrung der so widersprechenden Zählresultate möglich sein wird.

Ein Vergleich des 3. und 6. Falles, in welchem letzterem ein intraperitonealer Absceß von 4 Liter Eiter vorlag, ist wohl nicht gerechtfertigt. Für die Beurteilung solcher Fälle kommt natürlich der kolossale Bedarf an Eiterzellen in Betracht; die Entscheidung

ob eine Abkapslung als vollkommen anzunehmen ist, scheint mit Hilfe der neuen Untersuchungsmethode besser getroffen werden zu können als nur durch makroskopische Betrachtung.

Was die 4 einmaligen Untersuchungen der Autoren bei der Lungentuberkulose anlangt, so brauche ich im Hinblick auf die ausführliche Monographie¹⁾, in der ich selbst unterdessen die Veränderungen bei dieser Erkrankung und speziell auch die bei der Tuberkulinkur analysiert habe, nicht nochmals näher auf dieselben einzugehen.

Über die beiden Fälle von Meningitis basilaris tuberculosa und Peritonitis tuberculosa, in denen genauere Angaben fehlen, läßt sich eben aus letzterem Grunde schlecht urteilen. Wenn beide recht chronische Fälle waren, wie es aus der Bemerkung „fieberfrei“ wenigstens für den einen in der Tat angenommen werden zu müssen scheint, so dürften die Blutbefunde kaum mit unseren Anschauungen in Widerspruch stehen.

Ich verfüge im Gegensatze dazu über eine ganze Reihe akuter Meningitiden und Peritonitiden, bei denen immer eine schwere Anisohypercytose vorhanden war.

Der von F. und Sch. beschriebene Fall von Chorea minor bewegt sich im Rahmen der anderen Infektionskrankheiten; daß das Blutbild zur Zeit der letzten Untersuchung noch nicht normal war, korrespondiert mit der Bemerkung der Autoren für den betreffenden Tag („fast geheilt“). Der Fall ist übrigens nur in größeren Pausen untersucht worden und überhaupt der erste seiner Art, der bisher zur Untersuchung kam; man wird auch hier wie sonst bis zur definitiven Beurteilung am besten weitere Beispiele abwarten müssen.

Die beiden Fälle von Invaginatio ileocolica, von denen der eine mit der Ausheilung um 23 % weniger Zellen als vorher in der Klasse 1 aufwies und damit zur Norm zurückgekehrt war, enthalten desgleichen nichts gegen unsere Anschauungen; die Autoren bezeichnen selbst die Frage als offen, ob nicht in beiden Fällen eine Toxinwirkung bestand.

Im vorstehenden dürfte es bisher wohl gelungen sein, die Untersuchungsergebnisse der Autoren mit den meinigen unter den eingangs gemachten Voraussetzungen in Übereinstimmung zu bringen; wenigstens würde ich die Fälle nach den bei den Autoren gemachten Angaben in dieser Weise betrachten.

1) l. c. S. 217.

Es wird nun die Rede von einer Gruppe von Erkrankungen sein, die absichtlich bis zuletzt aufgespart wurden.

Es sind dies die 6 Diphtheriefälle der Autoren, die in der Tat ein ganz anderes Verhalten zeigen, als die 3 von mir beobachteten. Aber nicht nur mit meinen Befunden stehen diese Fälle wegen ihrer geringen Blutbildveränderungen im Kontraste, sondern auch mit denen anderer Autoren, die ebenfalls genaue Blutuntersuchungen bei der Diphtherie angestellt haben. Es ist gerade durch die Untersuchungen dieser schon länger vielfach festgestellt, daß speziell bei der Diphtherie viele Myelocyten im Blute erscheinen können. Es kann dies soweit gehen, daß man geradezu an ein leukämisches Blutbild erinnert wird. Engel hat z. B. bis zu nicht weniger als 11,9% Myelocyten in seinen Fällen gezählt. Schindler, auf dessen Angaben sich die Autoren dann berufen, fand in den von ihm beobachteten 4 Fällen gleichfalls Myelocyten, in einem nur vereinzelt, in den anderen von 0,25—1%. Wo aber Myelocyten sind, müssen auch Zellen mit wenig eingebuchteten Kernen anzutreffen sein und zwar je mehr Myelocyten sich finden, um so reichlicher, und je weniger, um so spärlicher.

Mit diesen Erfahrungen stimmen nun die Untersuchungen der beiden Autoren nicht überein. Von einem schweren Ergriffensein des Blutlebens ist bei ihren Diphtherien keine Rede, im Gegenteil, die Blutbilder sind manchmal sogar gereifter als in der Norm; in einem Falle zeigen sich umgekehrt in der Rekonvalescenz die schwereren Veränderungen und nur im letzten, allerdings dem einzigen tödlichen Falle, finden sich bedeutendere Verschiebungen in unserem Sinne.

Da ich selbst nur 3 tödliche Fälle untersucht und beschrieben habe, so könnte ich mich daher beim Vergleich nur auf den letzten Fall der beiden Verfasser berufen und würde da, wie gesagt, auf keinen Widerspruch stoßen.

Wenn man die anderen Fälle betrachtet, die sich fast durch sehr bedeutende Leukocytenzahlen auszeichnen (über 20 und 30 000 bis 38 000), so erscheint es gewiß sehr auffallend, daß bei solchen Zahlen konsequent Verschiebungen im neutrophilen Blutbilde fehlen.

Unter den vielen von mir bisher ausgeführten Untersuchungen ist keine einzige so hochgradige Vermehrung der absoluten Zahlen zu verzeichnen gewesen, bei der nicht auch das Blutbild in Mitleidenschaft gezogen gewesen wäre.

Auch unter den übrigen Untersuchungen der Autoren selbst ist sonst kein Fall, der nicht bei einer so starken Leukocytose ein schwerer verändertes Blutbild aufwies. Eine definitive Klärung der Sachlage steht demnach aus; sie wird wohl nur von einer Weiterausdehnung der Untersuchungen bei der Diphtherie zu erwarten sein.

Man darf es einstweilen nach den bisherigen Ergebnissen (die Diphtheriefälle der Autoren ausgenommen) geradezu als eine Regel betrachten, daß eine so starke Leukocytenausfuhr ins Blut nur auf Kosten der Qualität, d. h. unter größerer Beteiligung der jugendlicheren Elemente möglich ist. Während demnach bei sehr starker Leukocytose kaum etwas anderes als eine Anisohypercytose zu erwarten ist, steht natürlich bei mäßig erhöhten, normalen und subnormalen Leukocytenzahlen eine größere Anzahl von Möglichkeiten offen.

Wir treten nun in den dritten Teil der Arbeit von Flesch und Schoßberger ein, der ihre zusammenfassenden Betrachtungen und auch solche von mehr allgemeiner Natur enthält. Es sollen nur die Punkte, die nicht schon im vorausgehenden abgehandelt wurden, Besprechung finden.

Zur Verschiedenheit der physiologischen Blutbilder ist schon das Wichtigste gesagt worden; es darf wohl noch beigefügt werden, daß es für die möglichste Gleichmäßigkeit der Resultate vielleicht von Bedeutung ist, den zu Untersuchenden anzuempfehlen, in den der Prüfung vorausgehenden Tagen alle ungewohnten und exzessiven Beschäftigungen und dgl. zu vermeiden. (Dazu würden gehören alle übermäßigen körperlichen Leistungen, Exzesse im Essen, Trinken, im Sport usw.) Die Zellen des Organismus sollen sich zur Zeit der Untersuchung in einem richtigen Gleichmaße ihrer Tätigkeit befinden.

Auf p. 278 schreiben die Autoren: „Es steht unleugbar fest, daß im Stadium gewisser Krankheitsprozesse, bei denen wir auf Grund aller Erscheinungen berechtigt sind anzunehmen, daß der Krankheitserreger in vollem Maße auf den Organismus einwirkt, die physiologische Ordnung des neutrophilen Blutbildes nicht gestört ist.“ Daß derartige Krankheitsprozesse existieren, habe ich selbst zuerst feststellen können und auch ausdrücklich betont (p. 88, 116, 198 der Monographie und später mehrfach). Es dürfte gerade darin ein großer Vorzug der Methode liegen, daß sie uns erkennen läßt, ob eine bestimmte Art von Blutzellen (= die Neutro-

philen) bei einem bestimmten Krankheitsprozesse vorwiegend oder in geringerem Grade beteiligt ist oder gar nicht.

Der folgende Punkt, in dem eine Übereinstimmung ebenfalls aussteht, ist ein wichtiger. Es handelt sich um das Auftreten von Myelocyten im Blute bei Infektionskrankheiten überhaupt. Wir haben diesen Punkt schon einmal bei der Diphtherie berührt. Dadurch, daß die Autoren auf eine getrennte Zählung der Myelocyten verzichteten und sie den W-Zellen zugerechnet haben, haben sie den Wert und auch die Leichtigkeit der Beurteilung ihrer eigenen Untersuchungen sehr beeinträchtigt.

Als Grund dafür, daß sie die Myelocytenzählung unterlassen haben, führen sie an: „Mit Rücksicht auf ihre Seltenheit und weil ihr Begriff denn doch nicht so deutlich umschrieben ist, um eine Verwechslung mit den Zellen mit einem wenig eingebuchteten Kerne ganz ausschließen zu können, schien es uns der leichteren Übersicht halber zweckmäßiger, sie in die Unterklasse der Zellen mit wenig eingebuchteten Kernen einzureihen.“ Dann folgt aber die Bemerkung: „Übrigens stimmen unsere Erfahrungen bezüglich ihrer Häufigkeit mit denen Arneht's so ziemlich überein.“

Demgegenüber ist natürlich sofort zu sagen, daß, wenn die letzte Bemerkung richtig ist, die Myelocyten durchaus nicht selten von den Autoren angetroffen wurden; in nicht weniger als 25 von den 75 Fällen meiner Monographie wurden Myelocyten einmal und öfters gefunden und in 38 Fällen Zellen vom Typus W, die nach meiner Definition den Myelocyten oft ganz nahe stehen (Monogr. p. 13). Und dabei sind immer nur 100 Zellen zur Zählung verwendet worden; auch waren die beschriebenen Fälle vielfach so leichter Natur, daß das Erscheinen von Myelocyten von vornherein nicht zu erwarten war. In einem Pneumoniefalle zählte ich sogar 7^o/_o Myelocyten.

In zweiter Linie ist es kaum verständlich, wenn die Autoren einerseits zugeben, daß die W-Zellen so außerordentlich nahe den Myelocyten stehen, daß sie mit ihnen verwechselt werden können, auf der anderen Seite aber trotz der oft ungeheuren Prozentzahlen (40 und 60^o/_o gar oft, meist 10—40^o/_o) von W-Zellen, die sie selbst gefunden haben, nicht mehr Myelocyten wie ich angetroffen zu haben behaupten. Es besteht demnach hier ein nicht überbrückbarer schwerer Widerspruch.

Endlich kann nicht zugegeben werden, daß der Begriff der Myelocyten nicht deutlich umschrieben ist; ich glaube im Gegenteil, daß gerade die Charakteristik dieser Zellen die denkbar ein-

fachste ist, da es sich nur darum handelt, festzustellen, ob ein runder Kern vorliegt oder nicht. Wieviel schwieriger kann dagegen unter Umständen die Bestimmung einer Zelle aus den anderen Klassen werden!

Die Autoren bemerken außerdem, daß nach den Angaben Schindler's das Auftreten der Myelocyten verschwindend klein sei. Demgegenüber betont Schindler (p. 3 des Sep.-Abdruckes): „Gelegentlich vielfacher, zunächst nicht auf dieses Ziel gerichteter Blutuntersuchungen fiel mir auf, daß die Myelocyten durchaus nicht so selten ins Blut treten, wie frühere Angaben es darstellten.“ In seinen Untersuchungen liefert er dann den Beweis dafür. Er untersuchte 10 Pneumoniefälle, 1 Scharlach, 1 Meningitis, 4 Diphtherien, 4 Erysipele, 3 anderweitige infektiöse Zustände, 5 Typhen, 3 Malariafälle, 2 perniziöse Anämien. In allen, einen leichteren Erysipelfall ausgenommen, fand er Myelocyten in einem kleineren oder größeren Prozentsatze.

Die Arbeit C. Schindler's, die ca. $\frac{3}{4}$ Jahr nach meiner Monographie erschienen ist, enthält überhaupt in vielen wichtigen Punkten eine Bestätigung meiner Anschauungen; ihre Lektüre ist darum ganz besonders zu empfehlen.

Auf p. 285 führen F. und Sch. aus, daß das System des neutrophilen Blutbildes unabhängig von der Schwere und der Prognose des betreffenden Krankheitsfalles sei. Demgegenüber ist nochmals zu betonen, daß dies von Anfang an von mir selbst für gewisse Krankheitsformen behauptet wurde (Monogr.); in denjenigen Krankheitstypen aber, bei welchen diese Zellen immer mehr oder weniger schwere Veränderungen aufweisen — und das sind die allermeisten — läßt sich fast immer aus der Schwere des Blutbefundes und der Schwere des Krankheitsfalles ein reziprokes Verhältnis ableiten.

Auch die Untersuchungen der Autoren enthalten, wie ich hoffe gezeigt zu haben, nichts gegen diese Auffassung; einige derselben sind dabei allerdings etwas anders von mir aufgefaßt worden.

Das neutrophile Blutbild sollte nie allein, sondern immer nur in Verbindung mit der Leukocytenzahl im einzelnen Falle gewürdigt werden und nur dann im entscheidenden Sinne Verwendung finden, wenn eine vollständige (= oftmalige) und nicht eine einmalige Untersuchung vorliegt; besonders gilt dies, wie erwähnt, für mehr oder weniger chronische Fälle. In den meisten Fällen der Autoren, die genügend lange untersucht wurden (über die Ausnahmen bei der Diphtherie etc. s. oben), trat in der Tat mit der Genesung auch

eine Gesundung des Blutlebens ein, in allen tödlichen Fällen dagegen eine zunehmende Verschlechterung. Gegenüber so hervorstechend wichtigen und zahlreichen Befunden müssen einzelne Abweichungen unter allen Umständen zunächst zurücktreten. Sie werden sich wohl erst mit der Zeit, wie zu erhoffen steht, völlig erklären lassen. So ist es, um ein von den Autoren aus meiner Arbeit citiertes Beispiel zu benützen, nunmehr doch nicht mehr so sehr verwunderlich, daß in diesem Falle unmittelbar nach einem septischen Schüttelfrost keine besonders bemerkenswerte Schädigung des Blutlebens (speziell des Blutbildes) zu finden war. Es wurde bereits oben gezeigt (p. 216), daß sich auch bei Benutzung von abgetötetem, sehr reichlichem Streptokokkenmaterial beim Menschen in einem Falle keinerlei besondere Veränderungen im Blute einstellten. S. auch das folgende oben.

Eine absolut völlige Symmetrie zwischen den klinisch hervortretenden Symptomen und den Vorgängen im neutrophilen Blutleben zu verlangen, wird nicht angehen; die Untersuchung des Blutbildes hat sich eben da, wo sie in Betracht kommt, augenscheinlich als ein noch feineres Kriterium als jene bewährt.

Es sei in dieser Beziehung nur erinnert an die schon im Inkubationsstadium bei den Masern von F. und Sch. beobachteten Veränderungen, an die bei der Lungentuberkulose im 3. Stadium trotz brillanten Aussehens und Wohlbefindens von mir erhobenen schweren Befunde, an die Untersuchungsergebnisse bei sich nicht lösenden Lungenentzündungen, an die bei Komplikationen eintretenden und meist den klinischen Symptomen vorseilenden Verschiebungen des Blutbildes usw.

Es ist somit ein neuer Maßstab an die Untersuchungsmethode anzulegen, da diese die Zellenarbeit zur Grundlage hat und uns darum die Einzelphasen des bei den Infektionskrankheiten stattfindenden Kampfes, wenigstens soweit die neutrophilen Schutzzellen in Frage stehen, in feinerem Detail verrät.

Daß die individuellen Eigenschaften des befallenen Organismus sowohl wie die des invadierenden Infektionserregers von größtem Einflusse in klinischem und hämatologischem Sinne sein müssen, liegt auf der Hand und wurde schon öfters betont.

Es liegt weniger in meiner Absicht, die differentialdiagnostische und prognostische Bedeutung des Blutbefundes hier zu betonen, obwohl auch diese — in Verbindung mit den klinischen Symptomen — mit zunehmender Erfahrung immer mehr zutage treten dürfte, als vor allem immer wieder auf die wichtigste Tatsache zu

verweisen, daß es mit Hilfe der Methode gelungen ist, der Ursache der so verschiedenen und wechselvollen Leukocytenzahlen mit Erfolg nachzuspüren und damit dem Verständnisse der bislang unklar gebliebenen Begriffe der Hyper- und Hypoleukocytose, die beide hauptsächlich durch das Verhalten der neutrophilen Zellen bedingt sind, wesentlich näher zu kommen.

Vor wenigen Wochen stand im Juliusspital ein Mann in meiner Beobachtung, bei dem die Sektion ergab: beiderseitige Nebennierentuberkulose (ca. gänseeigroße käsige Knoten; ein Teil Nebennierengewebe war noch erhalten), davon ausgehend eine foudroyanteste Miliartuberkulose des gesamten Peritoneums, des Mesenteriums, Darmes; bedeutende Lebervergrößerung mit geringer Tuberkelaussaat; Milz nur vergrößert; Lungen absolut frei von älteren Tuberkuloseherden, nur sehr wenige miliare Tuberkel, besonders rechts im Unterlappen; rechtsseitige leicht hämorrhagische Pleuritis. Die Diagnose war sehr schwer, da auf den Lungen außer der sehr geringfügigen Pleuritis nichts nachzuweisen war; der Urinbefund war normal. Der Blutbefund war dagegen, wie ich es bereits an 5 Fällen gezeigt habe, wieder für Miliartuberkulose typisch: 3900 Leukocyten und eine sehr schwere Veränderung des Blutbildes. Es zeigte sich dabei das interessante Phänomen, daß, wie mir Herr Dr. Lüdke mitteilte, das Blutserum des Patienten aller und jeglicher Agglutinationsfähigkeit baar war.¹⁾ Dieselbe fehlte bei einer Verdünnung von 1:10 für Typhus, Paratyphus A und B, Coli, Cholera, 4 verschiedene Dysenteriestämme und Proteus. Sollte dies nicht mit dem Verhalten der Leukocyten in Zusammenhang gebracht werden dürfen und müssen? Wie in meinen anderen Fällen zeigte sich auch diesmal, daß das neutrophile Blutbild im Ablaufe der tödlichen Erkrankung progredient sich immer mehr verschlechterte, während dagegen bei anderen mit Hypoleukocytose einhergehenden Infektionskrankheiten (Typhus, Masern etc.) immer eine Besserung des Blutbildes einzutreten pflegt.

Wenn auch F. und Sch. angeben, ängstlich vermieden zu haben, neue Hypothesen auf Grund des neuen Tatsachenmaterials aufzustellen, so haben sie doch voll und ganz anerkannt, daß wichtige unter den bisher geltenden Anschauungen über Bord zu werfen sind; im positiven Sinne haben sie die meisten und wichtigsten

1) Unterdessen ist noch ein zweiter, ganz ähnlich gelagerter Fall von akuter Miliartuberkulose zur Beobachtung gekommen.

meiner eigenen Schlußfolgerungen, wie am Eingang dieser Arbeit gezeigt wurde, bestätigt.

Unter solchen Verhältnissen sollte man doch nicht mehr länger zaudern, in die Reform der bisherigen Anschauungen auch wirklich einzutreten. Das vorliegende Tatsachenmaterial ist schon jetzt dafür ausgedehnt genug.

F. und Sch. nehmen an dem Begriffe der Isohypercytose Anstoß. Derselbe widerspreche dem von mir selbst aufgestellten Systeme. Angesichts eines Satzes in meiner größeren Arbeit, dessen Inhalt durch meine Ausführungen bei den Fällen 61, 62, 75 und auch später durch mich selbst schon überholt wurde, sei hervorgehoben, daß eine Isohypercytose sich in der Tat öfter findet, ja sogar typisch sein kann. Auch die in dem gleichen Satze enthaltene Behauptung, daß nie eine Isohypocytose angetroffen wurde, kann nicht mehr aufrecht erhalten werden, denn in der Zwischenzeit habe ich auch hierfür Beispiele gesehen.

Ja, es sind meinem Systeme sogar einige neue Begriffe einzufügen, die gleichfalls noch denkbar sind.

Handelt es sich nämlich um eine Vermehrung der Leukocytenzahl und ist dabei das Blutbild über normal (nach Rechts) entwickelt, so liegt ein Zustand vor, der bis jetzt von mir nicht eigens bezeichnet wurde, sich aber mit dem Begriffe der Hyperhypercytose oder Dihypercytose vielleicht charakterisieren ließe. Entsprechend könnte man den Zustand mit zu geringer Leukocytenzahl und gleichfalls überentwickeltem Blutbild als Hyperhypocytose benennen. Bei normaler Leukocytenzahl und weiter nach rechts stehendem Blutbild würde es sich dann nach dieser Bezeichnung um eine Hypernormocytose handeln.

Das ganze, vollständige System würde demnach mit Bezug auf die bei der Hauptmasse der weißen Blutkörperchen, den Neutrophilen, aufzufindenden Verhältnisse lauten¹⁾:

1) Pappenheim hat gelegentlich in den Folia haematologica erwähnt, daß der Begriff der Anisocytose bereits vergeben sei; demgegenüber ist zu betonen, daß wie das folgende System ausweist, dieser Begriff dort gar nicht vorkommt, sondern immer durch ein Hypo-, Hyper- oder Normo- näher determiniert ist. Im übrigen ist dieser Begriff bei den weißen Blutkörperchen ganz neu und soll eine ganz andere Vorstellung wie bei den Roten erwecken.

Sämtliche Bezeichnungen lassen sich übrigens wie für die Neutrophilen, so auch für alle anderen Leukocytenklassen und ganz besonders für die Erythrocyten anwenden (hier dann: „Normo-, Hypo-, Hyper- etc. - Erythrocytosen“).

1. **Normale Leukocytenzahl** (Normocytose) mit
 - a) über die Norm entwickeltem neutrophilen Blutbild (Hypernormocytose),
 - b) normalem neutrophilen Blutbild (Normo(normo)cytose oder Isonormocytose oder Dinormocytose),
 - c) pathologisch verändertem neutrophilen Blutbild (Anisonormocytose),
2. **Vermehrte Leukocytenzahl** (Hypercytose) mit
 - a) über die Norm entwickeltem neutrophilen Blutbild (Hyperhypercytose, Dihypercytose),
 - b) normalem neutrophilen Blutbild (Isohypercytose),
 - c) pathologisch verändertem neutrophilen Blutbild (Aniso-hypercytose).
3. **Verminderte Leukocytenzahl** (Hypocytose) mit
 - a) über die Norm entwickelten neutrophilem Blutbild (Hyperhypocytose),
 - b) normalem neutrophilen Blutbild (Isohypocytose),
 - c) pathologisch verändertem neutrophilen Blutbild (Aniso-hypocytose).

Unter diesen verschiedenen Begriffen müssen wir uns hier speziell mit der Isohypercytose befassen, da F. und Sch. an ihr Anstoß genommen haben. Es wurde schon oben ausgesprochen, daß nach meinen Erfahrungen sehr starke Leukocytenvermehrungen (vielleicht über 20—25 000 pro cmm) ohne gleichzeitige qualitative Schädigung des Blutbildes kaum vorkommen dürften. Unter dieser Zahl habe ich dagegen wie auch F. und Sch. reine Isohypercytosen öfters beobachtet; es ist dies oben bereits ausgeführt. Wie sind nun diese zu erklären? Sollte es nach F. und Sch. wirklich nicht möglich sein, aus dem System heraus eine Erklärung für sie zu schaffen, sollte nach der Ansicht von F. und Sch. durch diese einzige den beiden Autoren einstweilen nicht erklärbare Unstimmigkeit wirklich auch das Schicksal aller übrigen, eine so durchsichtige und harmonische Entwicklung zulassenden Befunde besiegelt sein?

Selbst wenn wir das Zustandekommen der immerhin seltneren Isohypercytosen einstweilen nicht erklären könnten, wäre es meiner Anschauung nach unrichtig, mit F. und Sch. (s. p. 289) einen Auffassungsversuch auf Grund eines allereinzigen Punktes abzuweisen.

In Wirklichkeit ist eine Erklärung aber gar nicht so schwer zu geben.

Wir haben das physiologische Vorbild der pathologischen Isohypercytosen bereits kennen gelernt in einigen der sogenannten physiologischen Leukocytosen (bei der Verdauung, nach kalten Bädern, nach körperlichen Anstrengungen). Wir erklärten sie dort — wohl ganz ungezwungen — so, daß mit dem Mehrbedarf an Leukocyten zur betreffenden Zeit die Reservedepots des Organismus in Anspruch genommen werden und die Zellen, die dort bereits fertig gereift und als Vorrat zur Verfügung stehen, in der benötigten, gegen die Norm erhöhten Menge hinausgeworfen werden. Zu einer Schädigung des Blutbildes kommt es dabei natürlich fast nicht, da ja der Bedarf noch innerhalb des physiologischen Rahmens geschieht und nur Reservekräfte in Anspruch genommen werden. Es kommt also nur zu einer Ausfuhr normal ausgereifter Zellen. Worin die Aufgabe der alsdann im Blute anwesenden Zellen besteht, braucht hier nicht weiter besprochen zu werden; das ist jedoch sicher, daß mit dem Vorübergehen des Zustandes der physiologischen Leukocytose auch der Überschuß über die Normalzahl aus dem Blute wieder verschwindet. Kein Mensch wird mehr behaupten wollen, daß sie etwa wieder ins Mark zurückwandern; sie müssen daher notgedrungen zugrunde gehen, denn wenn dies nicht der Fall wäre, müßte doch irgendwo, worauf auch schon von anderen Seiten hingewiesen wurde, eine gewaltige Ansammlung nachweisbar sein. Ihrem Zugrundegehen verdankt nach Horbaczewski's Untersuchungen sicherlich auch der größte Teil der alsdann gesteigerten Harnsäureausfuhr seine Entstehung.

Unter pathologischen Verhältnissen haben wir in einzelnen Fällen eigentlich nichts anderes als eine solche physiologische Leukocytose vor uns. So könnten wir beim Tetanus, wo das neutrophile Blutbild sich unverändert zeigte, die Muskelkrämpfe wohl mit Muskelanstrengungen auf eine Stufe stellen. Ich habe mich auch gelegentlich anderer schwerer Krampfanfälle (bei Epilepsie und Hysterie) manchmal überzeugen können, daß eine ähnliche Isohypercytose auftritt. In den Fällen, in denen nach Überstehen von Infektionskrankheiten oder im chronischen Verlauf von solchen, oder nachdem schon bedeutende Anforderungen an die leukoplastischen Stätten vorausgegangen waren, eine Isohypercytose besteht (= der häufigste Fall), kann man sich wohl denken, daß durch den vorausgegangenen, so lange andauernden und stürmischen Mehrbedarf die leukoplastischen Organe gewissermaßen bis zu einem gewissen Grade hyperplastisch geworden sind und sich auf die Mehrleistung vortrefflich eingerichtet haben, daß sie sich also im Zustande einer

gewissen Hypertrophie befinden. Falls sie ihre gesteigerte Tätigkeit nicht sofort mit einem Schlage aufgeben, so ist dies daher anatomisch leicht verständlich und wohlbegründet; darum finden wir die Isohypercytose in konsequenter Weise ziemlich oft in der Rekonvaleszenz, ja sie kann bis zur Dihypercytose gesteigert sein. In Fällen, wie sie mehr oder weniger abgekapselte Eiterherde darstellen (z. B. Fall 61 und 62 unserer Monographie), geht auch immer ein akuter Verbrauch der Abkapslung voraus; außerdem läßt wohl die Eigenart des Erkrankungsprozesses in der Peripherie die Organisation der weißen Blutzellen wohl nie ganz zur Ruhe kommen; es besteht also in einem fort eine mehr oder minder starke Sollizitierung derselben. In solchen Fällen, wo alle Augenblicke aus der Peripherie eine besondere Gefahr und damit ein Mehrbedarf angemeldet werden kann, scheint eine Isohypercytose in der Tat die zweckmäßigste Vorrichtung des Körpers zu seinem Schutze zu sein. Er hat so ständig eine mächtige, äußerst bewegliche Armee zur momentanen Verfügung und eine entsprechend große Reserve in Bereitschaft.

Es ist aus mannigfachen Tierversuchen bekannt, daß auf der Höhe künstlicher Hyperleukocytosen die Tiere Infektionen vertragen, bei denen sie ohne diese unrettbar verloren gewesen wären; es ist wohl sehr gut möglich, daß sich, wenn es gelänge, starke Isohypercytosen künstlich durch irgend ein Mittel zu erzeugen, dieselben noch besser bewähren würden als die durch die Injektion erzeugten Vermehrungen, die wohl alle nach meinen Erfahrungen zu den Anisohypercytosen gehören.

Sind nun nur allein die älteren gereiften Zellen imstande, Antikörper zu produzieren, welche letztere alsdann durch den Zerfall der Zellen in Freiheit gesetzt werden? Die Anschauung, daß nur allein die am Höhepunkte ihrer Entwicklung stehenden mehrkernigen Zellen die Fähigkeit der Schutzstoffproduktion haben, wäre nach meiner Ansicht total falsch; sie dürften vielmehr nur am geeignetsten dazu sein. Wie aus den vielen von mir untersuchten Fällen hervorgeht, erscheint das Auftreten der jüngeren Formen vielmehr als eine Notwendigkeit, wenn die älteren Zellen aus dem Blutbilde verschwunden sind. Würden die jugendlicheren Zellen nichts auszurichten vermögen, so gäbe es ja bei den meisten Infektionskrankheiten dann von seiten der Leukocyten sozusagen keine Rettung mehr. Wir sehen aber tagtäglich, daß auch die schwersten Fälle mit ihrer Hilfe ausheilen können, ihre Entsendung muß also von größtem Werte sein. Es ist aber bezeichnend

für die von ihnen in dem einzelnen Falle geleistete Arbeit, daß, solange sie allein im Blute anzutreffen sind, der Organismus in den hierher gehörigen Fällen krank ist und seine Sanation sich erst mit der des Blutbildes definitiv Schritt für Schritt entwickelt. In meinen Untersuchungen, in denen die künstliche Erzeugung der am Menschen bei den Infektionskrankheiten aufgefundenen Verhältnisse beim Tiere gelungen ist, dürften für jeden, der noch an der auf diesem Gebiet herrschenden Gesetzmäßigkeit und an der Bedeutung der in Frage stehenden Umwälzungen zweifelt, die erforderlichen Beweisunterlagen zu finden sein.

Gegen die Verwertung des Befundes polynukleärer neutrophiler Zellen im akut entstehenden Eiter zugunsten unserer Anschauungen werden wohl kaum Einwände gemacht werden können. Der chronische Eiter kann dagegen deswegen keine Bedeutung für unsere Zwecke haben, weil bei seinem Zustandekommen immer auch die Gewebe wesentlich beteiligt sind. Ich habe schon einmal betont, daß es vielleicht lehrreich sein würde, bei akuten Eiterungen das Blutbild des Eiters mit dem des zirkulierenden Blutes zu vergleichen; auf diese Weise wird es wohl am ehesten möglich sein zu entscheiden, ob ein und welcher Zusammenhang zwischen den beiderseitigen Blutbildern entsteht.

Die beiden Autoren kommen dann noch auf die echte Phagocytose nach Metschnikoff zu sprechen, welche Frage jedoch meiner Ansicht nach aus der Diskussion über meine Arbeit ausscheiden muß. Meine Untersuchungen erstreckten sich nur auf die Veränderungen der Neutrophilen im zirkulierenden Blute, von echten phagocytosischen Vorgängen ist nirgends die Rede. Die erhobenen Befunde führten lediglich dazu, der Anschauung Metschnikoffs beizutreten, daß durch das Zugrundegehen der Schutzzellen die nötigen Schutzstoffe frei würden. Daß aber die neutrophilen Zellen aus dem Blute gelegentlich der zu beobachtenden Umwälzungen durch Zerfall verschwinden, haben die Autoren ja selbst zugegeben. Welch anderer Zweck könnte diesem graduell so sehr verschiedenen, so außerordentlich massenhaften Zerfall sonst innewohnen?

Im übrigen scheint in der letzten Zeit auch in Deutschland der Phagocytose weit mehr Bedeutung besonders bezüglich der bakteriziden Prozesse zuerkannt zu werden, als man nach den Ausführungen der Autoren glauben möchte. Solange keine definitive Gewißheit besteht, auf wessen Seite das Recht ist, dürfte es nutzlos sein, eine Theorie mit einer anderen als geschlagen und abgetan zu betrachten.

Wenn man wie die beiden Autoren zugesteht, daß die Unmassen von neutrophilen Zellen, die aus dem Blute verschwinden, durch Zerfall zugrunde gehen müssen (s. o.), so hat man damit meiner Ansicht nach in der Streitfrage, ob die Schutzstoffe durch Zerfall der Leukocyten oder durch eine aktive Sekretion frei werden, bereits eine feste Stellung eingenommen. Daß aber die Prozesse der Infektion und Intoxikation unter den ungezählten Millionen von Körper- und Blutzellen nicht allein auf die neutrophilen Blutzellen einwirken und daher diese auch nicht ausschließlich mit dem Schutze des Körpers beauftragt sein werden, ist selbstverständlich und von mir in meinen Arbeiten ausdrücklichst betont worden. Die neutrophilen Zellen sind nur der mächtigste und mobilste Repräsentant der zur Verteidigung des Organismus designierten Zellen und speziell unter den Blutzellen ausschlaggebend. Es ist daher gewiß der Mühe wert, ihre Arbeitsleistung genauestens zu studieren.

Die von mir angegebene Methode hat sich dazu ausgezeichnet bewährt; sie zeigt, daß im Kampf des Körpers gegen belebte und unbelebte Gifte eine mehr oder minder große Menge derselben aufgebraucht wird und daher ein Ersatz erfolgen muß, der nach bestimmten Gesetzen vor sich geht.

Je nach Art und Intensität der Infektion und Intoxikation, je nach der Eigenart des befallenen Organismus werden und müssen da Verschiedenheiten genug im einzelnen auftreten, so daß von einem Schema niemals die Rede sein darf.

Mögen aber auch im einzelnen Abweichungen sich finden, die großen Gesichtspunkte kehren immer wieder, was ja auch die beiden Autoren, wie ich eingangs zeigen konnte, zugeben mußten. Selbst in komplizierten Fällen ließen sie sich aufrecht erhalten und erkennen.

Für den weiteren Ausbau der Methode wird es allerdings vorteilhafter erscheinen, zunächst noch die Untersuchung einfacher Krankheitsbilder zu bevorzugen. Durch den systematischen Weltaufbau der Grundlagen an Hand von typischen unkomplizierten Krankheitsfälle wird auch indirekt für die Auffassung der komplizierten der größte Nutzen gezogen werden können.

Die Methode gibt uns allerdings nur Aufschluß über das Verhalten einer einzigen Zellklasse, aber einer sehr wichtigen. Es liegt der Gedanke nahe, dieses Verhalten überhaupt als vorbildlich für die Tätigkeit einer Reihe von Zellarten im Körper zu be-

trachten; unter ihnen dürften die übrigen Blutzellen wohl in erster Linie in Betracht kommen.

Dezember 1905.

Anmerk. bei der Korrektur. Nach Abschluß dieser Arbeit sind drei weitere Nachprüfungen bzw. Fortsetzungen meiner Untersuchungen erschienen:

1. Kownatzki, Blutuntersuchungen bei Puerperalfieber. Beiträge zur Geburtshilfe und Gynäkologie Bd. X Heft 2 S. 275—299, 2 Tafeln, 26 Kurven.
2. J. W. Adolf Wolff, Die Kernzahl der Neutrophilen etc. Heidelberg 1906. 147 Seiten mit vielen Tabellen und Kurven.
3. Röver, Über 25 mit Marmorek's Serum behandelte Fälle von Tuberkulose. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose Bd. 5 H. 3 1906. Hämatologischer Teil: S. 322—336.

Die sämtlichen Autoren sind in fast allen Punkten zu einer absoluten Bestätigung meiner Resultate gekommen. Auf Einzelheiten werde ich vielleicht später noch Gelegenheit haben zurückzukommen.

XIV.

Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Gießen
(Direktor: Prof. Dr. F. Moritz).

Über die Beziehungen zwischen Magensaftsekretion und Darmfäulnis.

Von

D. von Tabora.

Von jeher sind es hauptsächlich zwei Eigenschaften gewesen, welche die physiologische Bedeutung des Magensaftes ausmachen: seine verdauende und seine desinfizierende Kraft. Beide haben zu verschiedenen Zeiten und von verschiedenen Beurteilern ganz verschiedene Wertung erfahren. Zur Feststellung der Rolle, welche der verdauenden Funktion des Magens im Haushalte des Organismus zukommt, habe ich vor einiger Zeit eine Anzahl von Untersuchungen mitgeteilt (1), welche ergeben hatten, daß, wenn man nicht die normale, sondern die maximale Leistung des gesamten Verdauungsapparates bei vorhandener oder fehlender Magensaftsekretion zum Maßstab für den Funktionswert der letzteren nimmt, in der Tat für die Aufrechterhaltung der normalen Funktionsbreite der Verdauungsarbeit die sekretorische Magenfunktion unumgänglich notwendig ist. Damit dürfte, wie ich glaube, dieser Streitpunkt seine definitive Erledigung gefunden haben.

Parallel mit den vorerwähnten habe ich eine Reihe weiterer Untersuchungen zur Klarstellung des Funktionswertes jener anderen dem Magensaft zugeschriebenen Eigenschaft, seiner antiseptischen Kraft, angestellt. Auch hier standen sich zwei Auffassungen diametral gegenüber, und es erscheint mit Rücksicht auf die Deutung der von mir erhaltenen Resultate erforderlich, einen Überblick über die Entwicklung dieser Lehre vorzuschicken.

Als erster hat Bunge (2) die Hauptaufgabe der Magensalzsäure darin erblickt, die mit der Nahrung in den Magen gelangenden Mikroorganismen zu töten, welche durch Einleitung von

Zersetzungs Vorgängen im Verdauungskanal einen Teil der Nahrung schon vor der Resorption zerstören und durch die gebildeten Zersetzungsprodukte lästige Symptome hervorbringen oder gar als Krankheitserreger das Leben gefährden können. In der Tat war durch zahlreiche Untersuchungen schon vorher nachgewiesen worden, daß der Salzsäure in den im Magensaft vorkommenden Konzentrationen eine zwar nur relativ geringe gärungshemmende, dagegen eine erhebliche fäulniswidrige Kraft zukommt und daß insbesondere die meisten pathogenen Bakterien eine sehr geringe Widerstandsfähigkeit gegen die Magensalzsäure besitzen. Freilich hatten diese Feststellungen, wie schon Mester (3) hervorhob, hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf die Verhältnisse beim Menschen nur beschränkten Wert; der in den verschiedenen Phasen der Verdauung wechselnde Gehalt des Mageninhaltes an freier Säure, die im umgekehrten Verhältnis zur Menge der letzteren stehende Raschheit des Chymusübertritts in den Darm (Pawlow (4)) und noch eine Reihe weiterer im Einzelfalle zu berücksichtigender Faktoren boten weit größere Hindernisse für die richtige Bewertung der baktericiden Funktion als das eindeutige bakteriologische Experiment. Erst die Versuche Kijanski's (5) gaben darüber besseren Aufschluß; er entnahm gesunden und magenkranken Individuen kürzere oder längere Zeit nach Einnahme von Probemahlzeiten Mageninhalt durch die Schlundsonde und fand regelmäßig, daß der Bakteriengehalt des Ausgehberten in hohem Grade von der Menge der mit der Nahrung eingeführten Bakterien abhängig war, in salzsäurehaltigem Mageninhalt jedoch rasch abnahm, bei zu geringem oder fehlendem Salzsäuregehalt dagegen erheblich zunahm. Freilich sagten diese an sich sehr interessanten Befunde nichts über die für die Pathologie weit wichtigere Frage aus, eine wie große Bakterienmenge bei verschiedenem Verhalten der Magensaftsekretion den Pylorus passiert, und welchen Einfluß dieses Verhalten auf die Lebens-eigenschaften der in den Darm übertretenden Bakterien und die davon abhängigen Zersetzungs Vorgänge im Darmkanal ausübt. Den ersten Versuch zur Erforschung der Größe dieses Einflusses unternahm Kast (6); er neutralisierte den Magensaft gesunder Personen mehrere Tage hindurch mit großen Dosen von kohlen-saurem Kalk bzw. doppeltkohlen-saurem Natron und konnte danach eine erhebliche Steigerung der Ätherschwefelsäureausscheidung im Harn feststellen, die auf Grund der Angaben von Baumann (7) als direkter Ausdruck der Intensität der Darmfäulnis, also der

bakteriellen Eiweißzersetzung angesehen wurde. Fast gleichzeitig fand Wasbutzki (8) bei bestehender An- oder Subacidität, sowie bei intensiver bakterieller Zersetzung im Magen, Vermehrung der gepaarten Schwefelsäuren und meist auch starke Indikanreaktion; Verminderung der Ätherschwefelsäure fand sich dagegen, wenn bei fehlender HCl starke Milchsäure- und Buttersäuregärung stattfand, so daß es schien, als wenn in diesen Fällen die so produzierten abnormen Säuren die Rolle der HCl übernommen hätten. Die gleiche Herabsetzung der Ätherschwefelsäureausscheidung ergab sich bei Hypersekretion mit Hefegärungen. Einwandfreie Schlüsse lassen sich jedoch aus Wasbutzki's Befunden nicht ohne weiteres ziehen, da es sich bei den von ihm untersuchten Fällen von Anacidität ausnahmslos um vorgeschrittene Magencarcinome handelte, bei denen möglicherweise noch andere, später zu erwähnende Einflüsse auf die Ausscheidung der Fäulnisindikatoren bestehen. Doch hat auch Simon (9) an geeigneterem Material feststellen können, daß bei Sub- und Anacidität das Harnindikan vermehrt, bei Hyperacidität normal oder vermindert ist; auch bei seinen Untersuchungen ergab sich, daß bei Anaciditas hydrochlorica die Vermehrung der Indikanmenge fehlte, wenn gleichzeitig Milchsäuregärung im Magen bestand.

Gegen die von Kast gegebene Deutung seiner Versuche — im Sinne einer damit bewiesenen antiseptischen Wirkung der Magensalzsäure auf die Darmfäulnis. — hat auf Grund eigener Beobachtungen v. Noorden (10) aufs Nachdrücklichste Einspruch erhoben. Die von ihm mit CaCO_3 behandelten Fälle schieden zwar auch vermehrte Mengen von Ätherschwefelsäuren aus, doch überstiegen die absoluten Werte keineswegs die noch in der Breite des Normalen oft beobachteten Maxima; v. Noorden hielt es für sehr wahrscheinlich, daß in den Kast'schen Versuchen die Überschwemmung des Darmkanals mit großen Alkalimengen abnorme Verhältnisse, insbesondere für die Bildung und Resorption von Fäulnisprodukten geschaffen hatte, und daß diesem Momente nicht aber dem Salzsäureausfall, die beobachtete Vermehrung der gepaarten Schwefelsäuren zuzuschreiben sei. Zwischen dem Grade der Darmfäulnis und der Menge der HCl im Magen bestehe in weiten Grenzen völlige Unabhängigkeit voneinander. Die Salzsäure des Magens wirkt nicht über die Grenze des Organs hinaus desinfizierend und hat insbesondere mit der Desinfektion des Darmes nichts zu tun. Zwar werde dadurch der Tatsache der Baktericidie der HCl nicht Abbruch getan, das sei aber etwas

ganz anderes als die Annahme, daß der Magensaft über die Grenze des Pfortners hinaus einen bestimmenden Einfluß auf den Ablauf der Darmfäulnis gewinnt. Um so mehr glaubte sich v. Noorden zu diesem ablehnenden Urteil berechtigt, als er auch bei a priori Anaciden bei gemischter Kost niemals abnorm hohe Zahlen für Ätherschwefelsäure hatte finden können.

Die Untersuchungen von Stadelmann (11), Hagetorn (12), Jawein (13) und J. Strauß (14) über den Einfluß von Alkalien auf die Darmfäulnis ergeben ganz widersprechende Resultate. Stadelmann beobachtete deutliches Ansteigen der gepaarten Schwefelsäuren nach Alkalidarreichung, ebenso Hagetorn, letzterer allerdings nur nach zitronensaurem, nicht nach doppelkohlen-saurem Natron: J. Strauß konnte auf kohlen-sauren Kalk eine Zunahme der Darmfäulnis nicht feststellen und auch Jawein schließt aus seinen Versuchen, daß Alkalizufuhr ohne Einfluß auf die ASO_3 -Ausscheidung sei. Immerhin fällt jedoch bei Durchsicht seiner Zahlen auf, daß die Ätherschwefelsäuren doch fast durchweg, wenn auch nicht erheblich, vermehrt sind und die Konstanz dieses Befundes scheint mir gegen Jawein's eigene Schlußfolgerungen bedenklich ins Gewicht zu fallen. Gleichwohl konnte den v. Noorden'schen Einwänden so lange eine Berechtigung nicht abgesprochen werden als durch andersartige Versuchsanordnung die Möglichkeit, daß die von Kast und Stadelmann behauptete Wirkung der Alkalien auf die Darmfäulnis durch andere Momente als die Neutralisation der Magensalzsäure allein bedingt sei, nicht ausgeschlossen war. Auf dieser Überlegung fußend, schlug Biernacki (15) den entgegengesetzten Weg ein; er gab an- und subaciden Nephritikern zu einer konstanten Diät Salzsäure, und konnte danach mit großer Regelmäßigkeit ein rasches Absinken der Ätherschwefelsäuren feststellen. Wurde die Salzsäuredarreichung wieder ausgesetzt, so stiegen die Werte für gepaarte Schwefelsäuren ebenso prompt wieder an. Biernacki hielt es danach für unzweifelhaft, daß das Ausbleiben oder der verminderte Gehalt an HCl im Magen an der Steigerung der Zer-setzungsprodukte im Darmkanal beteiligt war und vermutete, daß seinerseits das Fehlen der HCl im Magen erhöhte Darmfäulnis verursacht; für letztere Annahme schien insbesondere der Umstand zu sprechen, daß der Grad der Darmfäulnis jeweils in direkter Proportion zur Verminderung der HCl stand. Auch Schmitz (16) gelangte zu ganz ähnlichen Resultaten hinsichtlich der Wirkung

der Salzsäurezufuhr auf die Ausscheidung der enterogenen Fäulnisprodukte.

Das Vorhandensein einer gesetzmäßigen Beziehung zwischen Darmfäulnis und Magensaftsekretion schien somit ausreichend bewiesen. Eine weitere Stütze erhielt diese Lehre durch die Tierversuche Mester's, der bei nach Cahn (17) durch längeren Chlorhunger anacid gemachten Hunden das Verhalten der Darmfäulnis unter bestimmten alimentären Einflüssen studierte. Bei Verfütterung von durch Auskochen in destilliertem Wasser chlorfrei gemachtem Fleisch erschien die Darmfäulnis zunächst nicht oder doch nur wenig vermehrt; es ergab diese Versuchsreihe demnach eine gewisse Analogie mit den Befunden v. Noorden's bei Anaciden. Mester zog jedoch daraus — mit Recht — lediglich den Schluß, daß unter besonderen Umständen auch bei völligem Mangel der freien Salzsäure eine Zunahme der Darmfäulnis ausbleiben könne. Wurde dagegen faules Fleisch verfüttert, so stieg die Menge der ausgeschiedenen Ätherschwefelsäuren erheblich an, während bei normaler Magensaftsekretion selbst innerhalb weiter Grenzen derartige Ungleichheiten in der Qualität der Nahrungsmittel ohne Einfluß auf die Darmfäulnis blieben.

Diese anscheinend durchaus klaren und einwandfreien Resultate, sowie die sich daraus zwanglos ergebenden Schlußfolgerungen hinsichtlich des Einflusses der Magensalzsäure auf die bakterielle Eiweißzersetzung im Darne konnten auch durch die Befunde von Gerhardt (18), H. Strauß (19), Strauß und Philippsohn (20) keine Beeinträchtigung ihrer Beweiskraft erfahren. Zwar fand sich beim Achylier Gerhardt's keine Vermehrung des Indikans und der Ätherschwefelsäuren, aber einerseits bestanden Durchfälle, die sehr wohl, worauf schon Bartoschewitsch und Hoppe-Seyler hingewiesen haben, eine verminderte Ausscheidung der gepaarten Schwefelsäure im Harn zur Folge haben können. Eine Untersuchung der Fäces auf vorhandene Fäulnisprodukte ist jedoch unterblieben und überdies läßt sich mit Rücksicht darauf, daß gleichzeitig der dringende Verdacht einer tuberkulösen Peritonitis bestand, auch die Möglichkeit einer Störung der Darmresorption nicht von der Hand weisen. Strauß, wie Strauß und Philippsohn, fanden bei Achylia gastrica relativ hohe, bei Hypersecretio continua relativ niedrige Werte für Ätherschwefelsäuren; trotzdem schließen sie daraus nicht, daß das Verhalten der HCl einen weitgehenden Einfluß auf die Zersetzungs Vorgänge im Darmkanal habe, weil die gefundenen

Werte noch nicht pathologisch sind, sondern an der oberen Grenze des Normalen liegen. Demgegenüber muß bemerkt werden, daß dieser Übergang ein durchaus fließender ist; ferner ist auch hier eine Kotuntersuchung auf Indol etc. nicht ausgeführt und schließlich trifft diese Fälle der gleiche Einwand, den Mester gegen die v. Noorden'schen Schlüsse erhoben hat: sie beweisen bestenfalls nur, daß auch beim Daniederliegen der Salzsäuresekretion unter gewissen günstigen Bedingungen, wie passend zusammengesetzte Kost etc. eine pathologische Steigerung der Darmfäulnis ausbleiben kann. Die schärfste Kritik haben jedoch neuerdings die Untersuchungsergebnisse aller Autoren, die zur Annahme einer über den Pylorus hinaus sich erstreckenden antiseptischen Wirkung der Magensaftsekretion gekommen waren, durch Schütz (21) erfahren. In erster Linie verwirft Schütz das Baumann'sche Prinzip einer Bemessung der Darmfäulnis nach der Menge der Ätherschwefelsäuren im Urin, weil dabei der unbekannt Teil der aromatischen Paarlinge, der unresorbirt mit den Fäces abgeführt wird, völlig vernachlässigt wird, weil ferner ein großer Teil der Fäulnisprodukte bei dem Wege durch den Körper spurlos verloren geht und daher nicht mitbestimmt wird, und weil schließlich die Menge der gepaarten Schwefelsäure auch nach der besonderen Assimilierbarkeit des Nährmaterials verschieden ausfallen muß, da die Größe der Fäulnis von der verfügbaren Menge fäulnisfähigen Materials abhängt, diese Menge aber in naher Beziehung zur Resorbierbarkeit der Nahrung steht. Abgesehen von der Anwendung der Baumann'schen Methode macht Schütz noch weitere, spezielle Einwände gegen die von Kast, Stadelmann, Biernacki, Schmitz, Mester u. a. gegebene Deutung ihrer Versuche geltend. Die Alkaliversuche seien nicht im angegebenen Sinne beweisend, weil allein durch Zusatz eines Alkalis, wie Blumenthal (22) für die Milch zeigen konnte, die Eiweißfäulnis gesteigert wird, und es somit unberechtigt sei, diese Steigerung auf Rechnung des Salzsäureausfalls zu setzen; speziell bei Darreichung von kohlensaurem Kalk würde eigentlich CaCl_2 eingeführt; dies wird resorbiert und Ca in den Darm ausgeschieden und mit dem Kot entleert. Dabei wird aber, da Säuren und Basen sich aufeinander verteilen, etwas H_2SO_4 mit in den Darm genommen, was ein relatives Absinken der Sulfat-schwefelsäure und damit anscheinend Steigen der Ätherschwefelsäure bedingt. Ferner wird ein Teil des Ca mit dem Schwefelwasserstoff des Darms zu CaS , der unlöslich ist und gar nicht zur

Resorption gelangt, so daß ein Teil S überhaupt nicht in den Stoffwechsel aufgenommen wird. Bei den kleinen Zahlen, um welche es sich bei den Ätherschwefelsäuren überhaupt handelt, seien diese Fehlerquellen nicht zu vernachlässigen. Die Resultate von Biernacki und Schmitz hält Schütz für auf Irrtum beruhend, weil die geringen Mengen von zugeführter Salzsäure den Bakterien nicht viel geschadet haben könnten; auch die Voraussetzung der Versuche Mester's, als könnten beim Salzhunger allein die Folgen des HCl-Ausfalls zur Geltung kommen, sei irrig, weil hierbei die Schwefelsäure der Eiweißkörper keine anorganischen Basen findet, sich daher mit organischen Paarlingen ab-sättigen muß und so einen Teil der aromatischen Fäulnisprodukte vor der Oxydation bewahrt und als gepaarte Schwefelsäure in den Harn übergehen läßt.

Soweit die Einwände Schütz's, die ich zum großen Teil im Wortlaut wiedergegeben habe. Auf diesen kritischen Überlegungen fußend hält Schütz die Beziehungen zwischen Magensaft und Darmfäulnis überhaupt für wenig wahrscheinlich und glaubt dies durch folgende Versuche bewiesen zu haben. Brachte er Hunden große Mengen eines darmfremden Bakteriums — *Vibrio Metschnikoff* — durch eine eigens konstruierte Kanüle mit Umgehung des Magens direkt ins Duodenum, so gingen die Bakterienmassen größtenteils schon im Dünndarm zugrunde und passierten nur in kaum nennenswerter Menge die Ileocöcalklappe; aus dem unteren Colon und Rektum der getöteten Tiere ließen sich überhaupt keine *Metschnikoff* mehr züchten. Ein genau gleiches Resultat erhielt Schütz, wenn er das Bakterium mit dem Fressen per os gab; auch hier gelangte dasselbe nicht mehr lebensfähig in die unteren Darmabschnitte, ließ sich jedoch aus den oberen noch in großen Mengen züchten. Dieses Experiment beweist in der Tat, daß *Vibrio Metschnikoff* entwicklungsfähig aus dem Magen in den Darm gelangt, um erst dort zugrunde zu gehen; wie Schütz annimmt, durch dem Darm selbst eigene, bakterientötende Kräfte. Die Desinfektionstätigkeit der freien HCl genüge ihres zeitlich begrenzten Auftretens wegen nicht, den Darm vor Infektion zu bewahren; diese Erfahrung will Schütz auch auf die Frage der Darmfäulnis ausgedehnt wissen.

Es muß jedoch a priori fraglich erscheinen, ob die Versuchsergebnisse Schütz's zu einer solchen Verallgemeinerung berechtigen. Wenn man selbst von dem Einwände absieht, den sich der Autor selbst macht, daß nämlich die Untersuchung, in welcher

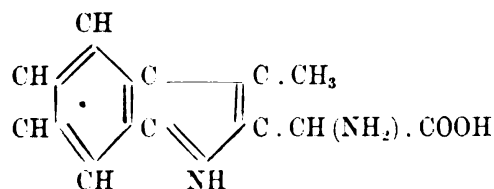
Konzentration die Salzsäure den *Vibrio Metschnikoff* tötet, noch aussteht, so läßt sich aus den Versuchen nur folgern, daß die desinfizierende Kraft des Magens von der autochthonen des Darms erheblich übertroffen wird, und daß die erstere gegenüber großen Mengen eines bestimmten Bakteriums sich als unzulänglich erweist. Der überaus komplizierten Natur der Fäulnisvorgänge im Darm gegenüber muß jedoch die Anschauung, als könne die Magensaftsekretion nur im Sinne direkter Bakterientötung auf den Ablauf der bakteriellen Zersetzungs Vorgänge Einfluß nehmen, als eine unzulängliche erscheinen. Vielmehr liegt die Möglichkeit nahe, daß durch das quantitative und qualitative Verhalten des Magensaftes der Nährboden für die Bakterien in gesetzmäßiger Weise verschieden gestaltet wird, und daß so der Magensaftsekretion eine mehr indirekte, regulierende Wirkung auf die Darmfäulnis zukommt. Die Annahme eines bestehenden Zusammenhanges wird schon durch allgemein anerkannte klinische Tatsachen nahegelegt; denn wenn man die Bedeutung berücksichtigt, welche die bakteriellen Zersetzungsprozesse für das Zustandekommen schon der normalen und vollends der pathologisch gesteigerten Darmperistaltik haben, so muß es höchst auffällig erscheinen, daß so überaus häufig bei Hyperacidität Verstopfung, bei Anacidität Durchfall besteht. Daß speziell die Diarrhøe bei *Achylia gastrica* in der Regel nicht etwa die Folge eines bestehenden Darmkatarrhs ist und sich auch aus dem Übertritt von mechanisch wie peptisch unzureichend vorbereitetem Mageninhalt in den Darm nicht ausreichend erklärt, habe ich schon früher an anderer Stelle auseinandergesetzt; es mußte also in der Tat eine qualitative oder quantitative Änderung der Zersetzungs Vorgänge vorliegen und diese in irgend einer Beziehung zur Sekretionsanomalie stehen.

Welcher Art konnte diese Beziehung sein und wie gestaltet sich überhaupt der Ablauf der Zersetzungs Vorgänge im Darmkanal?

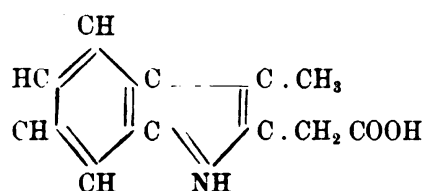
Die schon normalerweise im Darm vor sich gehenden Zersetzungsprozesse sind von zweierlei Art: Gärung — der Kohlehydrate — und Fäulnis des Eiweißes; unter normalen Verhältnissen überwiegt im ganzen Dünndarm die Gärung, erst im Dickdarm beginnt die Fäulnis. Der Dünndarminhalt zeigt bis hinunter zur Bauhin'schen Klappe saure Reaktion. Diese saure Reaktion rührt in dem unmittelbar hinter dem Pylorus gelegenen Darmabschnitte von der Magensalzsäure, weiter unten jedoch, wie Macfayden, Nencki und Sieber (23) gezeigt haben

von organischen Säuren her, und zwar hauptsächlich von solchen, die bei der Vergärung des Zuckers gebildet werden; Aschenanalysen des aus einer Fistel des untersten Dünndarmabschnittes ausfließenden Dünndarminhalts ergaben, daß die Basen zum weit-aus größeren Teile an organische Säuren gebunden waren und zwar war dieser Anteil bei Kohlehydratnahrung erheblich größer als bei Fleischkost. Die bei normaler Kostzusammensetzung aus dem Dünndarminhalt von Macfayden, Nencki und Sieber isolierten Mikroben vergärten aber ausschließlich Kohlehydrate unter Bildung organischer Säuren und erwiesen sich gegen Säureeinwirkung sehr resistent, während die Spaltpilze der Eiweißfäulnis bei saurer Reaktion des Mediums rasch zugrunde gehen. Nun haben die Untersuchungen zahlreicher Autoren übereinstimmend ergeben, daß ein Teil der Dünndarmflora an Gärungserregern konstant vorkommt; es sind dies die sogenannten „obligaten“ Darmbakterien, das *B. coli commune* und *lactis aerogenes*. Ob nun die Tätigkeit dieser Mikroorganismen durch die produzierten Säuren allein auf die Fäulniserreger deletär wirkt, oder ob sie, wie neuerdings gezeigt worden ist, noch andere, spezifisch fäulnishemmende Stoffe erzeugen, kann zunächst außer Betracht bleiben; sicher ist, daß die „antiseptische“ d. i. gegen die Eiweißfäulnis bzw. deren Erreger gerichtete Aktion durch die Anwesenheit von Kohlehydraten beeinflusst, ja durch diese erst ermöglicht wird, so daß durch das Zusammentreffen bestimmter Bakterien einerseits, vergärbaren Kohlehydrats andererseits die Fäulnis aufgehoben wird. Der direkte Beweis dafür ist durch Brudzinski (24) erbracht worden, der durch Verfütterung von *B. lactis aerogenes* in zuckerhaltigen Nährlösungen die durch *B. proteus* bei Säuglingen hervorgerufene Darmfäulnis verringern konnte; einen noch klareren Einblick in diese Verhältnisse geben die Untersuchungen Bienstock's (25), der zeigen konnte, daß wenn eine Mischinfektion des von ihm als der hauptsächlich Fäulniserreger angesprochenen *B. putrificus* mit den obligaten Darmbakterien — *coli* und *lactis aerogenes* — erfolgt, auf zuckerhaltigen Nährböden das Wachstum des *putrificus* sofort gehemmt wird; auf zuckerfreien vermag er sich wohl zu vermehren, doch kommt es nicht zum Auftreten von Fäulnis. Es besteht also ein gewisses Ausschließungsverhältnis zwischen Gärungs- und Fäulniserregern; erstere sind vorwiegend im Dünndarm, letztere dagegen im Dickdarm, dessen Inhalt alkalische Reaktion zeigt, einheimisch. Dieses Verhältnis kann jedoch dann eine Verschiebung erleiden, wenn das quantitative Verhältnis

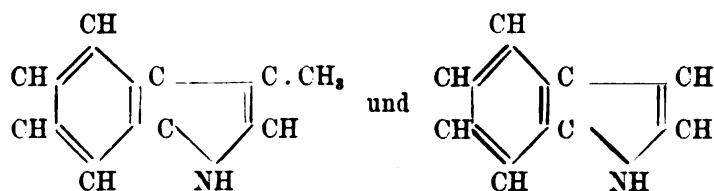
und die Aktivität der autochthonen Bakterienarten durch Veränderung der Lebensbedingungen eine Verschiebung erfährt — können doch z. B. auch die Colibakterien, die für gewöhnlich nur Kohlehydrate zersetzen, zu Fäulniserregern werden, wenn ihnen kein Kohlehydrat mehr zur Verfügung steht — oder wenn es zur Einwanderung „fakultativer“ Darmbakterien kommt, welche unter günstigen Bedingungen die obligaten entweder überwuchern oder, was vielleicht noch häufiger der Fall sein dürfte, zu diesen in ein symbiotisches Verhältnis treten, das zum Auftreten von Eiweißfäulnis führt. Daß verschiedene Ernährungsweise eine durchgreifende Änderung der Bakterienflora im Dünndarm zur Folge hat, konnten schon Macfayden, Nencki und Sieber zeigen; unter den von ihnen bei reiner Fleischkost isolierten Arten zersetzte der *Bacillus liquefaciens ilei* zwar Eiweiß in erheblichem Maße, ohne es jedoch zur eigentlichen Fäulnis (Bildung von Indol, Skatol, Methylmercaptan) zu bringen. Der Grund für letztere Tatsache wurde schon von den genannten Forschern im Sauerstoffmangel vermutet; in der Tat ist es später Bienstock gelungen, die bakteriologische Grundlage für das Verständnis dieser Erscheinung zu liefern. Die Eiweißfäulnis ist nach seinen Untersuchungen Produkt der Tätigkeit anaerob wachsender Spaltpilze, insbesondere des *B. putrificus*; bei der reinen *Putrificus*fäulnis werden jedoch Indol und Skatol nicht gebildet, vielmehr ist das Auftreten letzterer Substanzen nur bei Mitbeteiligung von Aeroben möglich. Daß Bakterien Gemische eine viel intensivere Tätigkeit im Sinne der Zersetzung enthalten können, als die einzelnen Arten, war zwar eine bakteriologisch längst gewürdigte Erscheinung, die durch Bienstock in ihrer speziellen Gültigkeit für die Bakteriensymbiose im Darm Bestätigung fand; doch hat erst Gerhardt (26) in seinem umfassenden Sammelreferate über Darmfäulnis auf den Chemismus der dabei zustande kommenden Prozesse hingewiesen. Wie er a. a. O. darlegt, geht die Muttersubstanz des Indol und Skatol, das Tryptophan (Skatolaminessigsäure)



unter H₂-Aufnahme und Abspaltung von Ammoniak über in Skatol-essigsäure



welche sowohl bei anaerober Fäulnis wie im Darminhalt gefunden wurde; der weitere Abbau der Skatolelessigsäure zu Skatokarbonsäure, Skatol und Indol



erfolgt unter (Kohlensäureabspaltung und) Sauerstoffaufnahme; dieser Teil des Abbaus kann somit nur durch die Tätigkeit von solchen Bakterien zustande kommen, welche nicht sauerstofffeindlich sind, also unter Bedingungen, die im Darmkanal bestehen. „Bei rein anaerober Zersetzung macht der Prozeß deshalb bereits bei der ersten Phase Halt.“ Diese Klarlegung der Vorgänge bei der Indolbildung gibt uns gleichzeitig einen Hinweis auf die Wichtigkeit der letzteren als Ausdruck der darmspezifischen Eiweißfäulnis; dieser Punkt soll später noch genauer erörtert werden.

Ziehen wir aus diesen Tatsachen die Nutzenanwendung für unsere Frage, so ergibt eine einfache Überlegung, daß das Verhalten der Magensaftsekretion nicht ohne Beziehung zu den Vorgängen im Darm sein kann. Ist die Sekretion normal oder gar gesteigert, so wird zunächst — bei einem bestimmten Säuregrade des Magen chymus — die Amyolyse gehemmt. Es kann also nur ein geringer Teil der eingeführten Kohlehydrate im Magen als Zucker resorbiert werden, die überwiegende Menge gelangt unverändert in den Darm und wird erst dort saccharifiziert; es erhalten somit die stets vorhandenen obligaten Darmbakterien das ihnen am meisten zusagende Nährsubstrat und können in zweifacher Weise der Fäulnis entgegenarbeiten: durch die Produktion spezifisch hemmender Stoffe und durch die Bildung organischer Gärungssäuren, die im Verein mit der den Pylorus passierenden Magensalzsäure das von Pankreas und Darmschleimhaut gelieferte Alkali neutralisieren und so die normale saure Reaktion des Dünndarminhalts, die ihrerseits den Fäulniserregern feindlich ist, bedingen. Ein Teil derselben wird überdies von vornherein durch die Magensalzsäure ver-

nichtet, und da nach den durch die klinische Beobachtung auch für den Menschen durchaus bestätigten Versuchen Pawlow's am Fistelhund die Aufenthaltsdauer der Ingesta im Magen eine um so größere ist, je rascher und in je größerer Menge freie HCl auftritt, so dürfen wir die direkte Baktericidie des Magensaftes bei Normacidität und Hyperacidität, vollends bei Hypersekretion, keineswegs unterschätzen; geht doch aus den schon erwähnten Versuchen von Kijanowski auch hervor, daß der Bakteriengehalt der ausgeheberten Proben in hohem Grade von der Aufenthaltsdauer der eingeführten Bakterien im salzsäurehaltigen Mageninhalt abhängt. Doch gilt dies nur für die Fäulnisbakterien; den acidophilen Gärungserregern gegenüber ist der Magensaft machtlos, ihnen sogar förderlich, wie uns die Befunde von Hefe und Sarzine in hyperaciden Magensäften täglich zeigen. Schließlich kommt auch noch in Betracht, daß ein Teil des Eiweißes bei normaler oder gesteigerter Sekretion schon im Magen abgebaut und resorbiert wird, so daß die Menge fäulnisfähigen Materials eine nicht unerhebliche Verminderung erfährt.

Gerade entgegengesetzt muß sich das Verhalten bei fehlender Magensaft- bzw. Salzsäuresekretion gestalten. Das Eiweiß wird im Magen gar nicht angegriffen, geschweige denn in resorbierbaren Zustand gebracht; hingegen unterliegt die Stärke in ausgedehntem Maße der Saccharifizierung und folgenden Resorption. Es werden also die obligaten ebenso wie eventuelle fakultative Gärungserreger in der Entfaltung ihrer „antiseptischen“ Kräfte keineswegs begünstigt; hingegen finden die Fäulniserreger reichliches Angriffsmaterial. Die durch Säurezutritt nicht geminderte Alkaleszenz der Darmsekrete ist ihnen zudem eminent förderlich und vor allem können sie ungestraft in beliebiger Zahl vom Magen aus in den Darm einwandern.

Die vorstehenden Ausführungen geben im wesentlichen die Ansichten wieder, die ich über den Zusammenhang von Magensaftsekretion und Darmfäulnis schon vor etwa 2 Jahren dargelegt habe (27); die damals in nahe Aussicht gestellte Veröffentlichung der Untersuchungsreihen, die einen Beweis für diesen Zusammenhang erbringen sollten, ist durch äußere Umstände verzögert worden. Inzwischen sind mehrere Arbeiten erschienen, die in erfreulicher Weise zur Klärung der Frage beigetragen haben. In sehr sorgfältigen Untersuchungen haben Rolly und Liebermeister (28) die Ursachen der Abtötung von Bakterien im Dünndarm — des Kaninchens — zu erkunden gesucht. Sie fanden zunächst, daß die

von Kohlbrugge (29), Klein (39) u. a. behauptete Sterilität des leeren Dünndarms insofern nicht als eine absolute anzusehen sei, als in anscheinend sterilen Dünndarmschlingen, falls sie abgebunden, aber sonst völlig intakt in der Bauchhöhle belassen werden, nach einigen Stunden sich leicht Bakterien nachweisen lassen; regelmäßig findet sich jedoch im unteren Ileum eine große Anzahl von Bakterien, deren Hauptmasse das *B. coli* ausmacht. Weder dem Darmsaft, noch den Drüsensekreten insbesondere auch nicht den Gallensäuren, konnten sie entwicklungshemmende Eigenschaften zuerkennen. Dagegen kommt dem Gehalt des Dünndarmchymus an Säuren, insbesondere an Magensalzsäure, eine große Bedeutung bei der Entwicklungshemmung der Bakterien im Dünndarm zu. Zwar erwies sich auch nach Neutralisierung des Magensaftes durch Sodalösung der Dünndarm des auf Karenz gesetzten Kaninchens noch imstande, in den Magen eingeführte Bakterienkulturen abzutöten; aber es liegt wohl nahe, anzunehmen, daß erst das Zusammenwirken der baktericiden Kräfte beider Organe die normale Funktionsbreite, wie für die Eiweißverdauung, so auch für die Fäulnishemmung bedingt. Rolly und Liebermeister fanden ferner, wie schon vor ihnen Lembke (31), Hammerl (32), u. a., daß der Chymus des Magens und der oberen Dünndarmabschnitte bei Kaninchen, die sich in voller Verdauung befanden, eine ganz andere Bakterienflora zeigte, als der des unteren Ileum und des Colon, und folgern daraus mit Recht, daß die Flora dieses unteren Darmabschnittes stationär und unabhängig von den mit der Nahrung eingeführten Bakterien sein muß; damit ist ein weiterer Beweis für die Existenz „obligater“ Darmbakterien erbracht. Wurden durch experimentelle, schwere Schädigung der Dünndarmschleimhaut abnorm günstige Bedingungen für das Bakterienwachstum geschaffen, so erfolgte diese Vermehrung trotz Steigerung der Peristaltik, welche letztere sonst zwar nicht an sich, wohl aber dadurch, daß die Bakterien infolge der Ortsveränderung ganz verschiedene, den einzelnen Arten sehr verschieden zuträgliche Säure- resp. Alkaleszenzgrade des Chymus durchlaufen müssen, entwicklungshemmend wirkt. Eine sichere Erklärung dafür, wie die Abtötung der Bakterien im Dünndarm — abgesehen von der Acidität des Chymus — erfolgt, vermochten die genannten Autoren nicht zu geben; sie vermuteten als Ursache die vitale, normale Tätigkeit des Schleimhautepithels.

Doch auch diese Frage hat durch Arbeiten der allerjüngsten Zeit eine befriedigende Beantwortung erfahren. Ausgehend von

gleichgerichteten Versuchen Eijkmann's (33) fanden Conradi und Kurpjuweit (34), daß bei den meisten Bakterien während des Wachstums ihrer Kulturen durch intermediären Stoffwechselentwicklungshemmende Stoffe entstehen, welche an antiseptischer Wirksamkeit selbst die Karbolsäure übertreffen, ohne jedoch eine desinfizierende, d. i. keimtötende Wirkung zu besitzen; die wirksamsten derartigen „Autotoxine“ produzierte das *B. coli commune*, also der Hauptrepräsentant der obligaten Darmbakterien des Erwachsenen. In der Tat ließen sich ebenso wirksame Hemmstoffe wie in der isolierten Kultur auch in den Fäces des Menschen nachweisen. Daß bei der kontinuierlichen Bildung spezifisch wirksamer Autotoxine die obligaten Darmbakterien nicht selbst dem Wachstumsstillstand anheimfallen, erklären Conradi und Kurpjuweit durch die Annahme einer Giftgewöhnung einer besonders resistenten Anzahl der obligaten Bakterien, die gewissermaßen als „stärkster Stamm“ im Darm stabil domestiziert bleibt und so eine autochthone Wehrkraft gegen die Etablierung von Krankheitserregern und die übermäßige Intensität von Fäulnisprozessen darstellt. Durch spezielle Untersuchungen gelang es zu erweisen, daß die Hemmungskörper des Colibazillus gerade dem fäulniserregenden *B. putrificus coli* gegenüber äußerst wirksam sind, also hier eine besondere, elektiv antiseptische Wirkung zeigen, auf welcher in erster Linie der Antagonismus zwischen Eiweiß- und Kohlenhydratflora beruht, wenn auch der Säurebildung wohl noch eine gewisse Wirkung zukommt. Zwar haben Rolly und Liebermeister geglaubt, einen Bakterienantagonismus ausschließen zu sollen, da sie an keiner Stelle des Dünndarms unter normalen Verhältnissen Bakterienvermehrung fanden; doch hatten sie an hungernden Kaninchen, also am durch längere Zeit speiseleeren Dünndarm experimentiert, vor allem aber erscheint es durchaus wahrscheinlich, daß die Bakterien bei ihrer Passage durch den Dünndarm gewissermaßen eine „Atmosphäre von Autotoxin“ erzeugen, die, auch wenn sie selbst schon teils in dieser Atmosphäre zugrunde gegangen teils ihr entkommen und durch die Peristaltik in tiefere Darmabschnitte befördert worden sind, anderen, nachfolgenden Spaltpilzen noch tödlich werden kann.

Alle Momente nun, die das Wachstum und die Aktivität der obligaten Darmbakterien fördern, müssen auch Steigerung der Konzentration und der Wirksamkeit der produzierten Hemmstoffe zur Folge haben; umgekehrt müssen alle Momente, welche der Entwicklung dieser nützlichen Mikroorganismen teils direkt ab-

träglich sind, teils auch die Einwanderung schädlicher Bakterien begünstigen und damit ev. selbst zur Verdrängung der ersteren durch die letzteren führen können, die Produktion von Hemmungsstoffen einschränken oder selbst — mindestens zeitweilig — ganz aufheben. Daß unter diesen Momenten das Verhalten der Magensaftsekretion eine wichtige Rolle spielen muß, habe ich oben auseinandergesetzt; muß nun, auch auf Grund der Versuche von Rolly und Liebermeister, angenommen werden, daß die Magensaftsekretion diesen postulierten Einfluß in praxi wirklich geltend macht, so muß auch der Effekt dieses Einflusses sich in Form direkter Abhängigkeit der Erzeugung chemisch nachweisbarer Fäulnisprodukte vom Verhalten der Magensaftsekretion dokumentieren. Inwieweit das der Fall ist, geht aus meinen weiter unten mitgeteilten Untersuchungen hervor; zur richtigen Beurteilung der erhaltenen Resultate erscheint es erforderlich, eine Erörterung der erforderlichen Kautelen und der methodischen Einzelheiten dieser Untersuchungen voranzuschicken.

Versuche, die einer möglichst genauen Bestimmung der Größe der Darmfäulnis unter bestimmten Verhältnissen dienen sollten, mußten zunächst folgenden Bestimmungen entsprechen:

1. mußten solche Versuche sich über längere Zeitperioden erstrecken, um so in ihren Resultaten möglichste Unabhängigkeit von etwaigen individuellen Verschiedenheiten zu gewinnen;
2. mußte die dabei eingehaltene Diät eine konstante, die Assimilierbarkeit der verabreichten Nahrungsmittel eine möglichst vollständige sein, um durch die Nichtbeachtung dieser Regel eingeführte, schwer taxierbare Faktoren auszuschließen;
3. mußte als Maß der Darmfäulnis die Bestimmung solcher Produkte derselben gewählt werden, die einen möglichst zutreffenden Ausdruck der für den Darmkanal in besonderem Maße „spezifischen“ Vorgänge darstellen; die Bestimmung dieser Produkte mußte tunlichst im Urin und in den Fäces vorgenommen werden, um den variablen Faktor der Resorptionsgröße ausschalten zu können;
4. durften nur solche Versuchspersonen gewählt werden, bei denen a priori eine gewisse Normalität der intermediären Stoffwechselforgänge vorausgesetzt werden konnte, da sonst der im Organismus zur Zerstörung gelangende Anteil der Fäulnisprodukte eine völlig unberechen-

bare Größe erlangt; dyskrasische, mit konsumptiven Krankheiten behaftete Individuen mußten somit von vornherein ausscheiden, also in erster Linie Carcinomkranke.

Die unter 1, 2 und 4 angeführten Bedingungen waren unschwer zu erfüllen; nicht in gleichem Maße trifft dies jedoch für die 3., die Wahl eines als Ausdruck der spezifischen Darmfäulnis geeigneten Produkts und dessen möglichst vollständige Bestimmung zu. Seit den Untersuchungen Baumann's ist als Maß der Darmfäulnis in erster Linie die Menge der mit dem Harn ausgeschiedenen Ätherschwefelsäuren angesehen worden; wie D. Gerhardt ausführt, besteht diese Annahme auch heute noch insofern zu Recht, als einerseits die große Mehrzahl der aromatischen Fäulnisprodukte in dieser Form ausgeschieden wird, andererseits wahrscheinlich keine sonstigen Stoffe sich mit der Schwefelsäure paaren. Voraussetzung für ersteres ist freilich, daß genügende Mengen von Schwefelsäure zur Verfügung stehen, da sonst, wie Schmiedeberg (35) gezeigt hat, sich die aromatischen Fäulnisprodukte in größerer Menge an Glykuronsäure anlagern. Doch muß die Wertigkeit dieser einzelnen Stoffe als Ausdruck der Zersetzungsvorgänge im Darm für die Praxis einschlägiger Untersuchungen zur Zeit ganz verschieden hoch eingeschätzt werden, da bisher nur für die wenigsten genauere Untersuchungen über die besonderen Bedingungen ihrer Entstehung, ihre Resorption, den auf die intermediäre Zerstörung entfallenden Anteil und insbesondere auch ihre quantitative Bestimmung angestellt worden sind. Relativ am besten studiert sind das Indol, Skatol und die Phenole (Phenol- und p-Kresol). Von diesen scheidet das Skatol schon mit Rücksicht auf das Fehlen brauchbarer quantitativer Methoden, aber auch deswegen aus, weil es nach Mester anscheinend zum größten Teil im Organismus zerstört wird und so dem Nachweise entgeht. Ob die Phenolbildung als zuverlässiger Ausdruck der uns hier interessierenden Art der Eiweißfäulnis angesehen werden darf, ist, wie D. Gerhardt und ich hervorgehoben haben, gleichfalls zweifelhaft, da der Abbau zu Phenol über das Tyrosin erfolgt — es sich also um bakterielle Zersetzung des Tyrosin, nicht solche des Eiweiß handelt —, nicht aber die Indolbildung. Daß aber die letztere mit Rücksicht auf ihre bakterielle und chemische Genese eine Sonderstellung beansprucht und unter Bedingungen entsteht, die im menschlichen Darm „spezifisch“ sind, habe ich bereits oben ausgeführt; und gewichtige klinische Gründe sprechen gleichfalls dafür, daß gerade die indolbildende Fäulnis der eigentliche Aus-

druck der pathologischer Steigerung fähigen Eiweißfäulnis im Organismus ist. Da nach Jaffe (36) die Indikanausscheidung bei gemischter Kost unter physiologischen Verhältnissen etwa 0,005 bis 0,006 g beträgt, die Tagesmengen der Ätherschwefelsäuren dagegen nach v. d. Velden (37) und Hoppe-Seyler (38) ca. 0,224—0,278, so ist ohne weiteres verständlich, daß viele Untersucher bei Steigerung der Indolausscheidung nicht gleichzeitig auch einen deutlichen Anstieg der gepaarten Schwefelsäuren beobachten konnten. Denn nimmt man das Mittel der ASO_3 -Ausscheidung mit 0,25 g an, so müßte bei isolierter Zunahme des Indols die Menge des letzteren auf das 10fache des Normalen steigen, um die Tagesmenge der gepaarten Schwefelsäuren erst an die — von v. Noorden bei 0,3 angenommene — obere Grenze des Normalen zu bringen. Andererseits ist es wohl denkbar, daß unter gewissen, noch nicht näher bekannten Umständen die Produktion eines oder mehrerer der anderen aromatischen Schwefelsäurepaarlinge — Phenole, Hydrochinon, Brenzkatechin, Hydroparacumarsäure, Phenyllessigsäure usw. — verringert ist, trotz unzweifelhafter Steigerung der bakteriellen Zersetzung des Eiweißes, so daß selbst unveränderte oder verringerte Werte für Ätherschwefelsäure resultieren können. Von Gerhardt ist mit Nachdruck darauf hingewiesen worden, daß zwar Vermehrung der Ätherschwefelsäuren im Sinne einer Zunahme der Darmfäulnis zu verwerten sei, nicht aber normale oder verminderte Tagesmengen im Sinne einer Abnahme; und nach dem oben Gesagten werden wir auch ein nur geringfügiges Plus der Ätherschwefelsäuremenge dann als Ausdruck gesteigerter Fäulnis auffassen müssen, wenn gleichzeitig Vermehrung der Indolproduktion festgestellt ist. Zur Beurteilung der letzteren sind teils bloße Schätzungen nach der Intensität des Ausfalls der qualitativen Proben, teils quantitative Bestimmungen verwendet worden; die Ausführung der letzteren ist in neuerer Zeit durch die — auch von mir angewandte — Ellinger'sche (39) Modifikation des Wang'schen Verfahrens wesentlich vereinfacht worden. Freilich konnte ein zutreffendes Urteil über die Größe der Indolbildung nicht allein durch die Bestimmung des Harnindikans gewonnen werden; auch die Kenntnis der in den Fäces ausgeschiedenen Indolmenge war hierzu unbedingt erforderlich. Zur Bestimmung dieses fehlte es jedoch durch lange Zeit an einer brauchbaren Methode. Es war daher als wesentlicher Fortschritt anzusehen, als durch Baumstark (40) und Schmidt die Ehrlich'sche Dimethylamidobenzaldehydprobe für die quantitative Schätzung des Fäcesindols ver-

wertet wurde; diese Methode ist zwar nicht chemisch exakt, da nach Neubauer (41) auch das Urobilinogen und nach Ury (42) auch Lecithin und vielleicht noch andere in Alkohol lösliche Körper die Ehrlich'sche Reaktion geben; trotzdem halte ich — auf Grund später zu erwähnender Untersuchungen — mit Schmidt und v. Moraczewski (43) die Baumstark'sche Methode, deren ich mich durchwegs bedient habe, für durchaus verwertbar zum Zwecke einer quantitativen Schätzung des Indols, also im Sinne ihres Autors. Ein weiterer und nach meinen Untersuchungen recht brauchbarer Anhaltspunkt für die Schätzung der Fäulnisintensität läßt sich ferner durch eine bisher nur wenig angewandte Methode gewinnen: durch die Titration der Fäces. Nach A. d. Schmidt (44) sind die Zersetzungs Vorgänge im Darmkanal von entscheidendem Einfluß auf die Reaktion der Stühle; je nach dem Überwiegen von Kohlehydratgärung oder Eiweißfäulnis herrscht saure oder alkalische Reaktion. In meinen diesbezüglichen Versuchen — auf die ich an anderer Stelle noch eingehender zurückkommen werde — habe ich gefunden, daß speziell der Parallelismus zwischen der auf anderem Wege nachweisbaren Fäulnis und der Alkalinität der Fäces ein nahezu absoluter ist, was nicht verwunderlich erscheint, wenn man berücksichtigt, daß fast alle Produkte der Eiweißfäulnis, insbesondere NH_3 , aber auch das Indol, Basen sind; bleibt man sich der Grenzen bewußt, die der Leistungsfähigkeit der Fäcestitration gesteckt sind, so erweist sich die Methode, speziell für klinische Zwecke, als recht brauchbar. Die Einzelheiten ihrer Ausführung sind weiter unten angegeben.

Die Methodik meiner Versuche war folgende: Es wurden 9 sorgfältig ausgewählte Fälle: 1 Gesunder, je 1 Fall von Hyperacidität und alimentärer (Riegel) und von kontinuierlicher (Reichmann) Hypersekretion und 6 Fälle von einfacher Anacidität bzw. kompletter Achylie zunächst durch 3 Tage auf Schmidt'sche Probediät gesetzt. Diese Periode diente lediglich zur Vorbereitung, um nicht später ev. mit mehrere Tage zurückliegenden, schwer bemeßbaren alimentären Einflüssen rechnen zu müssen; quantitative Bestimmungen wurden in dieser Periode nur in einzelnen Fällen vorgenommen und auch hier mehr zum Zwecke vorläufiger Orientierung. Der eigentliche Versuch begann mit einer meist 3tägigen Periode ausschließlicher Milchdiät; der fäulnisbeschränkende Einfluß letzterer ist durch zahlreiche Untersuchungen festgestellt und ist auch in meinen Versuchen durchwegs deutlich zum Ausdruck gekommen. Daran schloß sich eine Periode einseitiger Steigerung der Eiweißzufuhr durch Verabreichung großer

Mengen von Plasmon; die Wahl des letzteren erfolgte aus Gründen die ich an anderer Stelle dargelegt habe, und war auch für den vorliegenden Zweck als zweckentsprechend anzusehen, da nach den Untersuchungen von Backman (45) das Casein nicht weniger als andere Eiweißstoffe zur Fäulnis im Darne neigt. Das Plasmon wurde neben der Milch und zwar einmal im Tage (100—200 g, mit Milch und ein wenig Vanille als Geschmacksorigens zu einer Art von Pudding bereitet) gegeben. In weiteren, meist gleichfalls dreitägigen Perioden wurde bei den Fällen mit guter oder gesteigerter Saftsekretion die Salzsäure des Magensafts durch große Alkalidosen neutralisiert (zweistündlich 2—3 g, eine halbe Stunde vor der Hauptmahlzeit jedoch 5—10 g eines alkalischen Schachtelpulvers: in einem Teile der Fälle Natr. bicarb., Magnes. usta āā, im anderen Calc. carbonic.). Da indessen durch eine solche Alkaliüberschwemmung des Darmkanals nach v. Noorden, Schütz u. a. nicht nur die Salzsäure neutralisiert wird, sondern möglicherweise noch sonstige abnorme Bedingungen im Darmkanal geschaffen werden, die an sich die Fäulnis befördern, so wurde einerseits auch bei den anaciden Versuchspersonen, bei denen nur das letztere Moment in Frage kommen konnte, eine analoge Alkaliperiode angeschlossen; andererseits mußte versucht werden die Salzsäure auszuschalten, ohne gleichzeitig sonstige, unberechenbare Faktoren einzuführen. Diese Forderung ließ sich in der Tat erfüllen, und zwar durch Atropinisierung der betr. Individuen während einer Versuchsperiode. Die sekretionshemmende Wirkung des Atropins ist bekanntlich zuerst von Riegel experimentell erforscht und in die Therapie der Magenkrankheiten eingeführt worden; vielfache eigene, großenteils zu therapeutischen Zwecken angestellte Untersuchungen haben uns gezeigt, daß es in der Tat bei sorgfältiger individueller Dosierung gelingt, durch Atropininjektionen die Salzsäuresekretion vorübergehend vollständig zum Verschwinden zu bringen. Die im einzelnen Falle hierzu erforderliche Dosis wurde dadurch eruiert, daß in Vorversuchen bei der gleichen Milch-Plasmonkost, die während des eigentlichen Versuches zur Anwendung kam, zunächst 4 mal im Tage je 0,0005 Atropin — also im ganzen 2 mg — subkutan injiziert wurden und mehrmals im Tage, insbesondere in halbstündlichen Abständen nach der Hauptmahlzeit, kleine Portionen des Mageninhalts mittels Sonde entnommen und mit Congo- und Lakmuspapier geprüft wurden. Ergab sich stärkere Lakmus- oder gar Congoreaktion, so wurde am nächsten Tage die Atropindosis auf das 1¹/₂—2fache gesteigert; mehr als

4 mg pro die waren in keinem Falle zur Erreichung des angegebenen Zweckes erforderlich. Während des eigentlichen Versuches wurden zur Kontrolle gleichfalls je 1 $\frac{1}{2}$ und 3 Stunden nach Einnahme der Hauptmahlzeit ganz kleine Mengen von Mageninhalt — durch eine oberhalb des unteren „Auges“ abgebundene Sonde — entnommen und auf ihre Reaktion geprüft; auch hier fand sich, in voller Übereinstimmung mit den Vorversuchen, niemals Congo-, in der Regel amphotere, von der Milch herrührende, nur selten schwach saure Reaktion. Eine stärkere Einwirkung des Atropins auf die Darmperistaltik, die eine Fehlerquelle bei der Beurteilung der erhaltenen Resultate hätte bilden können, wäre zwar wahrscheinlich schon im Wassergehalt der Fäces — im Sinne einer Verminderung derselben — zum Ausdruck gekommen; trotzdem habe ich auch hier die Gegenprobe gemacht, indem ich auch Achylische unter Atropinwirkung (2 $\frac{1}{2}$ mg pro die) setzte. Die Atropinversuche sind in gesonderten Untersuchungsperioden an je zwei Hyper- und Anaciden angestellt worden; hierzu sei noch bemerkt, daß lästige subjektive Nebenerscheinungen dabei nicht beobachtet wurden, abgesehen von gelegentlichem leichtem Trockenheitsgefühl im Halse und — in einem Falle — mäßiger Somnolenz. Bei sämtlichen Anaciden wurde außerdem ein mehrtägiger Säureversuch angestellt; die Versuchspersonen erhielten eine halbe Stunde vor der Plasmonmahlzeit je 300 ccm $\frac{1}{10}$ Normalsalzsäure, die durch die Sonde in den Magen eingebracht wurde. Den Beschluß eines jeden Versuches bildet meist eine zwei- bis dreitägige Periode ausschließlicher Milchdiät.

Im Harn wurden Stickstoff, Indikan, Ätherschwefelsäuren, in einigen Fällen auch die Gesamtschwefelsäure mittels der üblichen Methoden quantitativ gemessen, in den Fäces die Trockensubstanz, der N-Verlust und das Indol (nach Baumstark) bestimmt. Ein Teil des frisch entleerten Kotes wurde in 5 Fällen zur Acidimetrie, bzw. Alkalimetrie verwendet. Die dabei eingehaltene Methodik war folgende:

Die frischen Fäces wurden möglichst rasch nach der Entleerung im Mörser gründlich verrieben, bei sehr harten Knollen unter Zusatz von etwas destilliertem Wasser. Zwei gewogene Proben wurden hierauf in je ein Boas'sches Stuhlsieb, auf dessen Siebplatte mehrere Lagen Filtrierpapier gelegt waren, gebracht, das Auslaufrohr des Apparates durch einen Gummischlauch verengt und nun ein schwacher Wasserstrahl aus der Leitung so lange durchlaufen gelassen, bis sowohl der Filterrückstand als die Filtrierpapierlagen neutral reagierten. Das Waschwasser wurde in graduierten Glaszylindern, aufgefangen und ein gemessenes

Quantum desselben — nach vorherigem Umschütteln — mit $\frac{n}{10}$ HCl bzw. $\frac{n}{10}$ NaOH titriert. Als Indikator wurde ursprünglich Phenolphthalein, in der Mehrzahl der Fälle empfindliches Azolitminpapier, gelegentlich zur Kontrolle Curcumapapier verwendet. Das Mittel der bei 2 Bestimmungen erhaltenen Werte wurde auf 100 g feuchten Kot umgerechnet. Die erhaltenen Resultate sind in den Tabellen angeführt; eine eingehendere Erörterung derselben bleibt einer späteren Mitteilung vorbehalten.

Die bei den Magensaftanalysen angegebenen Werte stellen die Mittel aus mindestens drei Untersuchungen dar; die Größe der Pepsinverdauung wurde nach Mett bestimmt. Da für die Beurteilung der bei den Anaciden ermittelten Gesamtacidität der Gehalt an saurem Phosphat ins Gewicht fällt, so ist in jedem Falle der Titerwert des letzteren aus dem gewichtsanalytisch bestimmten Magnesiumpyrophosphat ermittelt worden.

Zur Feststellung der Fehlerquelle, welche Urobilinogen und Lezithin für die quantitative Indolprobe in den Fäces bilden, habe ich mehrere Versuche angestellt, die, wenn sie auch zeitlich später fallen, doch hier vorangestellt sein sollen. Ad 1. Einem Achylischen mit Neigung zu Diarrhöe wurde an je einem Tage Milch-Plasmon, dann die gleiche Diät mit Alkali, mit Säure und mit Atropin gegeben. Die Fäces wurden täglich gleich nach der Entleerung zur Hälfte mit etwas Wasserstoffsperoxyd verrieben und in dünner Schicht ausgebreitet 12 Stunden offen stehen gelassen. Vor und nachher wurde das Indol und das Urobilin quantitativ gemessen, letzteres gleichfalls durch Verdünnung bis zur Extinktion des Absorptionsstreifens. Während z. B. am Alkalitage die Konzentration des Indolstreifens bis auf das 3fache, in der nicht mit H_2O_2 verarbeiteten Portion nach 12stündigem Stehen gar auf das 21fache stieg, nahm die Intensität des Urobilinstreifens in maximo — am Säuretage — bis zum $1\frac{3}{4}$ fachen, nach 12stündiger Oxydation auf das $2\frac{1}{2}$ fache zu.¹⁾ Somit scheint für die Bedingungen meiner Versuche das Urobilinogen den Ausfall der Indolprobe nicht in nennenswerter Weise zu beeinflussen; anscheinend schwankt die Menge des zur Ausscheidung gelangenden Chromogens bei konstanter Diät nur in engen Grenzen. Ad 2. Eine Portion der Fäces

1) Daß Bauer (Zentralbl. f. inn. Med. 1905 Nr. 38) nach einstündiger Belichtung eines alkoholischen Fäcesextraktes in demselben keine Indolreaktion mehr erhielt, erklärt sich vielleicht aus dem a priori geringen Indolgehalt des betreffenden Stuhles oder auch aus der Zerstörung des Indols durch das intensive Sonnenlicht.

des vorstehenden Versuchs wurde mit Alkohol (10 g Fäces, 40,0 Alc. absol.) extrahiert, abfiltriert, der Auszug auf dem Wasserbade bei 60° zur Trockene eingedampft; der Rückstand mit Äther aufgenommen, mit Salpeter-Sodamischung verascht, die Schmelze in destilliertem Wasser gelöst und mit Urannitrat titriert (Deutscher); an drei von den vier Versuchstagen schlug bei der Titration die Cochenille schon nach dem ersten Tropfen Uran um, am Säuretage waren 4 Tropfen dazu erforderlich. Demnach scheint Lezithin bei der eingehaltenen Versuchsanordnung gar nicht oder doch nur in zu vernachlässigenden Spuren in den Fäces vorzukommen; dieses Ergebnis stimmt übrigens vollkommen mit den Resultaten der bei verschiedener Kostzusammensetzung angestellten Untersuchungen von Wegscheider (46), Blauberg (47), Fr. Müller (48) und Hoppe-Seyler (49) überein, die stets nur Spuren von Lezithin erhalten konnten.

Um zunächst ein Urteil über das durchschnittliche Verhalten der Indolwerte bei normaler und anormaler Magensaftsekretion zu gewinnen habe ich eine Reihe von kursorischen Vorversuchen derart angestellt, daß ich bei je 20 hyperaciden und anaciden Patienten der Klinik, die bereits mindestens einige Tage, zum Teil selbst wochenlang auf unsere „III. Kostform“ (Milch, Milchbrei, Eier, Braten und Brötchen) gesetzt waren, den Kot von je 3 Tagen durch Karmin abgrenzte und in diesem das Indol, gleichzeitig täglich das Harnindikan bestimmte. Ulcus- oder carcinomverdächtige Fälle waren ausgeschlossen, ebenso solche mit motorischer Insuffizienz; alle Versuchspersonen befanden sich in einer Periode geregelter Stuhlentleerung (s. Tabelle A u. B).

Bei der Durchsicht der vorstehenden Tabellen fällt sofort auf, daß die Werte für Indikan und Indol bei den Anaciden durchschnittlich höher sind, als bei den Versuchspersonen mit normaler, bzw. gesteigerter Saftsekretion. Auch in jenen Fällen aber, in denen die Gesamtindolproduktion gegenüber der Norm besonders deutlich vermehrt ist, verteilt sich dieses Plus nicht gleichmäßig auf die beiden Summanden; vielmehr ist in vielen Fällen ein gewisser Antagonismus erkenntlich, insofern als wo mehr Indikan, da weniger Indol ausgeschieden wird und umgekehrt. Dieses Verhalten scheint eine gewisse Beziehung zum Prozentanteil der Trockensubstanz zu haben; man gewinnt den Eindruck, als wenn im allgemeinen bei größerem Wassergehalt der Fäces mehr Indol, bei stärkerer Wasserresorption und dementsprechend größerer prozentischer Trockensubstanzmenge mehr Indikan ausgeschieden würde. Freilich er-

scheint dies nicht als unverrückbare Regel, da in einigen Fällen beider Gruppen sich sowohl das Harnindikan wie das Fäcesindol vermehrt zeigen; immerhin bildet dies die Ausnahme. Ebenso zeigen einige Hyperacide etwas vermehrte, einige Anacide sehr geringe Gesamtindolausscheidung; trotzdem ist die Richtung der

Tabelle A.

Nr.	Name	Mageninhalt i. St. nach P. F.		Harn	Kot		
		Freie HCl	Ges.-Acid.	Indikan	Tages- menge	Trocken- substanz	Indol
1	H. P.	59	70	0,0035	220	18 %	0,006
2	J. K.	31	40	0,008	185	20 %	0,0048
3	W. D.	53	67	0,0064	310	15,5 %	0,009
4	A. B.	45	65	0,0105	120	22 %	0,0025
5	K. S.	67	74	0,0072	144	19 %	0,0015
6	A. K.	37	48	0,012	170	17 %	0,004
7	K. B.	45	62	0,003	412	12 %	0,009
8	H. K.	66	82	0,010	134	18 %	0,008
9	K. M.	54	80	0,0074	96	22 %	0,0044
10	A. M.	37	49	0,0044	168	17 %	0,0081
11	F. H.	65	85	0,0081	122	19,5 %	0,002
12	M. S.	56	74	0,016	102	23 %	0,011
13	K. A.	50	62	0,009	140	17 %	0,007
14	E. W.	87	96	0,0065	178	15 %	0,008
15	K. F.	60	75	0,004	127	18 %	0,011
16	K. W.	72	92	0,018	148	19 %	0,012
17	K. M.	34	52	0,009	118	16 %	0,008
18	J. K.	40	65	0,010	190	15 %	0,006
19	G. M.	45	57	0,021	102	23 %	0,004
20	F. R.	52	70	0,007	132	18 %	0,006

Tabelle B.

1	A. W.	— 9	15	0,009	172	14 %	0,024
2	R. S.	— 10	5	0,011	146	16 %	0,016
3	K. F.	— 4	16,5	0,005	133	15 %	0,009
4	K. H.	— 6	10	0,016	103	18 %	0,012
5	J. T.	— 7	7	0,002	257	12 %	0,064
6	J. Sch.	— 9	1	0,012	114	19 %	0,022
7	J. St.	— 2	4	0,008	128	15 %	0,011
8	M. H.	— 3	4	0,010	98	27 %	0,082
9	W. Z.	— 17	5	0,021	143	16 %	0,016
10	W. W.	— 6	4	0,0074	191	12 %	0,028
11	J. R.	— 16	6	0,016	160	14 %	0,007
12	J. B.	— 9	2	0,024	108	21 %	0,0048
13	H. A.	— 8	4	0,0065	157	17 %	0,016
14	M. H.	— 4	4	0,0082	172	16 %	0,014
15	A. K.	— 7	10	0,041	102	24 %	0,006
16	K. S.	— 3	15	0,027	114	22 %	0,009
17	H. M.	— 11	13	0,029	168	19 %	0,005
18	M. A.	— 2	3	0,003	105	18 %	0,007
19	T. L.	— 4	12	0,02	116	19 %	0,004
20	C. R.	— 4	8	0,014	132	16 %	0,011

letzteren innerhalb einer jeden der beiden Gruppen eine unverkennbare und allein schon die große Anzahl der untersuchten Fälle spricht zugunsten der Annahme, daß es sich hier um ein gesetzmäßiges Verhalten handelt, daß in der Tat die Indolbildung im Darne vom Verhalten der Magensaftsekretion in gewissem Grade abhängig ist. Gleichwohl läßt sich zunächst nicht mit Sicherheit ausschließen, daß es sich um eine bloß zufällige Übereinstimmung handelt, bei der rein individuelle Momente die Hauptrolle spielen; dafür, daß letzteren eine Rolle zukommt, sprechen die mitunter recht erheblichen Differenzen der innerhalb einer Gruppe erhaltenen Werte. Zur Lösung unserer Frage mußte es erforderlich erscheinen, unter Ausschaltung des individuellen Moments, also bei der gleichen Versuchsperson, die Größe der Darmfäulnis bei vorhandener und gehemmter, fehlender und ersetzter Magensalzsäuresekretion festzustellen.

Wie aus den am Schlusse angefügten Tabellen hervorgeht, zeigen die Fälle der ersten Gruppe ein im wesentlichen durchaus übereinstimmendes Verhalten. In allen bestehen geringe Ausgangswerte für Ätherschwefelsäure, Indikan und Indol, die während der Milchperiode annähernd konstant bleiben. In der ersten Plasmonperiode steigen diese Zahlen bei Fall 1 und 3 nicht, bzw. nur minimal, während Fall 2 eine mäßige Steigerung der Ätherschwefelsäure, aber nicht des Indikans und Indols aufweist. In der Alkaliperiode gehen bei 1 und 2 alle drei Werte deutlich in die Höhe; bei Fall 2, der schon in der vorhergehenden Periode eine mäßige Zunahme der Ätherschwefelsäuren zeigte, sind diese auch jetzt besonders stark vermehrt, gleichzeitig aber auch die Indolbildung. Bei 3 erscheinen dagegen die Fäulnisindikatoren in kaum vermehrter Menge im Harn und man wäre ohne gleichzeitige Untersuchung des Stuhlgangs leicht geneigt, hier einen fäulnisvermehrnden Einfluß der Alkalizufuhr in Abrede zu stellen. Die Stuhlentleerungen während dieser Periode sind jedoch durchwegs kopiös, breiig und weisen solche Indolmengen auf, daß auch hier die Annahme vermehrter Darmfäulnis berechtigt erscheint; nur hat die Resorption der Fäulnisprodukte infolge der beschleunigten Peristaltik mit ihrer Bildung nicht gleichen Schritt gehalten, eine Erscheinung, die auch sonst wiederholt (Hoppe-Seyler u. a.) beobachtet worden ist. In der folgenden Milchperiode sinken bei allen 3 Fällen die Zahlen wieder zur Ausgangsnorm ab. Ein erneuter erheblicher Anstieg erfolgt dagegen bei beiden daraufhin untersuchten Fällen während der Atropinperiode, und zwar ist hier — bei Entleerung gebundener

Stühle — durchwegs sowohl im Harn als in den Fäces die Vermehrung der Fäulnisprodukte nachweislich.

In der Gruppe B zeigen die Durchschnittswerte der Vor-(Milch)-Periode bei den einzelnen Fällen gewisse Verschiedenheiten; so scheidet Fall 4 erheblich mehr Indikan aus (23 mg im Mittel) als die drei übrigen. Doch erklärt sich dies leicht aus dem Verhalten des Stuhlgangs (sehr harte Scybala, von über 30% Trockensubstanz und minimalem Indolgehalt); 5 und 6 mit 12 bis 15% Trockensubstanz haben niedrige Indikan-, leicht erhöhte Indolausscheidung, Fall 7 überhaupt sehr geringe Indolproduktion. Auf die Vermehrung der Eiweißzufuhr reagieren alle 4 Fälle mit durchwegs deutlichem, bald mehr, bald weniger starkem Ansteigen der Fäulniszahlen; Zufuhr von Alkali hat keine weitere Steigerung zur Folge, hingegen erfolgt auf Salzsäureanreicherung rasches Absinken. Wird die Alkaliperiode hinter die Säureperiode geschaltet, der Ausgangswert also möglichst gering gemacht, so gehen zwar die Werte in die Höhe, überschreiten jedoch im Durchschnitt nicht die bei bloßer Plasmonzufuhr beobachteten Maxima; auch die Atropinisierung zeigt keinen darüber hinausgehenden Einfluß. Die fäulnisbeschränkende Wirkung der Milchdiät kommt bei allen Fällen dieser Gruppe deutlich zum Ausdruck.

Die Fälle der 3. Gruppe verhalten sich im wesentlichen wie die der zweiten; nur ist hier die Steigerung der Fäulnis auf vermehrte Eiweißzufuhr weniger stark ausgeprägt. Diese relative Toleranz erklärt sich vielleicht daraus, daß in beiden Fällen nach klinischen Gesichtspunkten die Achylie als „angeborene Sekretionsschwäche“ (Martius) aufgefaßt werden mußte; es läßt sich wohl denken, daß sich in solchen Fällen die obligate Darmflora den vorhandenen Bedingungen in zweckmäßiger Weise anpaßt und daß die „Symbiose zwischen dem Darm und seinen Bakterien“ (Strasburger (50)) dementsprechend weniger leicht aus dem Gleichgewicht zu bringen ist. Anders in den Fällen der Gruppe B, bei denen es sich offenbar um erworbene Störungen handelte, deren Eintritt sich alsbald in Form von Durchfällen und sonstigen Beschwerden manifestiert hatte. (Bei Fall 4 haben sich nach mehrmonatlicher Beobachtung in der Tat wieder völlig normale Sekretionsverhältnisse hergestellt.) Immerhin ist auch in der 3. Gruppe die Steigerung der Fäulnis in der Plasmonperiode, die Herabsetzung derselben durch Salzsäure, das Fehlen einer deutlichen Wirkung von Alkalien oder Atropin, deutlich zum Ausdruck gekommen.

Die vorstehenden Untersuchungen haben demnach überein-

stimmend ergeben, daß bei erhaltener Magensaftsekretion einseitige Vermehrung der Eiweißzufuhr keine Steigerung der bakteriellen Eiweißzersetzung im Darm zur Folge hat, daß eine solche jedoch sofort auftritt, wenn die Magensalzsäure, sei es durch Neutralisation, sei es durch direkte Hemmung der Sekretion, ausgeschaltet wird. Daß die Alkalien in der Tat nur oder doch in der Hauptsache durch Säurenneutralisation und nicht durch Schaffung sonstiger abnormer, die Fäulnis begünstigender Bedingungen wirken, ist durch die gleichsinnigen Resultate des Atropinversuches, sowie durch das Ausbleiben weiterer Fäulnissteigerung bei Anaciden in überzeugender Weise bewiesen. Bei starker Herabsetzung oder völligem Fehlen der Magensaftsekretion reagiert der Darm auf die vermehrten Eiweißmengen mit Steigerung der Fäulnis; es ist jedoch nicht berechtigt, diese Steigerung auf eine Insuffizienz der Darmverdauung gegenüber dem zu bewältigenden Quantum, also auf Vermehrung des „fäulnisfähigen“ Materials zu beziehen. Zwar gehen vermehrte Fäulnis und verschlechterte Eiweißausnutzung häufig parallel; daraus läßt sich jedoch lediglich folgern, daß beides Folge des gleichen ursächlichen Momentes sein kann. Daß die Fäulnisvermehrung nicht notwendige Folge der verschlechterten Ausnutzung ist, zeigen deutlich die Fälle der 2. Gruppe, bei welchen auf Plasmonzufuhr trotz nicht vermehrten N-Verlustes die Eiweißfäulnis hohe Werte aufweist, sowie auch die Fälle der Gruppe C, in denen trotz relativ sehr schlechter Eiweißausnutzung die Fäulnis nur mäßig gesteigert war. Eine der des Normalen bzw. Hyperaciden nahezu gleichkommende Toleranz des Darms gegenüber großen Eiweißmengen läßt sich beim Anaciden in sicherster Weise durch Salzsäurezufuhr erzielen; die alte klinische Erfahrung von der günstigen Wirkung der Salzsäure bei gastrogenen Darmstörungen erhält damit eine neue experimentelle Bestätigung.

Daß in den angeführten Versuchen die Steigerung der Fäulnis nicht ins Ungemessene ging, erklärt sich aus der neben dem Plasmon gereichten Milch, deren fäulnishemmender Einfluß durchgehends deutlich ersichtlich ist. Bei der Bestimmung der beiden Indolsummanden hat sich wiederholt deutlich eine Wechselbeziehung derart gezeigt, daß bei vermehrter Fäulnis bald mehr Indikan und weniger Indol, bald umgekehrt viel Indol und weniger Indikan ausgeschieden wurde. Dieses verschiedene Verhalten erschien meist von der Aufenthaltsdauer der Fäces im Darm, also der Resorptionsgröße abhängig; doch habe ich auch wiederholt gleich-

zeitige Vermehrung von Indikan und Indol gefunden. Das kann nicht verwundern; es war eben die Indolbildung in diesen Fällen offenbar so stark vermehrt, daß trotz ausgiebiger Resorption immer noch viel Indol mit den Fäces ausgeschieden wurde. Bei so hochgradig gesteigerter Fäulnis hat auch die vermehrte Peristaltik keinen verringernden Einfluß mehr; konnten doch Rolly und Liebermeister zeigen daß unter besonders günstigen Bedingungen trotz gesteigerter Peristaltik die Bakterienmenge im Dünndarm konstant zunahm. Aus vorstehenden Gesichtspunkten erklärt sich vielleicht auch das von Baumstark und v. Moraczewski angegebene — anscheinende — Fehlen einer gesetzmäßigen Beziehung zwischen Indikan- und Indolausscheidung. Hinsichtlich des Verhaltens der Ätherschwefelsäureausscheidung muß hervorgehoben werden, daß diese in meinen Versuchen wenn auch nicht absolut, so doch im großen und ganzen mit der Indikanmenge parallele Schwankungen zeigt. Diese Erscheinung steht in anscheinendem Widerspruche mit den Befunden verschiedener Untersucher, die einen solchen Parallelismus vermißten; ich glaube daß die Gründe für diese Differenz in der Art der Nahrungszusammensetzung zu suchen sind. Gibt man eine gleichmäßige assimilierbare, konstante Diät durch längere Zeit, so gelingt es offenbar, gewissermaßen den Charakter der Darmfäulnis in eine bestimmte Richtung zu lenken.

Es muß somit der Magensaftsekretion, auch abgesehen von der direkten Baktericidie der sezernierten Salzsäure, ein weitgehender Einfluß auf den Ablauf der Fäulnisvorgänge im Darm zuerkannt werden; die in normaler Menge vorhandene Salzsäure schützt, wenn nicht absolut, so doch bis zu einem gewissen Grade vor dem Auftreten vermehrter Darmfäulnis, zu welcher dagegen Sub- und Anacidität im allgemeinen disponiert. Unter günstigen Umständen, wie passend zusammengesetzte Kost etc., mag dieser Einfluß entbehrlich sein; er erlangt erst dann ausschlaggebende Bedeutung, wenn an die gegen die Fäulnis gerichteten autochthonen Schutzkräfte des Darmes abnorm hohe Anforderungen gestellt bzw. diese Kräfte unter ungünstige Bedingungen für die Entfaltung voller Aktivität gesetzt werden.

Tabelle 1.

Gruppe A. Normale bzw. gesteigerte Magensaftsekretion.

Fall 1. Wilhelm W., gesunder Mann, 45 J., Körpergewicht 56 kg.
 Ansheberung: 1 Stunde nach Probefrühstück: 70 ccm fein verteilt, freie HCl 42, Ges.-Acid. 60, Mett 6,8 mm.
 3 Stunden nach Probemahlzeit: 95 "

Datum	Diät	Harn				Kot						
		Tages- menge	N	Äther- schwefelsäure	In- dikan	Gesamt- schwefelsäure	Tages- menge	Trocken- substanz	N	Indol	Titration- wert auf 100g feuchten Kot berechnet	N-Ver- lust %
23./24. I. (24./25. 25./26.	Milch 3000	2300	16,1	0,087	0,0045	2,5934	143	29	1,247	0,004	12 n/10 HCl	5
	Milch 3000	2110	16,232	0,0438	0,0042	2,5079	Kein Stuhlgang	Kein Stuhlgang			15,5	
	Milch 3000 im Mittel	2090	15,683	0,235	0,0058	2,6371	105	27	1,161	0,0029		
26./27. 27./28. 28./29. 29./30. (30./31. 31./I. II.	Milch 3000, Plasmon 100	2167	16,005	0,1219	0,0048	2,5795	83	19	0,803	0,0023	21	4,1
	Milch 3000, Plasmon 100	2080	24,544	0,131	0,0074	3,669	73	22	0,959	0,0087		
	Milch 3000, Plasmon 100	1810	24,833	0,095	0,0024	3,629	Kein Stuhlgang	Kein Stuhlgang			19	
	Milch 3000, Plasmon 150	1810	30,408	0,1229	0,0051	4,257	239	59	2,685	0,0137	33	
	Milch 3000, Plasmon 150 im Mittel	1770	33,353	0,1136	0,0032	4,609	168	44	1,72	0,007		
30 g NaHCO ₃ pro die (1./2. 2./3.	Milch 3200, Plasmon 100	1870	28,327	0,1156	0,0045	4,041	160	41	1,341	0,0073	74	10,6
	Milch 3400, Plasmon 100	1795	30,91	0,18	0,0118	4,285	177	58	2,436	0,095	62	
	Milch 3400, Plasmon 100 im Mittel	2400	30,24	0,446	0,016	3,729	390	128	4,12	0,042		
		2097	30,57	0,313	0,0130	4,007	283	93	3,278	0,068		7,6
	Milch 3300	2475	23,735	0,138	0,008	3,112	78	24	0,97	0,0162	32	
	Milch 3000 im Mittel	2220	20,202	0,139	0,01	2,842	154	38	1,62	0,0076	19	
		2347	21,968	0,138	0,009	2,977	116	31	1,29	0,0119		

Tabelle 2.

Fall 2. Wilhelm L., 32 J., Körpergewicht 65 kg. Alimentäre Hypersekretion.
 Ansheberung: 1 Stunde nach Probefrühstück: 165 ccm, überwiegend Flüssigkeit. Freie HCl 49, Ges.-Acid. 51, Mett 6,2 mm.
 3 Stunden nach Probemahlzeit: 160 ccm, fast nur Flüssigkeit mit fein. Bodensatz. Freie HCl 66, Ges.-Acid. 83.

Datum	Diät	Harn					Kot				
		Tages- menge	N	Ather- schwefel- säure	In- dikan	Gesamt- schwefel- säure	Tages- menge	Trocken- substanz	N	Indol	N-Ver- lust %
19./20. III. 20./21. 21./22.	Milch 2700	2650	15,37	0,174	0,011	1,942	Kein Stuhlgang	35	2,804	0,009	
	Milch 3000	2000	15,04	0,182	0,008	2,207					
	Milch 3000 im Mittel	2635	16,864	0,072	0,006	2,682					
22./23. 23./24. 24./25.	Milch 2800, Plasmon 200	2428	15,758	0,142	0,008	2,277	86	16	1,281	0,0046	8,1
	Milch 3100, Plasmon 200	1860	40,548	0,246	0,007	5,804					
	Milch 2800, Plasmon 200 im Mittel	1860	43,797	0,297	0,012	6,041					
25./26. 26./27. 27./28.	Milch 2800, Plasmon 150	1920	43,028	0,318	0,016	7,814	82	14	0,98	0,004	4,1
	Milch 2800, Plasmon 150	1880	42,441	0,287	0,011	6,553					
	Milch 2800, Plasmon 150 im Mittel	1800	31,32	0,414	0,022	5,722					
28./29. 29./30. 30./31.	Milch 3000	1660	27,88	0,312	0,014	3,426	498	98	4,391	0,026	
	Milch 3000	2140	22,77	0,204	0,011	2,984					
	Milch 3000 im Mittel	2160	17,635	0,096	0,016	2,256					
1./2. IV. 2./3. 3./4.	Milch 3200, Plasmon 150	1987	22,764	0,204	0,013	2,888	192	48	1,478	0,008	7,7
	Milch 3400, Plasmon 150	2890	30,82	0,348	0,031	4,343					
	Milch 3700, Plasmon 150 im Mittel	2620	33,86	0,452	0,037	4,865					
0,004 Atropin pro die		2345	34,002	0,396	0,045	5,122	152	40	4,536	0,092	
		2618	32,894	0,398	0,038	4,776					
		2618	32,894	0,398	0,038	4,776					

Tabelle 3.

Fall 3. Heinrich A., 19 Jahre, Körpergewicht 52 kg. Kontinuierliche Hypersekretion. Ausheberung: Morgens nüchtern nach abendlicher Reinwaschung: 120 ccm reinen Magensaft. Freie HCl = Ges.-Acid. = 51. 1 Stunde nach Probefrühstück 220 ccm mit sehr viel Flüssigkeit und feinem Bodensatz. Freie HCl 64, Ges.-Acid. 68, Mett 7.4. 3 Stunden nach Probemahlzeit 225 ccm fast nur Flüssigkeit. Freie HCl 112, Ges.-Acid. 118.

Datum	Diät	Harn					Kot					
		Tagesmenge	N	Äther-schwere Säure	In-dikan	Gesamte Säure	Tagesmenge	Trocken-substanz	N	Indol	Titrationwert auf 100 g feuchten Kot bezeichnet	N-Verlust %
7./ 8. 11. 8./ 9. 9./10.	Milch 3000	2210	16,636	0,065	0,0089	2,453			Kein Stuhlgang			
	Milch 3000	2480	19,096	0,124	0,011	2,728			Kein Stuhlgang			
	Milch 3000 im Mittel	2600	19,292	0,079	0,009	3,44	84		3,704	0,0109	8 n/10 NaOH	7,6
10./11. 11./12. 12./13.	Milch 3600, Plasmon 150	2430	18,575	0,087	0,0096	2,874	28		1,235	0,0036		
	Milch 3600, Plasmon 150	2890	35,085	0,119	0,016	5,203			Kein Stuhlgang			
	Milch 3600, Plasmon 150	1475	33,959	0,097	0,006	4,703			Kein Stuhlgang			
13./14. 14./15. 15./16.	Milch 3600, Plasmon 150	2290	38,472	0,16	0,012	6,435	42		5,016	0,0149	18 n/10 HCl	4,4
	Milch 3200, Plasmon 150 im Mittel	2268	35,839	0,125	0,011	5,78	14		1,672	0,0049		
	Milch 3600, Plasmon 150	2420	35,768	0,154	0,017	5,794	191		8,022	0,1904	32	
16./17. 17./18. 18./19.	Milch 3800, Plasmon 150	2370	33,959	0,2106	0,023	5,176	166		4,64	0,089	17	
	Milch 3200, Plasmon 150 im Mittel	2010	38,472	0,169	0,007	6,297	141		3,255	0,171	68	
	Milch 3300	2267	35,839	0,1778	0,015	5,706	166		5,306	0,1501		13,7
19./20. 20./21. 21./22.	Milch 3800, Plasmon 150	2875	24,15	0,021	0,006	3,731	21		0,672	0,089	36	
	Milch 3400, Plasmon 150 im Mittel	2720	19,802	0,1	0,004	3,209	56		1,96	0,017	14	
	Milch 3400, Plasmon 150	1780	14,952	0,132	0,012	2,841	26		0,877	0,035		5
0,0025 Atropin pro die	Milch 3800, Plasmon 150	2458	19,635	0,084	0,007	3,26	151		6,012	0,096	42	
	Milch 3400, Plasmon 150	3210	34,331	0,294	0,022	5,812	102		6,28	0,118	63	
	Milch 3400, Plasmon 150 im Mittel	2864	34,680	0,396	0,046	5,034	124		3,198	0,0978	75	
		3110	32,905	0,294	0,038	5,979	114		5,163	0,1039		
		3061	33,972	0,328	0,035	5,601	113					

Gruppe B. Stark herabgesetzte, aber nicht völlig fehlende Magensaftsekretion.
 Fall 4. Marie K., 22 Jahre, Körpergewicht 64 kg.
 Ausheberung 1 Stunde nach Probefrühstück: 50 ccm mäßig fein verteilt, freie HCl — 5,99 — Acid. 16, davon 4 auf saure
 Phosphate entfallend, Mett 1,8 mm.

Datum.	Diät	Harn				Kot					
		Tages- menge	N	Äther- schwefel- säure	In- dikan	Tages- menge	Trocken- substanz	N	Indol	Titration- wert auf 100g feuchten Kot berechnet	N-Ver- lust %
7./8. III. 8./9. 9./10.	Milch 2600	2940	12,318	0,212	0,014	32	5	0,26	0,006	32 n/10 HCl	3,32
	Milch 2525	1700	12,376	0,198	0,032	Kein Stuhlgang				28	
	Milch 2270 im Mittel	1800	15,12	0,131	0,025	72	28	1,176	0,008	30	
10./11. 11./12. 12./13.	Milch 2875, Plasmon 200	1660	21,381	0,381	0,025	Kein Stuhlgang				90	5,3
	Milch 3085, Plasmon 200	1630	29,209	0,424	0,048	Kein Stuhlgang				90	
	Milch 2270, Plasmon 200 im Mittel	2240	35,84	0,462	0,064	297	128	6,5	0,232	90	
13./14. 14./15. 15./16.	Milch 2630, Plasmon 200	2370	37,685	0,272	0,037	Kein Stuhlgang				46	3
	Milch 1990, Plasmon 200	1580	40,764	0,186	0,017	Kein Stuhlgang				46	
	Milch 2375, Plasmon 200 im Mittel	1300	35,216	0,202	0,0105	137	56	3,511	0,016	46	
20 g CaCO ₃ pro die	Milch 2455, Plasmon 200	2250	28,98	0,297	0,015	Kein Stuhlgang				72	8,7
	Milch 1680, Plasmon 200	1620	28,588	0,544	0,062	Kein Stuhlgang				72	
	Milch 2165, Plasmon 200 im Mittel	1420	28,4	0,386	0,037	428	128	10,01	0,293	72	
19./20. 20./21. 21./22.	Milch 2025	1420	24,81	0,17	0,003	Kein Stuhlgang				29	5,8
	Milch 2345	1790	20,628	0,115	0,008	Kein Stuhlgang				29	
	Milch 1765 im Mittel	1000	16,8	0,096	0,002	125	35	1,84	0,072	29	
0,0025 Atropin pro die	Milch 2720, Plasmon 200	1820	33,38	0,284	0,014	Kein Stuhlgang				41,8	
	Milch 2900, Plasmon 200	2110	28,32	0,366	0,029	Kein Stuhlgang				41,8	
	Milch 2460, Plasmon 200 im Mittel	1740	24,648	0,372	0,044	342	112	5,84	0,036	41,8	
		1890	28,782	0,340	0,029	114	37	1,61	0,012		

Tabelle 5.

Fall 5. Johann R., 39 Jahre, Körpergewicht 67 kg.
 Ausheberung 1 Stunde nach Proberfthstök: 20 ccm mäßig chymifiziert, freie HCl — 6, Ges.-Acid. 16, davon auf saure Phosphate entfallend 8,2, Mett 2,1 mm.

Datum	Diät	Harn				Kot				
		Tages- menge	N	Äther- schwefel- säure	In- dikan	Tages- menge	Trocken- substanz	N	In- dol	N-ver- lust % ₁₀
23./24. III. 24./25.	Milch 3000 Milch 3000 im Mittel	1825	16,352	0,262	0,005	226	30	1,545	0,022	8,8
		1800	20,16	0,248	0,0072	175	17	1,298	0,031	
25./26. 26./27.	Milch 3700, Plasmon 150 Milch 3400, Plasmon 150 im Mittel	1420	26,696	0,314	0,036	330	41	1,722	0,026	4,7
		1800	38,288	0,406	0,079	440	60	1,932	0,0352	
27./28. 28./29.	Milch 3100, Plasmon 120 Milch 3400, Plasmon 120 im Mittel	1610	32,492	0,360	0,037	385	30,5	1,827	0,0306	9,8
		1720	26,481	0,426	0,048	445	57	2,915	0,032	
29./30. 30./31.	Milch 3100, Plasmon 120 Milch 3400, Plasmon 120 im Mittel	1870	31,416	0,464	0,042	770	110	3,618	0,049	4,2
		1795	30,448	0,445	0,045	607,5	83,5	3,2665	0,0405	
31./I. 1./2. IV.	Milch 3100 Milch 3100 im Mittel	2520	30,24	0,381	0,022	670	85	1,69	0,021	7,4
		2350	33,268	0,184	0,019	245	43	1,084	0,0105	
		2435	32,754	0,282	0,020	457,5	64	1,387	0,0157	
		2560	32,563	0,188	0,020	200	31	0,986	0,016	
		3260	26,861	0,112	0,014	445	62	1,674	0,009	
		2910	29,712	0,150	0,017	322,5	46,5	1,33	0,012	

Tabelle 6.

Fall 6. Theodor L., 39 Jahre, Körpergewicht 67 kg.
 Ausheberung 1 Stunde nach Proberühstück: 12 cem, völlig unverdaute Brocken. Freie HCl — 4, Ges.-Acid. 12, davon auf saure Phosphate entfallend 6. Mett 1,2.

Datum	Diät	Harn					Kot					
		Tages- menge	N	Äther- schwefel- säure	In- dikan	Gesamt- schwefel- säure	Tages- menge	Trocken- substanz	N	Indol	Titration- wert auf 100g feuchten Kot berechnet	N-Ver- lust %
14./15. II. 15./16. 16./17.	Milch 2700	1680	17,405	0,1411	0,0088	3,1483	305	40	1,12	0,009	32	6,6
	Milch 3300	1480	17,404	0,081	0,005	3,4188	215	47	0,949	0,022	24	
	Milch 3600	1740	22,202	0,2172	0,008	4,0194	375	55	1,353	0,0082	17	
17./18. 18./19. 19./20.	Milch 3000, Plasmon 150 im Mittel	1633	19,002	0,1494	0,0072	3,5288	298	47	1,1408	0,0130	17	5,5
	Milch 3000, Plasmon 150	1125	31,439	0,1736	0,012	4,657	485	65	2,47	0,047	57	
	Milch 3300, Plasmon 150	1440	35,724	0,2362	0,013	5,9904	417	55	1,925	0,144	48	
20./21. 21./22. 22./23.	Milch 3060, Plasmon 150 im Mittel	1270	32,87	0,248	0,013	5,8224	380	52	2,058	0,0761	72	3,9
	Milch 3000, Plasmon 150	1440	33,869	0,245	0,009	5,674	680	85	2,03	0,0244	23	
	Milch 3600, Plasmon 150	1580	33,37	0,237	0,0095	5,372	15	4	0,124	0,018	26	
10 R NaHCO ₃ 10g MgO pro die	Milch 3600, Plasmon 100 im Mittel	1680	34,138	0,246	0,0057	6,216	244	35	1,298	0,016	11	10,5
	Milch 3300, Plasmon 100	1567	33,792	0,242	0,008	5,754	313	41	1,14	0,0194	11	
	Milch 3900, Plasmon 100	1240	28,892	0,146	0,015	5,1956	920	104	2,808	0,034	88	
23./24. 24./25. 25./26.	Milch 3300, Plasmon 100 im Mittel	1005	25,527	0,215	0,003	4,6331	680	69	3,202	0,13	84	9,2
	Milch 3300, Plasmon 100	1400	28,224	0,188	0,026	4,76	615	75	3,118	0,0378	62	
	Milch 3300	1215	27,548	0,183	0,014	4,8629	738	83	3,43	0,067	14	
26./27. 27./28. 28./29.	Milch 3300	2040	21,706	0,206	0,008	3,733	398	63	1,323	0,096	12	6,3
	Milch 3600	2015	21,198	0,145	0,006	3,879	332	75	0,84	0,013	9,2	
	Milch 3300 im Mittel	2050	19,516	0,164	0,043	3,711	353	60	1,344	0,011	14	
		2035	20,807	0,171	0,019	3,774	361	66	1,199	0,040		

Tabelle 7.

Fall 7. Casimir R., 51 Jahre, Körpergewicht 65 kg.
 Ausheberung 1 Stunde nach Probefrühstück: 15 cem grobe Brocken, freie HCl — 4, Ges.-Acid. 8, davon auf saure Phosphate entfallend 4,5. Mett 1,4 mm.

	Datum	Diät	Harn				Kot				
			Tages- menge	N	Äther- schwefel- säure	Indikan	Tages- menge	Trocken- substanz	N	Indol	N-Ver- lust %
	25, 26. III.	Milch 3000	2720	22,522	0,303	0,0078	265	57	1,873	0,009	6,6
	26, 27.	Milch 3000	2160	14,774	0,114	0,0048	106	26	1,368	0,0087	
	27, 28.	Milch 3000 im Mittel	2670	17,035	0,142	0,005	90	26	0,63	0,003	
	28, 29.	Milch 3100, Plasmon 150	1800	23,688	0,289	0,022	150	35	1,98	0,012	6
	29, 30.	Milch 2800, Plasmon 150	1780	29,548	0,366	0,037	168	42	1,902	0,007	
	30, 31.	Milch 2900, Plasmon 150 im Mittel	2160	30,845	0,404	0,034	165	48	2,551	0,0085	
20 g CaCO ₃ pro die	31. I. IV.	Milch 2800, Plasmon 150	2720	29,702	0,428	0,016	355	71	2,187	0,008	11,8
	1, 2.	Milch 2800, Plasmon 150	2180	26,247	0,387	0,033	427	142	4,756	0,013	
	2, 3.	Milch 2800, Plasmon 150 im Mittel	2760	31,685	0,266	0,029	283	94	5,283	0,0105	
300 cem n/10 HCl pro die	3, 4.	Milch 2800, Plasmon 150	2553	29,211	0,360	0,026	355	102	4,073	0,0105	3,2
	4, 5.	Milch 2800, Plasmon 150	2400	31,584	0,284	0,019	345	110	2,156	0,014	
	5, 6.	Milch 2800, Plasmon 150 im Mittel	2700	34,776	0,111	0,0108	200	Kein Stuhlgang	1,148	0,006	
	6, 7.	Milch 3000	2633	32,2	0,186	0,0172	182	50	1,101	0,006	5,5
	7, 8.	Milch 3000	2800	23,52	0,174	0,0096	195	48	1,06	0,0046	
	8, 9.	Milch 3000 im Mittel	2620	22,008	0,128	0,0062	215	54	1,101	0,0032	
			2620	17,313	0,132	0,004	50	17	0,543	Spuren	
			2680	20,947	0,144	0,006	153	43	0,901	0,0026	

Fall 9. Frau Marie A., 54 Jahre. Körpergewicht 51 kg.
 Ausheberung nach Probenrührstück: 8 ccm gänzlich unverdaut. (ges.-Acid. 0, Lakmus schwach alkalisch, Mehl 0.

Tabelle 9.

Datum	Diät	Harn					Kot				
		Tages- menge	N	Äther- schwefel- säure	In- dikan	Tages- menge	Trocken- substanz	N	Indol	Titration- wert auf 100 g feuchten Kot berechnet	N-ver- lust %
22/23. III. 23/24. 24/25.	Milch 1200	2010	10,854	0,146	0,014	Kein Stuhlgang	Kein Stuhlgang	0,039	Amphoter	5,7	
	Milch 2700	1810	18,781	0,188	0,003						
	Milch 3000 im Mittel	2080	23,296	0,129	0,007						
25/26. 26/27. 27/28.	Milch 1800, Plasmon 150	1460	26,981	0,199	0,012	Kein Stuhlgang	Kein Stuhlgang	0,011	42 n/100 HCl	11,5	
	Milch 1750, Plasmon 150	1110	19,712	0,205	0,009						
	Milch 1830, Plasmon 150 im Mittel	1730	25,188	0,471	0,0202						
28/29. 29/30. 30/31.	Milch 1800, Plasmon 150	2060	24,56	0,166	0,008	Kein Stuhlgang	Kein Stuhlgang	0,027	11,5	4,5	
	Milch 1750, Plasmon 150	1730	22,836	0,112	0,012						
	Milch 1800, Plasmon 150 im Mittel	1960	25,245	0,093	0,003						
31/I. IV. 1. 2. 2/3.	Milch 1800, Plasmon 150	1830	25,612	0,16	0,015	Kein Stuhlgang	Kein Stuhlgang	0,012	22	19,4	
	Milch 1500, Plasmon 150	1830	24,214	0,215	0,009						
	Milch 1500, Plasmon 150 im Mittel	1880	21,238	0,187	0,013						
3/4. 4/5. 5/6.	Milch 2100	2180	17,091	0,12	0,004	Kein Stuhlgang	Kein Stuhlgang	0,024	4,6	8,2	
	Milch 2050	1890	13,686	0,148	0,0075						
	Milch 2100 im Mittel	1860	14,216	0,092	0,0055						
		1973	14,998	0,120	0,0056	85	255	75	2,861	0,008	

Deutsches Archiv f. klin. Medizin. 87. Bd.

Literatur.

1. v. Tabora, Zeitschrift für klin. Med. 53.
2. Bunge, Lehrbuch der physi. und path. Chemie.
3. Mester, Zeitschrift f. klin. Med. 24.
4. Pawlow, Das Experiment als zeitgemäße und einheitliche Methode medizinischer Forschung. Wiesbaden 1900.
5. Kijanowski, Wratsch 1890.
6. Kast, Festschr. zur Eröffnung d. neuen allgem. Krankenh. zu Hamburg 1889.
7. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chemie 10.
8. Wasbutzki, Arch. f. experim. Path. und Pharm. 26.
9. Simon, Zentralbl. für klin. Med. 17.
10. v. Noorden, Zeitschrift für klin. Med. 17.
11. Stadelmann, Über den Einfluß der Alkalien auf den menschlichen Stoffwechsel 1890.
12. Hagetorn, Diss. Dorpat 1890.
13. Jawein, Zeitschrift für klin. Med. 22.
14. Strauß, J., Zeitschrift für klin. Med. 31.
15. Biernacki, Archiv für klin. Med. 49.
16. Schmitz, Zeitschrift für physiol. Chemie 19.
17. Cahn, Zeitschrift für physiol. Chemie 10.
18. Gerhardt, Berl. klin. Wochenschr. 1898.
19. Strauß, Zeitschrift für klin. Med. 41.
20. Strauß und Philippsohn, Zeitschrift für klin. Med. 40.
21. Schütz, Archiv für Verdauungskrankheiten 7.
22. Blumenthal, Virchow's Arch. 146.
23. Macfayden, Nencki und Sieber, Arch. für experim. Path. u. Pharm. 28.
24. Brudzinski, Jahrb. für Kinderheilk. 52.
25. Bienstock, Archiv für Hygiene 36, 39.
26. Gerhardt, Ergebnisse der Physiologie 3, I.
27. v. Tabora, Münch. med. Wochenschr. 1904.
28. Rolly und Liebermeister, Archiv für klin. Med. 83.
29. Kohlbrugge, Zentralbl. für Bakt. 29.
30. Klein, Arch. für Hygiene 26, 29. — Zentralbl. für Bakt. 25, 27.
31. Lembke, Archiv für Hygiene 26, 29.
32. Hammerl, Zeitschr. für Biol. 35.
33. Eijkmann, Zentralbl. für Bakt. 37.
34. Conradi und Kurpjuweit, Münch. med. Wochenschr. 1905.
35. Schmiedeberg, Arch. für experim. Path. und Pharm. 14.
36. Jaffe, Virchow's Archiv 70.
37. v. d. Velden, Virchow's Archiv 70.
38. Hoppe-Seyler, Zeitschrift für physiol. Chemie 12.
39. Ellinger, Zeitschrift für physiol. Chemie 38.
40. Baumstark, Archiv für Verdauungskrankheiten 9.
41. Neubauer, Naturforscherversammlung Cassel 1903.
42. Ury, Archiv für Verdauungskrankheiten 11.
43. v. Moraczewski, Zentralbl. für innere Med. 1904.
44. Schmidt, Die Fäces des Menschen. Berlin 1903.
45. Backman, Zeitschrift für klin. Med. 44.
46. Wegscheider, Dissert. Straßburg 1875.
47. Blaugberg, Experim. und krit. Studien über Säuglingsfäces. Berlin 1897.
48. Müller, Zeitschrift f. klin. Med. 12.
49. Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie. Berlin 1881.
50. Straßburger, Die Mikroorganismen der Fäces. Berlin 1903.

XV.

Aus dem pathologischen Institut der Universität Leipzig.
(Direktor: Prof. F. Marchand.)

Neue Beiträge zum Verhalten der Langerhans'schen Inseln bei Diabetes mellitus und zu ihrer Entwicklung.

Von

Dr. K. Iv. Karakaschew
aus Rustschuk.

Einleitung.

Im Anschluß an unsere früheren Untersuchungen des Pankreas in einer Anzahl von Diabetesfällen (4) möchten wir im folgenden die Befunde am Pankreas in einer zweiten Reihe von schweren Diabetesfällen mit Ausgang in Coma anschließen, die, wie wir glauben, unsere Anschauung von der kausalen Beziehung des gesamten Drüsenparenchyms zu dieser Erkrankung bestätigen. Sie klären uns noch weiter über die Rolle auf, welche den Langerhans'schen Inseln dabei zukommt. Daran werden wir die Untersuchung des Pankreas von einigen Föten und Kindern anreihen, das auf verschiedenen Entwicklungsstufen sich befand. Durch diese Untersuchungen konnten wir Befunde erheben, die uns ein sehr klares Bild über die Entwicklung und Differenzierung der einzelnen charakteristischen Gebilde des Pankreas geben.

Für die Überlassung der Krankengeschichten bin ich Herrn Geh.-Rat Curschmann und Sattler zu Danke verpflichtet.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden in jedem Falle Stücke von dem Kopf, Körper und Schwanz des Pankreas herausgeschnitten und in 10% Müller-Formol, Zenker'scher und Flemming'scher Flüssigkeit fixiert. Nur im Fall IV waren die Pankreaspräparate in Kayserling'scher Flüssigkeit fixiert. Die Nachhärtung geschah in steigendem Alkohol und die Einbettung in Celloidin.

Fall I. Schwerer Fall von Diabetes mit Ausgang in Coma.

29 jähriger Arbeiter S. E. ist seit etwa $1\frac{1}{2}$ Jahren zuckerkrank und war schon vor 9 Monaten 2 Monate lang in Behandlung im hiesigen Krankenhaus „St. Jacob“. Er verließ dann als gebessert das Krankenhaus. Seit etwa 4 Wochen fühlte er sich aber wieder sehr matt, hatte starke Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitmangel und starken Durst und ließ sich deswegen am 23. Dezember 1904 wieder ins Krankenhaus aufnehmen. Hier wurde neben dem schweren Diabetes auch Nephritis konstatiert. Während seines Aufenthaltes im Krankenhaus schwankte die Urinmenge zwischen 5200—8000 g mit 1025—1033 spezifischem Gewicht. Der Zuckergehalt betrug im Urin 3—6 ‰ und die Gesamtmenge des in 24 Stunden ausgeschiedenen Zuckers belief sich auf 192—480 g. — Am 31. Dezember 1904 stellten sich plötzlich tiefe Atmung und Kollaps ein und schon am Abend desselben Tages Bewußtlosigkeit und Coma. In diesem Zustande starb der Patient am 1. Januar 1905 (Dr. Bahrdt).

Bei der Sektion (Nr. 5), ausgeführt von Herrn Dr. Versé 20 Stunden nach dem Tode, wurde der folgende Befund erhoben: *Atrophia levis pancreatis. Degeneratio adiposa renum. Furunculosis regionis analis veterior. Furunculus partim gangraenosus femoris sinistri.*

Das Pankreas hat größte Länge $19\frac{1}{2}$ cm; größte Breite zwischen Körper und Schwanz 3 cm, ist aber am oberen Rande ziemlich dünn; der Rand ist ziemlich scharf. Der Kopfteil ist schmaler und dünner. Die Läppchen sind zum Teil ziemlich groß. Die Konsistenz ist am Schwanz fest, am Corpus und Kopf weich, am Hakenfortsatz des Kopfes wieder derber. Der Ductus pancreaticus ist gut sondierbar. Das Gewicht des freipräparierten Pankreas beträgt 80 g. —

Die mikroskopische Untersuchung ergab:

Die Drüsenacini sind nur in geringer Anzahl relativ gut erhalten, sie zeigen noch normale Größe und regelmäßige Form und sind aus Zellen aufgebaut, die gut gefärbte Kerne und feingranuliertes, reichlich zymogenkörnchenhaltiges Protoplasma aufweisen. Die meisten Acini dagegen bieten durchweg das Bild ziemlich ausgedehnter Degeneration dar. Sie sind teilweise stark verkleinert und bestehen nicht selten nur aus einzelnen Zellen, deren Protoplasma überdies reichlich von verschiedenen großen Vakuolen durchsetzt ist. Die Vakuolen sind die Stätte extrahierten Fettes oder fettähnlicher Substanzen, wie aus osmierten Präparaten hervorgeht. Die Vakuolen sind in manchen Zellen so zahlreich, daß das Protoplasma stark verdrängt und fast auf ein Fadennetz reduziert ist. Die Kerne sind dabei meist gut erhalten, mit zart gefärbtem Chromatingerüst. Es sind aber hin und wieder auch Kerne anzutreffen, die sehr chromatinarm sind, indem nur ihre Kernmembran sich hat färben lassen, während ihr Inneres eine mehr gleichmäßige, helle, farblose Masse darstellt; dann sieht der ganze Kern wie ein helles Bläschen von teilweise unregelmäßiger Form mit gefärbter Kapsel aus.

Das Bindegewebe zwischen den einzelnen Drüsenacini ist stellen-

weise ziemlich stark vermehrt und zwar ist diese Vermehrung um die peripherischen Acini eines Läppchens im allgemeinen stärker ausgesprochen als um die mehr zentralliegenden und diese sind auch etwas größer und besser erhalten, so daß eine ziemliche Unordnung der Acini und der Struktur der einzelnen Drüsenläppchen resultiert. —

Die Langerhans'schen Inseln sind meist sehr gut erhalten; sie haben stellenweise eine ziemliche Größe erreicht, zeigen aber dabei eine normale Anordnung ihrer Elemente. Ihre Zellschleifen bestehen aus einer oder mehreren Reihen von Zellen, die feingranuliertes Protoplasma und zart gefärbte runde, teilweise sehr große (Riesen-)Kerne aufweisen. — Andere Inseln dagegen sind mehr oder weniger stark verkleinert und bestehen nicht selten nur noch aus einzelnen Zellgruppen oder Zellhäufchen, ohne daß dabei die Zellen in ihrer Struktur von den oben beschriebenen abweichen. — Nicht selten sind manche Zellschleifen durch Wucherung ihrer Zellen stellenweise buckelig verdickt und besonders an ihren Enden kölbchenförmig aufgetrieben, indem zugleich das Protoplasma ihrer Zellen zymogenkörnchenhaltig wird. Schließlich lösen sich diese Anschwellungen aus dem Zusammenhange mit der Schleife, zugleich nehmen die Zellen eine mehr radiäre Anordnung an und bilden sich so in neue Drüsenacini um. — Es sind allerdings auch Inseln zu sehen, die weniger deutlich diese Umbildung in Drüsenacini zeigen und in denen außerdem bei erhaltener Form und Anordnung der Zellschleifen das Protoplasma der Zellen von kleinen Vakuolen durchsetzt ist, wobei aber die Kerne durchweg sehr gut erhalten sind.

Die Blutkapillaren und die Bindegewebssepta der Inseln sind überall sehr zart. Die Kapsel ist sehr oft unvollständig, so daß die einzelnen Zellschleifen direkt an die angrenzenden Drüsenacini anstoßen und vielfach auch in sie übergehen.

Die Drüsengänge bieten nichts Besonderes dar, nur ist stellenweise das Bindegewebe um dieselben ziemlich stark vermehrt.

Die Blutgefäße zeigen ganz normale Wandungen und sind nicht besonders stark von Blut erfüllt.

Fall II. Schwerer Fall von Diabetes mit Ausgang in Coma.

28jähriger Etuismacher, L. A., hat mehrmals Gelenkrheumatismus durchgemacht, an den sich dann eine Herzaffektion angeschlossen haben sollte. Etwa seit 2 Jahren klagt er über Mattigkeit und magerte dabei stark ab, trotzdem er stets sehr starken Hunger und Durst hatte. Er ließ sich am 24. Dezember 1904 ins Krankenhaus „St. Jacob“ aufnehmen, wo schwerer Diabetes konstatiert wurde, sonst aber keine Organveränderungen. Am 2. Januar 1905 erfolgt binnen einigen Stunden der Tod in Coma. — Während seines Aufenthaltes im Krankenhaus schwankte die Urinmenge zwischen 2000—5700 g mit 1028 bis 1036 spezifischem Gewicht. Der Zuckergehalt betrug im Urin 4—8,5% und die Gesamtmenge des in 24 Stunden ausgeschiedenen Zuckers 120—304 g (Dr. Steinert).

Die Sektion (Nr. 9), ausgeführt von Herrn Dr. Reinhardt 20 Stunden nach dem Tode, ergab folgenden Befund: Macies. De-

generatio adiposa renum. Lipaemia. Dilatatatio ventriculi et intestini. Tuberculosis partim obsoleta partim caseosa pulmonum. Vomicae parvae lobi superioris et inferioris pulmonis sin. Arteriosclerosis arteriae coronariae sinistrae et degeneratio adiposa levis intimae aortae ascendentis.

Das Pankreas ist 19 cm lang, bis 4 cm breit, von mittlerer Konsistenz und blaßrötlicher Farbe. Die Läppchen sind von gewöhnlicher Größe, makroskopisch ohne Besonderheiten.

Mikroskopische Untersuchung: Das histologische Bild dieses Falles deckt sich vollständig mit dem des vorhergehenden Falles I. — Auch hier sehen wir, daß die Drüsenacini ausgedehnte Degenerationserscheinungen zeigen. Dieselben (die Acini) sind meist unregelmäßig und teilweise sehr stark verkleinert, indem sie nicht selten nur aus einzelnen Zellen bestehen. An osmierten Präparaten sieht man, daß das Protoplasma der Zellen solcher Acini sehr stark von Fetttropfchen infiltriert ist. Die Fetttropfchen zeigen verschiedene Größe und sind stellenweise so stark angehäuft, daß das Protoplasma mit ihren Zymogenkörnchen fast ganz verdrängt ist. Die Kerne sind dabei meist gut erhalten; man sieht aber hier und da an ihnen eine leichte Deformierung, sie sind unregelmäßig rund, ziemlich stark verkleinert und zeigen eine sehr ungleichmäßige Chromatinkörnchenverteilung. Solche stärker veränderte Acini sind mehr in den peripheren Teilen der Drüsenläppchen zu sehen, wo auch das zwischenliegende Bindegewebe stärker vermehrt ist, während mehr in den zentralen Teilen der Läppchen die Acini besser erhalten sind, indem sie im allgemeinen größer und von regelmäßiger Form sind. Es kommt auf diese Weise eine ziemlich starke Unordnung der Struktur der einzelnen Drüsenläppchen zustande, was besonders gut bei schwächerer Vergrößerung zu sehen war.

Die Langerhans'schen Inseln sind meist sehr gut erhalten und verschieden groß. Manche von ihnen sind ziemlich groß, andere dagegen bestehen nur aus einzelnen Zellgruppen und Zellhäufchen. Ihre Zellen zeigen ganz normale histologische Struktur, sie sind meist von ziemlich hoher zylindrischer Form und mit runden, zart gefärbten Kernen ausgestattet, welche nicht selten fast die doppelte Größe der normalen angenommen haben (Rieskerne). Manche Zellen enthalten auch zwei Kerne von mehr länglich-runder Form, deren Längsseiten einander zugekehrt sind und wahrscheinlich den geteilten Zellkern darstellen. Kernteilungsfiguren waren allerdings nirgends zu sehen. — Das Protoplasma mancher Zellen enthält auch kleine Fetttropfchen, aber die Kerne solcher Zellen weichen durchaus nicht von den Kernen der benachbarten fettfreien Zellen ab. — Die einzelnen Zellschleifen sind stellenweise buckelig und vor allem an ihren Enden meist kölbchenartig aufgetrieben, bedingt durch Vermehrung ihrer Zellen, welche ihrerseits dann eine mehr radiäre Anordnung annehmen und ihr Protoplasma ähnlich dem der umgebenden Drüsenacini durch Auftreten von Zymogenkörnchen dunkler gefärbt ist. — Andere Zellschleifen gehen direkt in die angrenzenden Drüsenacini über, indem von einer Abgrenzung oder Kapsel nichts mehr vorhanden ist. In anderen Inseln wiederum treten zwischen den einzelnen Zellschleifen

vollkommen normal ausgebildete Acini auf, und hängen mit den ersteren ohne jegliche Abgrenzung direkt zusammen. — Andere Inseln dagegen machen vollständig den Eindruck einer Verkleinerung, zeigen aber dabei keine Andeutung einer Kapsel, sondern es gehen ihre Zellschleifen durch allmähliches Anschwellen in die benachbarten Drüsenacini über, mit denen sie noch zusammenhängen und so den Eindruck einer Auflösung und vollständigen Umbildung in Drüsenacini machen. Gerade in der Umgebung solcher verkleinerter Langerhans'schen Inseln, die meist im Zentrum der Läppchen liegen, sind die Drüsenacini von besserer Form und ziemlich groß, während die mehr peripherwärts liegenden Acini meist viel kleiner sind und ihre Zellen stärkere Degenerationserscheinungen zeigen.

Die Drüsengänge bieten histologisch nichts Besonderes dar, nur ist das umgebende Bindegewebe stärker vermehrt, zeigt aber sonst keine Anzeichen zelliger Infiltrationen.

Die Blutgefäße haben normale Wandungen.

Fall III. Schwerer Fall von Diabetes mit Ausgang in Coma.

72jährige Frau, M. A., soll seit etwa $\frac{3}{4}$ Jahren auf beiden Augen schlecht gesehen haben, das Sehen soll sich aber besser und länger auf dem linken Auge erhalten haben. Sie ließ sich am 10. August 1904 in die Universitäts-Augenklinik aufnehmen, wo die Diagnose *Cataracta diabetica* o. u. gestellt wurde. Am 15. August 1904 wurde eine Extraktion der Katarakt mit Iridektomie vorgenommen. Am 17. August bekam Patientin starke Unruhe, verlor bald darauf das Bewußtsein und verfiel in Coma. Aus diesem erwachte sie nicht wieder und schon am 19. August trat der Tod ein. Während ihres Aufenthaltes in der Klinik betrug der Zuckergehalt im Urin 4,6—7,3 ‰. Wie lange der Diabetes bestanden hat, ließ sich nicht feststellen.

Die Sektion (Nr. 901), ausgeführt von Herrn Dr. Reinhardt 22 Stunden nach dem Tode, ergab folgenden Befund: *Atrophia pancreatis. Degeneratio adiposa renum. Arteriosclerosis aortae et universalis et dilatatio aneurysmatica arteriae iliacaе communis utriusque. Thrombosis venarum plexus haemorrhoidalis. Infarctus haemorrhagici pulmonum. Emphysema pulmonum. Atrophia hepatis et lienis.*

Das Pankreas ist 19 cm lang, 1,5—2 cm breit, $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ cm dick, stark atrophisch. Das Parenchym ist von mittelfester Konsistenz, makroskopisch ohne Veränderungen.

Die mikroskopische Untersuchung ergab: Es sind verhältnismäßig sehr wenige Drüsenacini gut erhalten; die meisten dagegen zeigen ausgedehnte Degenerationserscheinungen. Sie sind der Form und Größe nach sehr verschiedengestaltig, manche von ihnen sind sehr stark verkleinert und sehen wie geschrumpft aus. Das Protoplasma der Zellen ist reichlich von Vakuolen durchsetzt und zwar nicht selten so stark, daß es fast auf ein Fadennetz reduziert ist und hat dann zugleich seine Zymogenkörner teilweise oder ganz verloren. Manche Vakuolen enthalten außerdem auch rundliche strukturlose, gleichmäßig

blaß gefärbte Einschlüsse. Die Kerne dagegen sind relativ gut erhalten, selten zeigen manche von ihnen etwas unregelmäßigere Form und schwach ausgebildetes, mangelhaft gefärbtes Chromatinnetz, wobei aber die Kernmembran immer gut gefärbt ist. An einzelnen Stellen sind auch mehr oder minder ausgebildete herdförmige Nekrosen des Parenchyms zu sehen. Die Acini in solchen Stellen haben dann ein völlig homogenes Aussehen ohne deutliche Abgrenzung ihrer Zellen und bei Eosinfärbung heben sie sich durch eine leuchtend rote Farbe von der Umgebung ab. Das Protoplasma ihrer Zellen zeigt keine Zymogengranula und die Kerne sind von verschiedener, meist eckiger Form, sind teilweise verkleinert und haben sich mit Hämatoxylin gleichmäßig dunkel gefärbt, ohne jede Andeutung von Chromatinnetz aufzuweisen.

Das Bindegewebe zwischen den einzelnen Acini ist verschieden stark vermehrt und durch ihre ungleichmäßige Größe und Form resultiert eine völlige Unordnung in der Struktur der Läppchen, was besonders gut bei schwächerer Vergrößerung zu übersehen ist. Zellinfiltrationen sind nirgends zu sehen.

Die Langerhans'schen Inseln sind sehr zahlreich vertreten und sind bald recht groß, bald dagegen ziemlich klein, die sie zusammensetzenden zelligen Elemente aber sind überall von durchaus normaler Struktur. Die Zellen der einzelnen Zellschleifen liegen meist ein- oder mehrreihig nebeneinander, zeigen ziemlich hohe Form, feingranuliertes Protoplasma und zartgefärbte runde Kerne. Es sind sehr oft die bekannten Rieskerne vertreten. Die Bindegewebssepta sind nicht nennenswert verdickt; ebenso sind die Blutkapillaren zartwandig. — Auch in diesem Falle ist es sehr gut zu sehen, wie sich die Zellen anschicken, Drüsenacini zu bilden und wie selbst die totale Umbildung der einzelnen Inseln in Drüsenacini zustande kommt. Dies geschieht auf die schon mehrfach beschriebene Weise und zwar: durch Vermehrung der Zellen schwellen die einzelnen Zellschleifen kölbchenförmig oder buckelig an, zugleich nehmen die Zellen eine höhere Zylinderform und mehr radiäre Anordnung an, ihr Protoplasma wird zymogenkörnchenhaltig und dann bildet sich im Zentrum der Kölbchen ein Lumen. So gebildete Drüsenacini lösen sich von den Zellschleifen ab, oder sie bleiben auch mit ihnen im Zusammenhange und in diesem Falle geben die Zellschleifen das Bild, als ob sie aus Inselzellen und wohlausgebildeten Drüsenacini beständen. In anderen Inseln wiederum sind keine neugebildete Acini zu sehen, aber es gehen ihre Zellschleifen vielfach direkt in die benachbarten Drüsenacini über und zugleich sind ihre Zellen stellenweise mehr oder weniger stark zymogenkörnchenhaltig.

Die Drüsengänge zeigen keine Veränderungen in ihrer histologischen Struktur.

Die Blutgefäße, besonders die größeren, haben vielfach stark verdickte Intima, so daß ihr Lumen stellenweise ziemlich verengt ist.

Fall IV. Schwerer Fall von Diabetes mit Ausgang in Coma.

65jähriger Zigarrenhändler, S. F., wurde comatös ins Kranken-

haus „St. Jacob“ aufgenommen und konnte, soweit eine Untersuchung möglich war, keine Organveränderung konstatiert werden. Der durch Katheterismus entleerte Urin gibt positive Reaktionen auf Zucker, Acetessigsäure und Aceton. Es erfolgt am selben Tage, 6 Stunden nach der Aufnahme, der Tod, ohne daß der Patient sein Bewußtsein wieder erlangt hatte. — Patient soll 8 Tage krank sein und öfters gebrochen haben (Dr. Wichern).

Die Sektion (Nr. 1235), ausgeführt von Herrn Dr. Reinhardt 14 Stunden nach dem Tode, ergab folgenden Befund: Dilatatio ductus pancreatici (concremento effecta?). Atrophia maxima et obesitas pancreatis totius. Degeneratio adiposa levis renum. Hepatitis chronica interstitialis (Cirrhosis hepatis). Intumescencia lienis. Arteriosclerosis gravis aortae et universalis. Tuberculosis chronica glandulae bronchialis. Tuberculosis circumscripta caseosa lobi inferioris pulmonis utriusque. Ulcera tuberculosa ilei et coeci. —

Das Pankreas ist in ziemlich reichliches Fettgewebe eingehüllt. Die Form der Drüse ist gut erhalten, Breite und Dicke scheinen nicht vermindert. Die Länge beträgt 17 cm. Auf dem Längsdurchschnitte fällt die hochgradige Erweiterung des Ductus pancreaticus und seiner Zweige sofort auf. Der vordere Abschnitt hinter der Ausmündung ist ampullenartig erweitert und einige Nebenäste sind cystisch. Im aufgeschnittenen Zustande beträgt die Weite im Caput pancreatis 2,3 cm, im Corpus 1,8 cm und im Anfangsteil der Cauda noch 0,8 cm, um gegen das Ende etwas enger zu werden. In dem unteren Teil des Pankreaskopfes geht vom Hauptgange eine 1 cm weite blindsackartige Ausstülpung. Etwas hinter der Mitte befindet sich eine 1,5 cm lange seitliche cystische Ausbuchtung. Die erweiterten Gänge sind mit einem ziemlich dicken schleimig-weißlichen Sekret in reichlicher Menge ausgefüllt: dasselbe ist im vordersten Abschnitt leicht gallig gefärbt. Die Schleimhaut der Gänge ist von blaßroter Farbe. Nirgends ist in denselben ein Konkrement nachweisbar; nur im Schwanzende befindet sich ein kleinhirsekorngroßes Kalkkonkrement. Von Drüsengewebe ist nur wenig erhalten. Die vorhandenen, ziemlich kleinen Läppchen sind durch sehr reichliches Fettgewebe voneinander getrennt und sind von blaßgrauroter Farbe. — Die gemeinsame Ausmündung des Ductus pancreaticus und Ductus choledochus auf der Papilla duodeni ist sehr weit, hat die Durchmesser 3 : 4 mm. Ductus choledochus ist leicht zu sondieren.

Die mikroskopische Untersuchung ergab: In sämtlichen Schnitten, von allen Teilen des Pankreas (Kopf, Körper und Schwanz), fällt die sehr starke Durchwachsung des Parenchyms teils durch Fettgewebe, teils durch Bindegewebe auf, so daß von dem Parenchym nur noch einzelne Inseln zu sehen sind. Es sei bemerkt, daß die Schnittblöcke aus solchen Bezirken ausgeschnitten wurden, wo das Parenchym makroskopisch noch am besten erhalten zu sein schien. Das noch erhaltene Parenchym zeigt verschiedenartige Degenerationserscheinungen, so daß von normalem Parenchym keine Rede mehr sein konnte.

Die Drüsengänge sind sehr stark ausgedehnt und meist von einer

geronnenen, zum Teil wabenartig aussehenden, mit Eosin rötlich gefärbten Masse angefüllt. Die größeren Gänge sind noch von hohem zylindrischen Epithel ausgekleidet, welches vielfach in das Lumen abgestoßen ist. In den kleineren Gängen dagegen ist das Epithel ziemlich niedrig, sehr stark an die Wand gedrückt und sieht eher wie ein plattes als wie ein kubisches aus.

Die Drüsenacini zeigen meist sehr starke Destruktion. Nur selten sieht man einzelne Acini, die gute Form und gut strukturierte Zellen mit reichlichem Zymogenkörnchengehalt aufweisen. Die meisten Acini dagegen haben ein sehr erweitertes Lumen, welches zum größten Teil von denselben geronnenen Massen wie die Drüsengänge ausgefüllt ist und in denen sich stellenweise noch rundliche, strukturlose, durch Eosin karminrot gefärbte Konkretionen finden. Die Zellen der Acini sind meist niedrig, wie plattgedrückt, haben zum größten Teil ein zymogenkörnchenarmes und mit verschiedenen großen Vakuolen durchsetztes Protoplasma; ihre Kerne zeigen teilweise rundliche Form und zarte Chromatinfärbung, oder sie sind von mehr unregelmäßiger Form. teils zu Bläschen aufgequollen und vor allem sehr chromatinarm, indem sich nur ihre Kernmembran gefärbt hatte, während ihr Inneres eine helle homogene Masse darstellt. Andere Acini dagegen sind zusammengefallen und bestehen nur aus einzelnen Zellen, welche ebenfalls die vorhin erwähnten Degenerationserscheinungen zeigen.

Das Bindegewebe ist sowohl um die einzelnen Acini, als besonders um die Drüsengänge stark vermehrt, sonst aber nur spärlich von Rundzellen, meist Lymphocyten durchsetzt.

Im Gegensatz zu den Acini sind die Langerhans'schen Inseln gut erhalten, sehr zahlreich vorhanden und liegen teils zwischen den Drüsenacini, zum größten Teil aber frei in dem Bindegewebe in der Nähe der Drüsengänge, wo sie nicht selten in Gruppen zusammenliegen. Manche von ihnen sind ziemlich groß, andere dagegen kleiner, sind aber sämtlich von Zellen aufgebaut, die ziemlich hohe zylindrische Form besitzen und ein- bis mehrreihig nebeneinander in schönen Schleifen angeordnet sind. Das Protoplasma der Zellen ist meist von heller Farbe, fein granuliert und die Kerne sind von regelmäßiger runder Form mit zartem Chromatingerüst. Einzelne Kerne haben auch die bekannte Riesenform angenommen, indem sie fast die doppelte Größe der übrigen Kerne haben. Allerdings zeigen stellenweise einzelne Zellen mancher Inseln leichte Vakuolisierung ihres Protoplasmas, die Kerne sind aber dabei durchwegs normal. — Die Blutkapillaren der Inseln sind überall zart, nur selten ist das sie umgebende Bindegewebe leicht vermehrt.

Sehr gut ist auch hier die Bildung der Drüsenacini aus Inselzellen und auch die schließliche gänzliche Umbildung der Inseln in Drüsenacini zu verfolgen, was sehr deutlich sowohl an Polychrom-Methylenblau als an Eosin-gefärbten Schnitten hervortritt. Die einzelnen Zellschleifen und besonders ihre mehr peripherischen Teile schwellen durch Vermehrung ihrer Zellen zu dicken Klumpen und Kölbchen an, die Zellen nehmen zugleich eine mehr radiäre Anordnung an und ihr Protoplasma wird zymogenkörnchenhaltig. Die mehr zentral liegenden Schleifen dagegen nähern sich der ursprünglichen Form und ihre Zellen weisen eher

noch ein helles Protoplasma auf. Die so umgebildeten Zellschleifen zerfallen dann entweder zugleich oder nacheinander, je nachdem die Umbildung der einzelnen Inselzellen in Acinzellen vor sich gegangen ist, in einzelne Acini, oder sie bleiben auch noch im Zusammenhange mit den noch nicht umgebildeten Inseln; in diesem Falle wechseln Drüsenacini und Inselzellen miteinander ab, behalten aber noch die äußeren Grenzen der Inseln bei. — Diese Umbildung in Drüsenacini zeigen sehr viele Inseln, während jedoch einzelne noch in ihrer ursprünglichen Form und Struktur erhalten waren.

Die Blutgefäße enthalten stellenweise ziemlich viel Blut, zeigen aber ganz normale Wandungen.

Fall V. Schwerer Fall von Diabetes mit Ausgang in Coma.

68jährige Frau, B. M., ist seit einigen Jahren kränzlich gewesen und hat über hochgradige Schwäche, starken Durst und geringen Appetit geklagt. Im Krankenhaus „St. Jacob“ ist sie am 21. Juli 1904 aufgenommen, wo die Diagnose Diabetes mellitus gestellt wurde. Am Tage darauf wurde im Urin 6,5 % Zucker bei 2500 g Menge und 1025 spezifischem Gewicht konstatiert. Der Tod erfolgte am 25. Juli 1904, nachdem am Abend vorher die Patientin comatös geworden war (Dr. Lotze).

Die 11 Stunden nach dem Tode von Herrn Dr. Risel ausgeführte Sektion (Nr. 805) ergab folgenden Befund: *Atrophia et necroses multiplices telae adiposae pancreatis. Degeneratio adiposa renum. Endocarditis chronica fibrosa valvulae mitralis et tricuspidalis et stenosis levis ostii atrio-ventricularis sinistri. Emphysema et oedema pulmonum. Pneumonia lobularis confluens lobi inferioris pulmonis dextri. Cystitis catarrhalis. Psammoma durae matris. Mycosis oidea oesophagi. Lipoma renis dextri.*

Das Pankreas ist von derber Konsistenz, in seinem Körper- und Schwanzteil ziemlich breit bis 4 cm. An der Oberfläche ist eine ganze Anzahl kleiner bis stecknadelkopfgroßer gelblichweißer Fleckchen zu sehen, wie sie sich auch auf dem Durchschnitte überall finden.

Mikroskopische Untersuchung: Die Blutgefäße zeigen an ihrer Intima sehr starke Verdickung von mehr hyalinem Aussehen, so daß ihr Lumen häufig wesentlich verengt, sogar bisweilen ganz verödet ist.

Das Zwischengewebe (interlobulär und interacinös) ist sehr stark vermehrt und reichlich von meist polymorphkernigen Leukocyten durchsetzt. An manchen Stellen ist das Zwischengewebe von mehr homogen-hyaliner, glänzender Beschaffenheit, während es an anderen Stellen etwas gequollen ist, und hier finden sich auch die Leukocyten besonders reichlich angehäuft vor. Sehr oft sieht man, und zwar durch die sämtlichen Präparate zerstreut, ziemlich ausgedehnte nekrotische Bezirke, deren Mitte keine Gewebsstruktur erkennen läßt, sondern hier und da höchstens Umrisse von nekrotischen Fettklumpen zeigt, im übrigen aus geronnener bröckeliger Masse besteht. Die periphere Zone ist da-

gegen stark von Rundzellen infiltriert, doch zeigen auch diese Zerfallserscheinungen, indem ganze Zellen und vor allem die Zellkerne in einzelne Bröckel aufgelöst sind. Diese Nekrosen sitzen nicht selten um einen weiten Drüsengang herum, der stark mit ballenförmig-geronnenen Sekretmassen angefüllt ist, und dessen Wand an einzelnen Stellen auch ganz nekrotisch ist. Hier gehen dann die Sekretmassen ohne Zwischenwand direkt in die Nekrosen über, was darauf hindeutet, daß sich diese direkt an die Sekretstauung angeschlossen haben, indem dadurch eine Selbstverdauung der Wand und Übertritt von Sekret in das umgebende Parenchym bedingt wurde.

Die Drüsengänge bieten sonst keine besonderen Veränderungen.

Die Drüsenacini enthalten mehr oder weniger reichlich retiniertes Sekret und vor allem zeigen sie in den sämtlichen Pankreasabschnitten sehr starke Degeneration ihrer zelligen Elemente. Die Zellen variieren in ihrer Größe und enthalten verschieden reichlich Vakuolen, so daß ihr Protoplasma sehr oft auf ein Fadengerüst reduziert erscheint. Die Vakuolen sind die Stätte des extrahierten Fettes oder fettähnlicher Substanzen, was an osmierten Präparaten zu kontrollieren ist. Das Protoplasma anderer Aciniszellen ist von mehr homogenem hyalinem Aussehen und hat sich heller glänzend rot (Färbung Hämatoxylin-Eosin) als das Protoplasma der übrigen Aciniszellen gefärbt. Andere wiederum sind wie aufgequollen und ihr Protoplasma enthält in verschieden reichlicher Menge bläulichrot gefärbte, wahrscheinlich schleimige Massen. Es sind auch ganz nekrotische Acini anzutreffen, die gewöhnlich in der Umgebung der beschriebenen Nekrosen liegen. Nur selten sind als normal zu bezeichnende Acini zu sehen, deren Zellen gutgranuliertes, zymogenkörnchenhaltiges Protoplasma aufweisen.

Die Kerne der Aciniszellen zeigen im allgemeinen normale Beschaffenheit; es sind allerdings auch vielfach zackige, stark dunkelgefärbte und wie geschrumpft aussehende Kerne zu sehen.

Die Langerhans'schen Inseln sind meist von mittlerer Größe, in ihrer Häufigkeit vermindert und bieten sehr ausgedehnte Veränderungen dar: Die Blutkapillaren vieler Inseln weisen sehr stark verdickte Wandungen auf, welche mehr von hyalinem, glänzendem Aussehen und fast kernlos sind. Die Zellschleifen solcher Inseln sind durch die verdickten Kapillarwände stark verschmälert, zusammengedrückt und ihre Zellen sind fast zum Schwunde gebracht, indem von ihnen nur noch kleine Reste ihres Protoplasmas mit dem stark geschrumpften eckigen Kern übriggeblieben ist. Nicht selten ist in manchen Inseln nur in der einen Hälfte diese schwere Veränderung der Kapillaren zu sehen, während die andere Hälfte weniger veränderte Kapillaren aufweist. In anderen Inseln zeigen die Kapillaren normales Aussehen und ihre Zellschleifen die gewöhnliche Breite; ihre Zellen sind dann im allgemeinen von normalem Aussehen, von mehr zylindrischer Form, mit feingranuliertem Protoplasma und gut voneinander abgegrenzt. Nur hin und wieder enthalten sie aufgehelltes wie gequollen aussehendes Protoplasma mit vereinzelten Fettklumpchen. Die Kerne sind aber durchweg normal, zeigen nur ganz selten die Riesenform. — Übergänge von Inseln in Drüsenacini sind in diesem Falle nicht deutlich zu sehen, obwohl manche einzel-

stehende Zellschleifen wie Kölbchen verdickte Enden haben, die vielleicht auf eine Umbildung der Inselschleifen in Drüsenacini hindeuten konnten.

Besprechung.

Es handelt sich hier um 5 Fälle von schwerem Diabetes mellitus mit 3–8,5% Zucker im Harn bei großer Urinmenge (2000–8000 g) und Ausgang in Coma. In allen Fällen zeigt das Pankreas mehr oder weniger stark ausgebildete fettige Degeneration und Atrophie seines Drüsenparenchyms mit konsekutiver Vermehrung der Zwischensubstanz. Am stärksten ist der Schwund des Parenchyms im Fall IV, wo die einzelnen Drüsenläppchen nicht selten auf nur einzelne Gruppen von Drüsenacini reduziert sind, die ihrerseits auch sehr stark verkleinert und destruiert sind. Im Fall V zeigt das Parenchym außerdem noch ausgedehnte multiple Fettnekrosen mit starken entzündlichen Veränderungen und zelligen Infiltrationen in deren Umgebung. Die Nekrosen haben sich wahrscheinlich an eine Sekretstauung in den größeren Drüsengängen angeschlossen, indem durch Selbstverdauung ihrer Wand ein Übertritt vom Sekret in das umgebende Parenchym herbeigeführt wurde.

Es fehlen allerdings in allen Fällen auch nicht Drüsenacini, die morphologisch als besser erhalten zu bezeichnen waren; diese sind aber nicht sehr oft anzutreffen.

In den ersten zwei Fällen (I und II) konnte keine Ursache für die Atrophie aufgefunden werden. In dem Fall III und V scheint sie durch die sehr starke Arteriosklerose bedingt zu sein. Im Fall IV dagegen war sie im Anschluß an den Verschuß des Ductus pancreaticus und die damit verbundene Sekretstauung entstanden.

Die Vermehrung des Zwischengewebes in den Fällen I, II, III und V ist nicht stark und sehr ungleichmäßig in den einzelnen Teilen des Pankreas; sie ist aber im allgemeinen dort stärker ausgesprochen, wo der Schwund der Drüsenacini ein stärkerer ist, was meist in den peripheren Teilen der einzelnen Drüsenläppchen der Fall ist; in den zentralen Teilen der Läppchen dagegen, wo die Drüsenacini besser erhalten und nicht selten um eine Langerhans'sche Insel angeordnet sind, ist das Zwischengewebe sehr wenig oder gar nicht vermehrt. Es kommt auf diese Weise eine ziemliche Deformierung der einzelnen Läppchen zustande, was besonders bei schwächerer Vergrößerung auffällt. Es sind allerdings auch Drüsenläppchen zu sehen, welche nicht so stark deformiert sind

und die der äußeren Form nach als ziemlich gut erhalten erscheinen. ihre einzelnen Acini aber sind durchaus nicht immer histologisch als gut erhalten zu bezeichnen, sondern sie weisen mehr oder weniger stark die beschriebenen Degenerationserscheinungen auf.

Im Fall IV dagegen, bei welchem das Parenchym zum größten Teil geschwunden ist, ist auch das Zwischengewebe am stärksten vermehrt und zwar am meisten um die Drüsengänge herum. Von hier aus zieht es sich in Form von breiten Streifen zwischen den einzelnen Drüsenacini hin. Hier ist auch das Bindegewebe von Rundzellen, meist Lymphocyten durchsetzt, welche in den Zwischenpalten vereinzelt und reihenweise liegen, ohne sich jedoch zu stärkeren Infiltrationen anzuhäufen.

Die Langerhans'schen Inseln sind in den ersten vier Fällen (Fall I, II, III und IV) immerhin noch sehr zahlreich und zwar sind sie im allgemeinen im Schwanzteile häufiger als im Kopfteile. Ihre absolute Zahl ist aber entschieden geringer, als es der Norm entsprechen würde. Sie liegen entweder einzeln in dem Zwischengewebe und innerhalb der Drüsenläppchen und zwar meist in deren Mitte, oder sie liegen auch in Gruppen beisammen, wie besonders im Falle IV. Hier sind nämlich in der Umgebung der Drüsengänge nicht selten 4—5 Inseln im Binde- und Fettgewebe zusammengruppiert. Diese Inseln sind offenbar dadurch zu Gruppen zusammengerückt, daß das dazwischengelegene Parenchym zum Schwunde gekommen ist.

In allen diesen vier Fällen (die Besprechung der Inseln des Falles V wird sich erst an die Besprechung dieser der ersten vier Fälle anschließen, da sie zum Teil einen abweichenden Befund darbieten) sind die Inseln bald von bedeutender Größe, bald außerordentlich klein. Sind sie groß, so bauen sie sich meist aus einigen schönen, miteinander und mit Blutkapillaren sich durchflechtenden Zellschleifen auf; sind sie dagegen klein, so bestehen sie nicht selten nur aus einzelnen Zellschleifen oder Teilstücken von solchen oder sogar auch nur aus einzelnen Zellgruppen und Zellhäufchen, doch sind auch diese immer von Blutkapillaren begleitet.

Die Zellen der Inseln zeigen meist normale Struktur. Sie sind mehr von polygonaler oder sogar von zylindrischer Form und liegen in einer oder mehreren Reihen beisammen zu Inselschleifen. Ihr Protoplasma ist meist hell und feingranuliert und enthält stellenweise mehr oder weniger reichlich Zymogengranula. Ihre Kerne sind meist rund, mit gut ausgebildetem Chromatingerüst und gut gefärbten Kernkörperchen. Manche von ihnen zeigen auch die

Riesenform, indem sie fast die doppelte Größe der übrigen angenommen haben. Gewöhnlich liegen die Kerne einzeln in jeder Zelle. In manchen sind aber auch zwei Kerne anzutreffen, die dann gewöhnlich mehr von ovaler Form sind und meist nebeneinander mit parallelen Längsachsen liegen. Diese sind wahrscheinlich durch direkte Kernteilung entstanden, denn es konnten nirgends Kernteilungsfiguren beobachtet werden.

Nur selten zeigen einzelne Zellen mancher Inseln teilweise Aufhellung und Homogenisierung ihres Protoplasmas oder selbst geringe Anhäufung einzelner kleiner Fetttröpfchen. Ihre Kerne aber sind von durchaus normaler Struktur, von runder Form, mit zart gefärbtem Chromatinnetze und Kernkörperchen.

Die Bindegewebssepta der Inseln sind meist zart und die in ihnen verlaufenden Blutkapillaren sehr zartwandig.

In allen diesen Fällen ist die Umbildung der Inseln in Drüsenacini sehr deutlich, eine Erscheinung, die wir auch in den früher von uns mitgeteilten Fällen von Diabetes mellitus verfolgen konnten und die sowohl dort wie hier besonders bei den jugendlichen Individuen hervortritt. Ganz besonders ausgesprochen war aber diese Umbildung im Fall IV, wo die Inseln nicht direkt von der Schädigung (die Sekretstauung) betroffen waren, sondern mehr die Drüsenacini.

Man sieht nämlich, wie die einzelnen Inseln durch Vermehrung ihrer Zellen buckelig und besonders an ihren Enden kölbchenförmig aufgetrieben werden. Zugleich nehmen die Zellen eine hohe zylindrische Form an, ordnen sich mehr radiär um ein im Zentrum des Kölbchens entstehendes Lumen und bilden so einen neuen Acinus. Hierbei wird das Protoplasma der Zellen mehr oder weniger zymogenkörnerreich, ähnlich dem Protoplasma der umgebenden Drüsenacini. — Die so neugebildeten Acini trennen sich entweder durch Zwischengewebe von den noch unveränderten Inseln, um dann weiter als selbständige Acini zu fungieren, oder aber sie bleiben noch mit ihnen im Zusammenhange. In diesem Falle haben die Inseln ihre ursprünglichen Grenzen beibehalten, nur sehen sie unregelmäßig aufgetrieben aus, da sie abwechselnd aus Drüsenacini und noch unveränderten Inselzellen bestehen. Im ersteren Falle dagegen bildet sich eine allmähliche Auflösung der Inseln in einzelne Acini aus, so daß schließlich von einer Insel nur noch jene beschriebenen Reste von Inseln und Zellhäufchen übrig bleiben. — Diese Reste von Inseln machen wahrscheinlich dieselbe Umwandlung in Drüsenacini weiter durch, so

daß eine totale Umbildung der Insel in Drüsenacini daraus resultiert. Dies kann natürlich zu einer Verringerung der Zahl der Inseln oder wenigstens der ausgebildeten, normal großen Inseln führen.

Andere Inseln wiederum zeigen nicht so deutlich diese Umbildungserscheinungen, wir sehen aber auch hier, daß ihre Kapsel unvollständig ist und die einzelnen Zellschleifen direkt an die benachbarten Drüsenacini anstoßen und auch vielfach in dieselben übergehen.

Einen anderen Befund bieten die Langerhans'schen Inseln des Falles V. Obwohl auch hier Inseln vorhanden sind, bei denen derselbe histologische Befund wie der in den anderen vier Fällen erhoben werden konnte, indem sie auch selbst die Erscheinungen der Umbildung in Drüsenacini deutlich zeigen, so läßt doch eine große Anzahl von Inseln ausgedehnte Degenerationserscheinungen erkennen und zwar folgende: Die Blutkapillaren solcher Inseln, wie auch selbst die Blutgefäße des ganzen Pankreas überhaupt, haben sehr stark verdickte Wandungen, die der Hauptsache nach aus einer strukturlosen völlig hyalin aussehenden und mit Eosin leuchtend rot gefärbten Masse bestehen. Auf diese Weise kam es zur Verengung ja zur totalen Verödung der Kapillarlumina. Die Inselschleifen zwischen diesen veränderten Kapillaren sind stark zusammengedrückt und ihre Zellen zur Atrophie gebracht. Auch ihre Kerne sind stark verkleinert, unregelmäßig eckig, pyknotisch, ohne deutliche Chromatinstruktur. Kurz es bietet in diesem Falle ein Teil der Inseln das Bild dar, wie es Opie, Herxheimer, Reitmann und andere beschrieben haben.

Wir sehen also, daß sich die Befunde im Pankreas in diesen fünf Fällen bis auf die einer Anzahl Langerhans'scher Inseln in Fall V. vollkommen mit denen der früheren von uns mitgeteilten schweren Diabetesfällen decken. Deswegen halten wir uns auch vollständig zu der schon in der früheren Arbeit ausgesprochenen Schlußfolgerung berechtigt, daß nicht die Langerhans'schen Inseln allein, sondern das gesamte Drüsenparenchym in kausaler Beziehung zu dem sogenannten Pankreas-Diabetes stehen, indem eine Erkrankung desselben, die allerdings nicht immer morphologischer Natur zu sein braucht, eine Entwicklung von Diabetes zur Folge hat.

Von den Langerhans'schen Inseln unterliegt dabei nur ein Teil den gleichen Veränderungen, der

größte Teil leistet der Schädigung, die auch die Erkrankung des Drüsenparenchyms bedingt, größeren Widerstand und geht sogar Veränderungen ein, die in Bildung neuer Acini besteht und die die Bedeutung eines vikariierenden Ersatzes des zugrunde gehenden Drüsenparenchyms haben muß. Diese neugebildeten Acini aber verfallen wieder gleichen Veränderungen wie die zuerst geschädigten, so daß auf diese Weise kein vollständiger Ersatz zustande kommen kann.

Ein vollständiger Ersatz wäre eher dort zu erwarten, wo die Schädlichkeit mehr oder ausschließlich nur die Drüsenacini betroffen und die Langerhans'schen Inseln verschont hat, wie es z. B. bei Unterbindung des Ductus pancreaticus der Fall sein würde und wie wir es auch in unserem Fall IV haben. Hier sehen wir aber ebenso, daß es trotz der guten Erhaltung der Langerhans'schen Inseln, die vielfach auch stark gewuchert sind und überall die Erscheinungen der Umbildung in Drüsenacini zeigen, doch zur Entwicklung von Diabetes kam. In ähnlichen Fällen könnte vielleicht die Erklärung herangezogen werden, daß der Zerfall des Parenchyms ein zu schneller und massenhafter ist, so daß die Neubildung von Drüsenacini nicht gleichen Schritt mit der Zerstörung halten kann.

Demnach wird die Entwicklung eines Diabetes bei Schädigungen der Drüsenacini allein und erhaltenen Langerhans'schen Inseln nur dann ausbleiben, wenn die durch die Schädigungen bedingte Zerstörung der Acini keine zu schnelle und massenhafte ist und die Neulieferung von Acini seitens der Langerhans'schen Inseln gleichen Schritt mit der Zerstörung halten kann. Ähnlich wird sich wahrscheinlich der Vorgang auch bei den Tieren abspielen, wo durch Unterbindung des Ductus pancreaticus, wie sie Ssobolew, Sauerbeck, Zunz u. a. angestellt haben, eine Zerstörung des Drüsenparenchyms herbeigeführt wurde. — Sauerbeck beobachtete in der Tat bei seinen Versuchstieren, daß sich bestimmte Zeit nach der Unterbindung eine leichte Glykosurie ausbildet, die mit bestimmten Veränderungen in den Langerhans'schen Inseln, die zu derselben Zeit einzutreten pflegten, zusammenfiel. Diese Veränderungen waren aber nur vorübergehender Natur, und mit der Erholung der Inseln verschwand auch die Glykosurie. Jedenfalls kam es bei keinem Tiere zu schwerem Diabetes, und die anderen Forscher sahen bei denselben Experimenten überhaupt keine Glykosurie eintreten. Daß sich die bei diesen

Tierversuchen gewonnenen Resultate nicht mit den unserigen vom Fall IV decken, welcher gewissermaßen ein Experiment beim Menschen darstellt, will ich dahingestellt sein lassen.

Der Befund der Langerhans'schen Inseln im Fall V ändert gar nichts an unserer Anschauung, daß wir den Langerhans'schen Inseln jede spezifische Beziehung zum Diabetes absprechen. Wie wir es in unserer Arbeit auseinandergesetzt haben, betrachten wir die Langerhans'schen Inseln als Reserveorgane, die unter gewissen Verhältnissen imstande sind, bei Zugrundegehen von Drüsenacini, wie es z. B. bei Diabetes der Fall ist, gewissermaßen Ersatz zu schaffen, indem sie neue Acini bilden. Sie haben also insofern Beziehung zum Diabetes, daß sie vikariierend für das zugrunde gehende Drüsenparenchym eintreten durch Bildung neuer Acini. Demnach braucht ihr Zugrundegehen nicht von Diabetes gefolgt zu werden, sobald das übrige Drüsenparenchym intakt ist. Wir finden auch in der Tat Berichte über solche Fälle, die ganz für diese Anschauung sprechen. Unter anderen beobachtete z. B. Reitmann in zwei Fällen ähnliche Veränderungen der Langerhans'schen Inseln wie jene, die wir im Fall V beobachtet haben, die aber keineswegs von Diabetes begleitet waren. Auch wir haben in unserer früheren Arbeit über einen Fall berichtet, in welchem eine Anzahl Langerhans'sche Inseln denselben Befund zeigten, ohne daß dabei Diabetes bestanden hatte. Nach dieser Annahme weiterhin muß schon die geringste Erkrankung des Drüsenparenchyms in den Fällen Erscheinungen machen, in welchen zwar die Zerstörung der Drüsenacini ganz langsam vor sich geht, bei welchem aber ein Ersatz nicht zustande kommen kann, weil die Langerhans'schen Inseln selbst erkrankt sind. Gerade diese Fälle sind es wahrscheinlich, die dann den Anschein erwecken, als ob die Veränderung der Langerhans'schen Inseln die primäre Ursache des Diabetes wäre.

Neuerdings sehen wir wiederum Hoppe-Seyler für die Inseltheorie eintreten, obwohl er in seinen Fällen neben den Veränderungen in den Langerhans'schen Inseln auch solche, mehr oder weniger stark ausgesprochen, im Drüsenparenchym beobachten konnte. Auf Grund seiner Untersuchungen kommt er zu der Überzeugung, daß das Befallensein der Langerhans'schen Inseln ausschlaggebend für die Entstehung des Diabetes ist und zwar in der Weise, daß die Stärke desselben Hand in Hand geht mit der Intensität der pathologischen Veränderungen an ihnen.

Demgegenüber möchten wir die Untersuchungsergebnisse von Reitmann anführen, der in einer Anzahl von Diabetes-Fällen (17), darunter einige schwere bei jugendlichen Individuen mit Ausgang in Coma, die Langerhans'schen Inseln mit wenigen Ausnahmen unverändert fand. In zwei anderen Fällen, die wir schon weiter oben angeführt haben und bei denen kein Diabetes bestand, fand er im Gegenteil starke Veränderungen fast sämtlicher Inseln, so daß er zu dem Schluß kommt, „die Annahme eines ätiologischen Zusammenhanges von Inselerkrankungen und Diabetes mellitus beim Menschen ablehnen zu können“. Diese so verschiedenen Befunde in den Langerhans'schen Inseln sprechen, glauben wir, genug dafür, daß ein ätiologischer Zusammenhang von Inselerkrankungen und Diabetes nicht bestehen kann.

Die Langerhans'schen Inseln erlangen wahrscheinlich ihre volle Bedeutung schon unter den normalen physiologischen Verhältnissen. Es findet wahrscheinlich physiologisch durch Abnützung ein stetiger Untergang von Drüsenacini statt, was auch Reitmann und andere behaupten. Da die fertigen Drüsenacini wahrscheinlich regenerationsunfähig sind, so wird der Ersatz der zugrunde gehenden von den Langerhans'schen Inseln her bewirkt, indem sie wuchern und sich in neue Acini umbilden. Damit erklären sich jene Übergänge von Langerhans'schen Inseln in Drüsenacini, die gewöhnlich im normalen Pankreas beobachtet werden. Hier ist der Ersatz ein vollständiger.

Ihre Beziehung zum sezernierenden Parenchym erhellt jedoch noch deutlicher aus ihrem Verhalten in der Embryonalzeit, wie wir es schon in unserer früheren Arbeit zu zeigen versucht haben.

Bei der Untersuchung des Pankreas von verschiedenen Föten und Kindern konnten wir eine Reihe von Entwicklungsstadien gewinnen, die uns Schlüsse auf die Entwicklung des Drüsengewebes und der Inseln gestatten. Wir haben sechs Bauchspeicheldrüsen untersucht, von denen fünf von Föten stammen, die z. T. mit kongenitaler Syphilis behaftet waren, die sechste von einem 4jährigen Kinde, welches an Scarlatina verstorben war.

Auf einer sehr unvollkommenen Entwicklungsstufe befand sich das Pankreas eines ausgetragenen Knaben von 54 cm Länge und 3250 g Gewicht, der asphyktisch geboren wurde und nicht belebt werden konnte. Die Sektion (Nr. 17, 1905) ergab eine ausgebreitete

kongenital-luetische Erkrankung. Das Pankreas war ziemlich derb, aber nicht nennenswert vergrößert.

Es bietet mikroskopisch die übliche bindegewebige Induration mit sehr reichlich entwickelten und fast strotzend mit Blut gefüllten Gefäßen. Rundzelleninfiltrate sind nirgends anzutreffen. Das Drüsenparenchym ist jedoch sehr spärlich entwickelt und besteht im Schwanzteil fast nur aus Drüsengängen und einer sehr großen Zahl enorm großer Inseln, Drüsenacini sind sehr spärlich zu sehen. Im Kopfteil dagegen sind sie reichlicher entwickelt und die Inseln treten im Vergleich zu dem Schwanzteil etwas zurück. Die Drüsengänge sind nicht sehr zahlreich angelegt, zeigen aber sonst normalen Bau ihrer Zellen, die jedoch noch mehr kubisch als zylindrisch sind. Die weitere Anlage von Drüsengängen geschieht so, daß die Enden der schon ausgebildeten Drüsengänge solide Zapfen aussenden, die aus meist einer oder zwei Zellreihen bestehen und gewöhnlich von Blutkapillaren begleitet sind. Diese Zapfen wachsen ziemlich lang aus, indem zugleich in ihren zentralen Teilen ein Lumen entsteht, das in Verbindung mit dem Drüsengang tritt; oder aber sie bleiben ziemlich kurz und schwellen durch Vermehrung ihrer Zellen zu Kölbchen an. In ihrer Mitte bildet sich dann auch ein Lumen, das in Verbindung mit dem Drüsengang tritt, um auf diese Weise einen Acinus zu liefern. Diese so gebildeten Acini scheinen aber nicht immer definitive Acini darzustellen, sondern sie machen nicht selten den Eindruck eines kurzen Drüsenganges, der an dem peripheren Ende weiter wachsen wird, um so sich in die Länge zu ziehen.

Die Anlage der Inseln geschieht auf dieselbe Weise und zwar wieder von den Drüsengängen aus. Die letzteren senden ähnliche Zapfen aus, die aber sehr stark in die Länge wachsen und, von Blutkapillaren begleitet, aus einer Reihe polygonaler Zellen gebildet werden. Sie verzweigen sich weiter und indem sie sich untereinander und mit den Blutkapillaren verflechten, bilden sie eine Insel. Es beteiligen sich dabei manchmal auch Wucherungen, die von benachbarten Drüsengängen ausgehen. Die Inseln werden also aus diesen primären Zapfen gebildet. An Serienschnitten ließ sich sehr gut verfolgen, daß den Ausgangspunkt für die Entwicklung der meisten Inseln ein Drüsengang bildete. — Die so entstandenen Inseln vergrößern sich sehr stark, zugleich machen ihre Zellschleifen weiter eine Umbildung in Drüsenacini durch, und zwar sind es die mehr peripherisch liegenden, während die mehr zentral gelegenen weiter wuchern, um die Umgebildeten

zu ersetzen. Die Umbildung der Inselschleifen in Drüsenacini geschieht auf die mehrfach beschriebene Weise: die Zellen nehmen Zymogengranula auf, indem sie sich zugleich vermehren und so entsteht eine ungleichmäßige Verdickung und an den Enden kölbchenförmige Auftreibung der Inselschleifen. In diesen ordnen sich dann die Zellen mehr radiär um ein in dem Zentrum entstehendes Lumen und so ist der Acinus ausgebildet. — Durch die fortgesetzte Bildung von immer neuen Acini, die sich an der Peripherie einer Insel anhäufen, umgibt sich die Insel ringsherum mit Drüsenacini und somit ist die Anlage der Drüsenläppchen geschaffen. Dadurch erklären sich auch jene mit großer Regelmäßigkeit von allen beobachteten Bilder, wonach in den primären Läppchen stets im Zentrum eine Langerhans'sche Insel angetroffen wird. Nur meinte man, daß durch Umwuchern der Inseln von Drüsenacini die Bildung der Läppchen zustande käme und nicht durch die Umbildung der Inseln selbst. Auch die Tatsache des Vorhandenseins von Langerhans'schen Inseln in allen accessorischen Pankreasdrüsen findet hierin ihre Erklärung.

Die Ausbildung der Drüsenläppchen in den verschiedenen Partien des Pankreas ist verschieden weit gediehen. Die meisten von ihnen bestehen nicht selten aus einer Insel, die nur von einer einzigen Reihe oder selbst nur von einigen Drüsenacini kranzartig umgeben ist.

Eine weitere Entwicklungsstufe zeigt das Pankreas von den drei anderen Föten. Der eine war von 42 cm Länge und 1700 g Gewicht und hatte 20 Stunden lang gelebt. Die Sektionsdiagnose (Sektion von Dr. Risel Nr. 476, 1905) war: Syphilis congenita, Osteochondritis syphilitica. Hyperplasia hepatis et lienis. Icterus levis universalis.

Der andere war 45 cm lang und 2300 g schwer und wurde spontan geboren. Er lebte nur eine halbe Stunde lang. Die Sektionsdiagnose (Sektion Nr. 873, 1904) war: Syphilis congenita, Tumor lienis et hepatis. Pneumonia s. d. alba pulmonis utriusque. Osteochondritis syphilitica.

Der dritte war 40 cm lang und wog 1650 g. Die Sektion (Nr. 47, 1905) ergab: Syphilis congenita. Pneumonia syphilitica s. d. alba. Infiltratio interstitialis partim gummosa ad hilum hepatis et hepatitis interstitialis syphilitica. Pancreatitis interstitialis syphilitica. Intumescencia lienis. Abscessus glandulae Thymi. Osteochondritis syphilitica. Pemphigus syphiliticus.

Bei allen drei Föten sehen wir, daß die Differenzierung des

Pankreas in Läppchen weiter vor sich gegangen ist. Das Bindegewebe dazwischen ist im Vergleich zu dem eben beschriebenen Fall sehr spärlich entwickelt und gleicht mehr dem eines normalen Pankreas, nur in dem dritten Fall ist es etwas reichlicher.

Gewöhnlich besteht jedes Läppchen in seiner mittleren Partie aus einer stark gewucherten Insel, welche die charakteristische Anordnung ihrer Zellelemente aufweist, während die peripheren Partien schon meist aus wohl ausgebildeten Drüsenacini bestehen, die aber verschiedentlich von Inselschleifen untermennt sind. Die letzteren zeigen sehr oft auch die Erscheinungen der Umbildung in Drüsenacini, wie wir es auch in dem vorhergehenden Falle beschrieben haben. Es wird auf die Weise die Grenze zwischen der zentralgelegenen Insel und den peripherliegenden Acini in den Läppchen verwischt, indem sich die Inselschleifen zwischen die Acini einschieben und vielfach auch mit ihnen zusammenhängen. — Stellenweise kann man auch noch den Zusammenhang zwischen einzelnen Inseln und Drüsengängen verfolgen.

In den Bezirken, wo die Läppchen weiter entwickelt sind, bestehen sie aus sehr vielen Acini, in deren Zentrum aber immer eine Insel enthalten ist, die noch deutlich die Erscheinung der Bildung neuer Acini zeigt. Es sind auch deutliche Kernteilungsfiguren, besonders im zweiten Fötus (Sektions-Nr. 873) zu sehen. Es fehlt aber auch nicht die direkte Kernteilung.

Noch weiter war die Entwicklung des Pankreas im fünften normalen Fötus fortgeschritten. Der Fötus war 34 cm lang und 1700 g schwer, lebte 11 Stunden lang und zeigte bei der Sektion keine Organveränderungen (Sektion Nr. 1318, 1904). Mikroskopisch tritt hier schon das Drüsenparenchym mehr in Vordergrund, während die Langerhans'schen Inseln im Vergleich mit den vorhergehenden Fällen sehr weit an Größe zurücktreten. Sie haben sich schon zum größten Teil in Drüsenacini umgebildet, sind aber überall meist im Zentrum der Läppchen zu treffen. Auch ist der Zusammenhang mit den Drüsengängen nicht mehr nachzuweisen, da sie sich von ihnen schon durch das fortwährende Vorrücken neuer Acini getrennt haben.

Das Pankreas des 4jährigen Kindes endlich, welches an Scarlatina gestorben war, weicht gar nicht von einem vollständig ausgebildeten ab. Hier sind aber auch neben wohlbegrenzten ruhenden, nicht zu großen Inseln auch solche zu sehen, die weiter die Umbildung in Drüsenacini zeigen, indem sie teils groß, teils sehr klein

sind und ihre Schleifen ohne jegliche Abgrenzung direkt in die umgebenden Drüsenacini übergehen.

Wenn wir diese Befunde im Pankreas dieser verschieden weit entwickelten Föten und Kinder nebeneinanderstellen, so ergibt sich folgendes über die Entwicklung und Differenzierung der charakteristischen Gebilde des Pankreas:

Nach der Anlage der Drüsengänge von dem Darm aus erfolgt dann von ihnen die weitere Differenzierung in das eigentliche Drüsenparenchym und zwar: Die Gänge senden Sprossen oder Zapfen aus, die meist aus einer Reihe aneinanderfolgender, meist hoher Zellen gebildet werden, wie sie z. B. in einer Inselschleife angeordnet sind. Diese Sprossen und Zapfen schwellen entweder bald nach ihrer Entstehung zu Kölbchen an, um sich in Drüsenacini oder weiter in Drüsengänge zu differenzieren, oder sie wachsen stark in die Länge, indem sie sich verschiedentlich verzweigen und untereinander oder auch mit solchen von den benachbarten Gängen ausgegangenen verflechten, um so Inseln zu bilden. Diese Sprossen und Zapfen sind selbstverständlich sowohl im ersten als auch im zweiten Fall immer von Blutkapillaren begleitet.

Die Inseln differenzieren sich ihrerseits weiter auf die beschriebene Weise zu Acini, welche sich um die Inseln gruppieren und zusammen ein Läppchen bilden. — Nach vollendeter Entwicklung des Parenchyms bleiben dann die noch erhaltenen Inselreste als ruhende Langerhans'sche Inseln bestehen, die imstande sind, bei Abnützung und Zugrundegehen von Drüsenparenchym einen Ersatz für dasselbe durch Bildung neuer Acini zu schaffen. Sie stellen gewissermaßen Vorstufen der Entwicklung des Drüsenparenchyms und im späteren Leben — Reserveorgane dar.

Die zahlreichen Blutkapillaren der Inseln, durch welche ein Blutreichtum der Inseln bedingt wird, den man im Zusammenhang mit einer inneren Sekretion gebracht hat, sind nichts anderes als die ursprünglichen Blutkapillaren, die die Embryonalzapfen begleitet haben, welche sich später zu Inselschleifen differenziert haben.

Nachtrag.

Von

F. Marchand.

Nachdem die vorstehende Arbeit bereits abgeschlossen war, die Drucklegung sich aber aus äußeren Gründen verzögert hatte, sind einige neuere Arbeiten über denselben Gegenstand erschienen, auf die der (nicht mehr hier anwesende) Verfasser nicht mehr Rücksicht nehmen konnte; besonders erwähnen möchte ich C. Helly, Studien über die Langerhans'schen Inseln, Archiv für mikroskopische Anatomie Bd. 67 p. 124 und G. Herxheimer, Über Pankreascirrhose bei Diabetes, Virchow's Archiv Bd. 183 p. 228 1906.

Beide kommen in bezug auf die Bedeutung der Inseln zu ganz entgegengesetzten Resultaten. Helly schildert die erste Entstehung der Inseln beim Menschen durch Differenzierung der Zellen der ersten Pankreasanlagen, indem ein Teil der Zellen ein abweichendes Verhalten gegenüber gewissen Färbungen zeigt. Diese Zellen lagern sich zu kleinen intralobulären Zellhäufchen zusammen, in die die Gefäße in der für die Inseln charakteristischen Weise überwuchern. Obwohl H. also die Inseln von demselben Zellmaterial wie die Drüsenschläuche herleitet, so kommt er dennoch zu dem Schluß, daß die Inseln „Organe sui generis“ sind, „als solche von dem eigentlichen Pankreas im histologischen Aufbau grundsätzlich verschieden“, und ferner, daß „Übergänge zwischen Langerhans'schen Inseln und echten Pankreaszellen zu jeder Zeit der Entwicklung wie auch im reifen Zustande bei sämtlichen Tieren ausgeschlossen“ sind.

„Die Ansicht, daß sie eine Art Reservematerial bilden, ist somit als irrig fallen zu lassen.“

Die Berechtigung dieser weitgehenden Schlußfolgerungen aus den von H. selbst geschilderten Bildungsvorgängen ist durchaus zu bestreiten; mit demselben, ja nach unserer Ansicht, mit weit mehr Recht könnte gerade der entgegengesetzte Schluß daraus gezogen werden.

Herxheimer gelangt im Gegenteil in seiner sehr eingehenden und auf sorgfältiger Untersuchung des Pankreas von fünf Diabetesfällen beruhenden Arbeit zu dem Ergebnis, daß in allen Fällen die Entstehung der Langerhans'schen Inseln aus dem Acinusgewebe deutlich zu verfolgen ist, von dem ersten Auftreten heller Zellnester in der charakteristischen Anordnung im Acinus bis zu Inseln, die nur noch Reste von Parenchym-

zellen und kleinen Ausführungsgängen enthalten, außerdem im Bindegewebe große Mengen kleiner Gänge, die sich z. T. aus gewucherten Ausführungsgängen, z. T. aus Langerhans'schen Inseln ableiten ließen. H. unterwirft u. a. auch die Anschauung von Karakascheff von der Umwandlung der Inseln in Pankreasgewebe einer eingehenden Kritik; obwohl er die Möglichkeit einer solchen Umwandlung nicht bestreiten will, glaubt er dennoch, daß die Befunde Karakascheff's sich leichter in umgekehrter Richtung deuten lassen, entsprechend den entwicklungsgeschichtlichen Tatsachen, nach denen die Inseln sich aus epithelialen Sprossen der ersten Anlage bilden.

Die Umwandlung von Drüsengewebe in Inseln soll sich besonders an solchen Stellen in hervorragender Weise finden, wo das Bindegewebe stark vermehrt ist, was K. nicht hinreichend hervor gehoben habe. In dieser Hinsicht möge hier bemerkt werden, daß die von Karakascheff beschriebenen Übergangsformen tatsächlich zum großen Teil mitten im Drüsengewebe lagen.

Was die Deutung der Befunde anlangt, so wird jedenfalls auch durch Herxheimer die Übergangsfähigkeit beider Elemente, Inseln und Drüsengewebe, ineinander klar bewiesen.

Die andere Frage, in welcher Richtung dieser Übergang stattfindet, ist nicht so leicht zu entscheiden und es liegt auch uns fern — ich glaube hier auch im Sinne von Herrn Karakascheff sprechen zu dürfen — die Möglichkeit einer Umwandlung von Drüsenparenchym in Inseln bestreiten zu wollen. Das, was ganz besonders für die andere Auffassung spricht, ist der Umstand, daß tatsächlich in einer Reihe von Diabetesfällen (besonders bei jugendlichen Individuen, ohne Bindegewebswucherung) die Zahl der Inseln ganz auffallend vermindert ist, und Reste von Inseln in Gestalt von auseinandergerückten Inseln mitten zwischen dem sezernierenden Parenchym gefunden wurden. Es müßte denn hier geradezu eine Verwechslung der Inseln mit anderen Gebilden vorliegen, die ich aber für ausgeschlossen halte. Von der Umwandlung von Pankreasgewebe in Inseln könnte doch nur in jenen Fällen die Rede sein, wo eine Vermehrung oder eine auffallende Vergrößerung der Inseln vorliegt, während das eigentliche Drüsengewebe schwindet, wie es z. B. bei der cirrhotischen Veränderung und ganz besonders auch bei der syphilitischen Pankreatitis beim Neugeborenen vorkommt. Hier könnte man aber sagen, daß es sich nicht eigentlich um eine Umwandlung von bereits ausgebildet gewesenem Drüsenparenchym in Inselgewebe

handelt, sondern gewissermaßen um ein Stehenbleiben auf einer frühen Entwicklungsstufe. Die syphilitische Veränderung setzt augenscheinlich so früh ein, daß die ganze Entwicklung der Drüse eine schwere Hemmung erleidet.

Wenn nach den von Herxheimer beschriebenen Bildern, was ich gar nicht bezweifeln möchte und auch selbst an einem mir gerade vorliegenden Objekt von schwerer Pankreasatrophie durch Steine glaube feststellen zu können, auch eine Rückbildung von Pankreasgewebe in Inselgewebe — vielleicht sogar in großer Ausdehnung — vorkommt, so würde das zusammen mit den Befunden von Karakascheff, M. B. Schmidt, Reitmann, Gutmann (9) u. a. ein Beweis dafür sein, daß die Inseln eben keine Gebilde sui generis, sondern von wechselndem Bestande und großer Wandelbarkeit sind, ein Umstand, der jedenfalls nicht für eine spezifische Funktion und für die den Inseln zugeschriebene Bedeutung beim Diabetes spricht.

Literaturverzeichnis.

1. Herxheimer, Zur Frage des Verhaltens der Langerhans'schen Inseln im Pankreas bei Diabetes mellitus. Über eine eigentümliche Veränderung des Pankreas. Verhandl. der Deutschen Pathol. Gesellschaft VII. Tagung 1904 Heft 1 S. 215.
2. Hoppe-Seyler, Über chronische Veränderungen des Pankreas bei Arteriosklerose und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 81 1904 S. 119.
3. Karakascheff, K. J., Über das Verhalten des Pankreas bei Diabetes mellitus. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 82 1904. — Verhandlungen der Deutschen Pathol. Gesellschaft VIII. Tagung 1904 S. 166.
4. Opie, John's Hopkin's Hospital-Bulletin Nr. 114. Journal of Experimental-Medicin Vol. V 1901 Nr. 4 und Nr. 5.
5. Reitmann, Beiträge zur Pathologie der menschlichen Bauchspeicheldrüse. Zeitschrift für Heilkunde 1905 Heft 1.
6. Sauerbeck, Verhandlungen der Deutschen Pathol. Gesellschaft VII. Tagung 1904 Heft 1 S. 217. Zentralbl. für allg. Pathologie und pathol. Anatomie Bd. XV 1904 S. 551.
7. Ssobolew, Virchow's Archiv 168 und Zentralbl. für allg. Pathologie und pathol. Anatomie 1900.
8. Zunz, Bull. de la soc. roy. des sc. médic. et natur. de Bruxelles, Juin 1904 (Referiert im Zentralbl. für allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. XVI 1905 S. 195).
9. C. Gutmann, Beiträge zur Histologie des Pankreas. Virchow's Archiv Bd. 177, Suppl. 1904.

XVI.

Aus der medicin. Poliklinik zu Jena.
Über Polycythämie mit Milztumor.

Von

Privatdozent **Dr. Felix Lommel,**
I. Assistent.

Seitdem die Pathologie über die Zählungsmethoden für die roten Blutkörperchen verfügt, sind neben den weit häufigeren und weitaus eifriger erforschten Zuständen verminderter Erythrocytenzahl auch Zustände bekannt, bei denen eine stärkere Vermehrung der roten Blutkörperchen nachzuweisen ist. Namentlich bei Störungen des Blutkreislaufes und der Atmung hat man, neben Oligocythämie durch Wasseraufnahme in das Blut, auch erhöhte Erythrocytenzahlen gefunden, die man teils durch Eindickung des Blutes infolge Wasserverlust oder durch veränderte Blutkörperchenverteilung, teils in Hinblick auf die zugrunde liegende Stauung durch kompensatorische Überproduktion der Hämoglobinträger mit dem Erfolg eines besseren Sauerstoffwechsels zu erklären suchte. Immer aber erschien die „Hyperglobulie“ als ein einzelnes Symptom einer anderen, die Blutbildung nicht primär betreffenden Erkrankung. Nun wurden Fälle bekannt, bei denen eine solche übergeordnete primäre Erkrankung weniger deutlich oder überhaupt nicht erkennbar war, die Hyperglobulie aber einen so hohen Grad erreichte und ihrerseits die Ursache zahlreicher Symptome zu sein schien, daß die Blutveränderung selbst das wesentlichste Merkmal des Zustandes bildete. Aus der Kasuistik dieser anscheinend selbständigen „Polycythämien“ ergab sich nun eine Gruppierung dadurch, daß zunächst nach Geisböck's¹⁾ Beobachtungen ein Teil der Fälle mit abnorm hohem Blutdruck einherging und hierdurch, wie durch die hohe

1) Geisböck, Die praktische Bedeutung der Blutdruckmessung, Verhandl. des 21. Kongresses f. innere Medizin 1904.

Blutkonzentration und die anscheinend vorhandene Vermehrung des Gesamtblutes sich mit dem alten Begriff der „wahren Plethora“ zu decken schien. Bei einer anderen Gruppe von Polycythämieerkrankungen trat neben der Blutveränderung als eigenartiges und anscheinend für diesen Typus höchst charakteristisches Symptom ein Milztumor hervor, der die Autoren vielfach veranlaßte, in der Milz, dem offenbar mit der Blutbildung eng verknüpften Organ, den primären Krankheitssitz zu suchen, und den Symptomenkomplex als selbständige Erkrankung im hämatopoetischen System anzusprechen. Auffallend war dabei, daß in der nicht umfangreichen Kasuistik dieser Fälle zweimal Milztuberkulose beschrieben wurde. Zuerst hat wohl Osler¹⁾ unter der Überschrift „Chronische Cyanose mit Polycythämie und Milztumor“ die von ihm beobachteten mit ähnlichen in der Literatur niedergelegten Fällen zu diesem neuen klinischen Krankheitsbild zusammengefaßt. Fälle, die durch nur vorübergehende oder fehlende Milzschwellung von der soeben erwähnten Gruppe, von dem Krankheitsbilde Geisböck's aber durch Fehlen der Blutdrucksteigerung sich unterscheiden, wurden als „Formes frustes“ neben die „Polycythämie mit Milztumor“ gestellt.²⁾

So tritt die Polycythämie mit Milztumor in den neueren Veröffentlichungen als ziemlich gut abgerundeter, anscheinend selbständiger Symptomenkomplex auf. Seine Pathogenese bleibt allerdings gänzlich unklar.

Ich hatte Gelegenheit, einen hierher gehörigen Fall längere Zeit zu beobachten und die Beobachtung durch die Autopsie zum Abschluß zu bringen. Das Gefundene scheint über die Symptomatologie und namentlich über die Pathogenese des merkwürdigen Zustandes einige Aufschlüsse zu liefern.

Der Kranke, ein 42-jähriger Maurer O. K. aus Wenigenjena, war anscheinend erblich nicht belastet, als Kind und als junger Mann seiner Angabe nach gesund gewesen. Erst vor etwa 3 Jahren zeigten sich, soweit Patient sich erinnert, in ziemlich plötzlicher Weise die ersten Antänge des gegenwärtigen Leidens, beginnend mit Kopfschmerz und Blutandrang zum Kopf. Auch zeigte sich damals schon ein unangenehmes Druckgefühl im Leib, das, besonders beim Bücken, bei der Maurerarbeit

1) Osler, Chronic Cyanosis with Polycythaemia and enlarged Splenia: new clinical entity. Americ. Journal of the medical Sciences 1903.

2) Auf eingehende Literaturdarstellung kann ich unter Hinweis auf die Literaturnachweise bei Weintraud, „Polyglobulie und Milztumor“ Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 55 1904, verzichten.

und auch bei leichter Gartenarbeit, später in viel höherem Grade auftrat. Sehr auffallend war dem Kranken, daß schon in den ersten Monaten des Leidens eine dauernde Rötung des Gesichtes und besonders der Augenbindehäute sich einstellte, die ihn abhielt, unter Menschen zu gehen, da er immer wie betrunken ausgesehen habe. Im Februar 1903 machte der Patient eine linksseitige Rippenfellentzündung, angeblich mit „Wasseransammlung“, durch. Er verrichtete, obwohl öfter durch Leibschermerzen behindert, bis Dezember 1904 seine Arbeit, wurde aber damals infolge heftiger Schmerzen bettlägerig, dabei bestand völliger Appetitmangel. Der herbeigerufene Arzt sprach zuerst von Gallenkolik, dann von Muskelrheumatismus. Die Schmerzen ließen allmählich nach, doch konnte Patient bis Anfang März 1905 nur mit großer Überwindung und mit häufigen Unterbrechungen arbeiten, von da an blieb er arbeitsunfähig. Bei der ersten Untersuchung in der Poliklinik am 6. April 1905 ergab sich folgender Befund:

64 kg schwerer, fettarmer Mann von hochroter, nicht cyanotischer, sondern eher „echauffiert“ aussehender Gesichtsfarbe. Die Hautfarbe an den Händen war ähnlich rot. Die Hautvenen am ganzen Körper waren stark gefüllt, eine stärkere Entwicklung der Bauchwandvenen fiel nicht auf. Ödeme fehlten. Die Temporalarterien waren dick und sehr geschlängelt, pulsierten stark. Temperatur normal. Die Schleimhäute waren hochrot, die Konjunktiven infolge starker Gefäßfüllung sehr gerötet, die Sklerae leicht gelblich. Die Lymphdrüsen waren normal; die Lungen ergaben ebenfalls normalen Befund bis auf eine ca. 3 Finger breite Dämpfung links hinten unten, über der sich etwas schwächeres Atemgeräusch fand, die Lungengrenze war hier nicht deutlich verschieblich. Bei normalen Herzgrenzen fanden sich reine Töne, der Spitzenstoß, nicht hebend, fand sich an normaler Stelle. Puls 80, voll, regelmäßig, Blutdruck (Riva-Rocci) 125 mm Hg. Das Abdomen war etwas aufgetrieben, weich; die Leber überragte ca. 2 Finger breit den Rippenbogen; die Milz war sehr groß und hart, ihre Dämpfung 34 cm lang, 14 cm breit, sie überragte den Rippenbogen um 6 cm. Ascites fehlte. Der etwas dunkle Urin enthielt eine Spur Eiweiß, kein Sediment. Nervensystem normal.

Das Blut war sehr dunkel, enthielt nach dem Sahli'schen Hämoglobinometer 140 % Hb, 8230000 Erythrocyten und 11000 Leukocyten. Die roten Blutkörperchen waren wohlgebildet und gleich groß. Im gefärbten Präparat zeigte sich keine Polychromatophilie; gekernete rote Blutkörperchen waren nur nach langem Suchen ganz vereinzelt zu finden. Die weißen Blutzellen schienen keine qualitativen Änderungen darzubieten.

Der Zustand des Kranken zeigte in den nächsten Monaten keine wesentlichen Änderungen. Das Gewicht blieb konstant. Die Erythrocytenzahl schwankte zwischen 8600000 und 10500000. Der Hämoglobingehalt, mit dem v. Fleischl-Miescher'schen Instrument ermittelt, betrug 21,2—21,5 %.

In Ermangelung anderer Behandlungsmethoden wurden 7 mal in mehrwöchigen Zwischenräumen Blutentziehungen durch Venaesektion gemacht. Die jedesmal entleerte Blutmenge betrug 150—200 ccm. Die dadurch erzielte geringfügige Verminderung der Erythrocytenzahl wurde jedesmal in kürzester Frist wieder ausgeglichen. Jedoch war die sub-

jektive Wirkung der Blutentziehungen eine günstige; Patient fühlte deutliche Erleichterung, Minderung der Leibscherzen und wünschte aus eigenem Antrieb öftere Wiederholung des Eingriffes. Die Scherzen verloren sich nie, waren aber doch von erträglicher Stärke. Temperatursteigerungen wurden nie beobachtet.

Am 25. Oktober 1905 begannen äußerst heftige, alles Frühere über-treffende Leibscherzen. Puls und Temperatur waren dabei normal. Der Leib war etwas gespannt, auf Druck nicht besonders empfindlich. Die Scherzen, kolikartig, in die Genitalien ausstrahlend, traten in Anfällen auf. Abführmittel, Einläufe, Wärmeapplikation auf den Leib, vor allem aber größere Morphiumgaben vermochten die Beschwerden zwar nicht zu beseitigen, aber doch etwas zu mildern. Am 9. November 1905 mußte Patient wegen gehäufte unerträglicher Scherzanfälle in die Klinik gelegt werden, wo ich dank dem freundlichen Entgegenkommen des Herrn Geh.-Rat Stintzing den weiteren Ablauf der Krankheit verfolgen konnte. Objektiv fanden sich zunächst kaum wesentliche Änderungen gegen früher. Der Leib war etwas gespannter, in der unteren Hälfte ziemlich druckempfindlich. Ascites war nicht nachweisbar. Das Gewicht, am 6. Oktober noch 62 kg, war auf 58 kg gesunken. Der Blutdruck betrug 120 mm Hg, die Axillartemperatur 37,8°. Trotz großer Morphiumgaben blieben die Scherzanfälle unerträglich qualvoll, namentlich war die Defäkation, bei normaler Stuhlbeschaffenheit, sehr schmerzhaft. Die Untersuchung per rectum ergab normale Verhältnisse. Die Haut war leicht ikterisch, im Harn fand sich Gallenfarbstoff. Ein Aderlaß von 350 ccm blieb ohne Einfluß auf den Zustand. Am 16. November betrug die Abendtemperatur 39,4, nach Katheterismus wegen intensiver, in der Blasengegend lokalisierter Scherzen; am nächsten Tag war sie wieder normal.

In der Nacht vom 19. auf 20. November bestanden heftigste andauernde Scherzen unter zunehmender Auftreibung des prall gespannten äußerst druckempfindlichen Abdomens, in dessen abhängigen Teilen absolute Dämpfung nachweisbar wurde. Der Puls war klein, 120, die Temperatur normal, die Gesichtsfarbe fahl, das Aussehen völlig kollabiert. Es standen akuter Pfortaderverschluß und innere Blutung in Frage. Am 21. November morgens Erbrechen, sonst unveränderter Befund, nachmittags Erbrechen, profuse Entleerung dünnen, schwarzen (Blut-)Stuhles.

Exitus letalis.

Das Resultat der Sektion (Geh.-Rat W. Müller) ist, soweit es wesentliche Befunde enthält, in folgendem Auszug des Protokolls wiedergegeben.

Lungen: links allseitig kurz verwachsen. Flüssiges Blut in der Lungenarterie. Oberlappen hinten ödematös, Unterlappen stark ödematös. Rechts: in der Lungenspitze erbsengroße, von schiefrieger Narbe umgebene Verkäsung. Eine Bronchialdrüse rechts zeigt eine erbsengroße, graugelbe, trockene Verkäsung. Kleiner Thymusrest, Schilddrüse mäßig groß, dunkelbraunrot, Läppchen deutlich. Aorta nur unbedeutend weiß gefleckt. Epikard glatt, im Herzbeutel 8 ccm klare, gelbliche Flüssigkeit. Herz etwas groß, 80 : 110 mm, 291 g, nach Abpräparieren des

epikardialen Fettes 277 g schwer. Foramen ovale geschlossen. Aortaklappen schließen. Leichte Verdickung am Saum des großen Bikuspidalsegels. Herzmuskel rotbraun, mäßig fest. Milz mit Umgebung, namentlich mit dem Zwerchfell, sehr fest schwierig verwachsen. Größe: 109:122 mm. Hilusfläche glatt, konvexe Fläche ziemlich in der Mitte mit 25 mm breiter, ringförmiger, flacher Einziehung versehen. In deren Bereich ist die Kapsel graugelb und mit dünnwandigen, stark geschlängelten, durchschnittlich 1 mm dicken Gefäßen durchsetzt. Milzparenchym zähe, gleichförmig rotbraun, Trabekel zart; unter der Einziehung 18 mm breiter, ebenso tiefer, schwefelgelber, von bis 2 mm dicker, derber, narbiger Schwielen umgebener Knoten. Ligamentum hepatogastricum von einer 7 mm dicken, strotzend mit Blut gefüllten Vene durchsetzt, Ligamentum hepatoduodenale in hohem Grad verdickt, Pfortader in der Leberpforte mit einem schwarzbraunen Thrombus versehen. Leber etwas groß, Oberfläche an den seitlichen Teilen des rechten Lappens leicht narbig eingezogen, Kapsel sonst glatt; Substanz derb, Läppchen deutlich, blaßbraunrot. Magen sehr ausgedehnt, zwischen ihm und der unteren Leberfläche sanguinolente klare Flüssigkeit; ebensolche, leicht eitrig getrübt, in der Bauchhöhle. Dünndarmschlingen dunkelblaurot, mit dem Netz und untereinander durch bräunliche Fibrinbeläge vielfach verklebt; an der kleinen Krümmung des Magens entsprechend dem Nabeleinschnitt der Leber ein fingerdickes, 50 mm langes, von stark gewundenen, bis 3 mm dicken, blau durchscheinenden Gefäßen gebildetes Konvolut. Alle Gefäße mit sehr dunklem Blut strotzend gefüllt. Die Verdickung der Ligam. hepatoduodenale wird von einem ebensolchen, einem venösen Angiom ähnlichen Gefäßknäuel gebildet. Die Ileumschlingen sind stellenweise durch derbe Bindegewebsstränge miteinander verwachsen. Die Pankreasvenen sind zum Teil mit braunen, festhaftenden Thromben erfüllt. Die Milzvene ist erweitert, mit einem braunen, brüchigen, mattglänzenden Thrombus versehen, auch die Vena mesenterica superior ist thrombosiert. Im Jejunum findet sich eine sehr große Menge schokoladebrauner Flüssigkeit, seine Schleimhaut ist blaurot; weiter unten zugleich stark ödematös. Im Ileum flüssiges Blut, Schleimhaut blaurot, glatt. Blutiger Inhalt im Kolon, dessen Falten blaurot, und im Rektum. Harnapparat sowie Nervensystem ohne Besonderheit. Das Knochenmark ist an den untersuchten Teilen — Oberarmknochen, Sternum, Rippen — durchaus himbeerfarbig, weich; das Fettmark völlig verschwunden.

Es ergibt sich aus vorstehender Krankengeschichte, daß bei Lebzeiten des Kranken das typische Symptomenbild der „Polycythämie mit Milztumor“ bestand. Die Ätiologie der Erkrankung blieb unklar. Kreislaufstörungen stärkeren Grades waren klinisch nicht nachweisbar, die Verbindung der abnormen Blutbeschaffenheit mit dauernder Blutdrucksteigerung fehlte. Eine akute Entwicklung nahm der krankhafte Prozeß erst in den letzten Lebens-

wochen. Die enormen Leibscherzen ließen teils an peritonitische Prozesse und Adhäsionen, teils an Thrombosen und Blutungen in den Abdominalorganen denken. Als in den letzten Lebenstagen unter stärkster Spannung der Bauchdecken und zunehmendem Kollaps des Patienten eine rasch wachsende Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle entstand, mußte teils an Pfortaderthrombose, teils an eine innere Blutung gedacht werden. Plötzliche profuse Blutungen wurden ja bei unserer Krankheit von anderer Seite beobachtet. Die sub finem erfolgten blutigen Darmentleerungen sprachen für Pfortaderthrombose, die bei der Sektion auch vorgefunden wurde. Außerdem zeigte sich aber eine chronische Kreislaufstörung im Pfortadergebiet in Gestalt einer alten teilweisen Obliteration der Pfortader und ihrer Leberäste.

Auf den letzteren höchst wichtigen Befund werde ich noch ausführlich zurückkommen; die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der einzelnen Organe sollen, um Wiederholungen zu vermeiden, weiter unten im Zusammenhang mitgeteilt werden. Nur kurz berühren möchte ich hier das Fehlen florider tuberkulöser Krankheitsherde, in Hinsicht auf die mehrfach ausgesprochene Vermutung, daß eine Tuberkulose der Milz (und der Leber) bei der Pathogenese der Erkrankung von Bedeutung sein könne. In zwei Fällen von Polycythämie mit Milztumor wurde Milztuberkulose gefunden, bei anderen zur Sektion gelangten Fällen wurde die Milz lediglich hyperplastisch gefunden, bei einigen weiteren Fällen konnte mittels Tuberkulininjektion und Serumreaktion Tuberkulose ausgeschlossen werden. Mein Fall ist, trotz der geringen für die Krankheit gewiß bedeutungslosen Reste einer tuberkulösen Lungenauffektion, geeignet, ebenfalls gegen die Bedeutsamkeit jener beiden Befunde ins Gewicht zu fallen. Die an der Milz sichtbaren, schon makroskopisch als solche kenntlichen, auch mikroskopisch untersuchten Reste eines Infarktes konnten mit einiger Wahrscheinlichkeit zeitlich zurückverfolgt werden; man geht wohl nicht fehl, wenn man diesen Befund in Verbindung bringt mit der im Frühjahr 1903 plötzlich lange nach Beginn der Krankheit aufgetretenen schmerzhaften linksseitigen Rippenfellentzündung. Die derben, umfangreichen Verwachsungen deuten auf heftige entzündliche Vorgänge. Die Nieren waren intakt; die von anderer Seite mitgeteilten Veränderungen (tuberkulöse Aussaat, sklerotische Veränderungen) waren wohl zufällige Komplikationen. Die geringe, nicht konstante Albuminurie, die unser Fall mit der Mehrzahl

anderer gemein hatte, kann wohl auf Zirkulationsstörungen, über die noch zu sprechen sein wird, zurückgeführt werden.

Erscheinungen von Gicht, die von anderer Seite bei Polycythämie beobachtet wurden, fehlten bei meinem Fall. Über das Verhalten des Blutes sind noch einige Angaben am Platz. Das spezifische Gewicht betrug, durch direkte Wägung einer größeren Blutmenge und nach Hammerschlag's Methode bestimmt, 1068, übertraf also, gewiß infolge des reichen Blutkörperchengehaltes, die bei gesunden Männern sich ergebenden Werte (1056—1062) um einiges. Teilweise ausgeglichen wurde der Einfluß der Zellenvermehrung durch relativ niedriges Gewicht des Serums, das mit 1023 unter den Normalwerten von 1028—1032 blieb.

Die weißen Blutkörperchen zeigten, wie angegeben, eine mäßige Vermehrung, die jedoch mit ca. 13000 weit hinter den von anderer Seite erhobenen Zahlen (54000 Weintraud) zurückblieb. Die Leukocytenvermehrung wird von Preiß¹⁾ u. a. auf Reizung des Knochenmarkes zurückgeführt. Hierfür scheint nach Preiß auch die relative Vermehrung der aus dem Knochenmark stammenden Leukocyten, besonders der Mast- und eosinophilen Zellen zu sprechen. Ich habe qualitative Auszählungen der Leukocyten nicht vorgenommen; die von mir beobachtete Hyperplasie des roten Knochenmarks läßt ein ähnliches Leukocytenbild annehmen. Die roten Blutkörperchen waren stets wohlgebildet, Polychromatophilie fehlte, der Zellendurchmesser war gleichmäßig, Normoblasten fehlten trotz der lymphoiden Knochenmarkveränderung.

Um nun über die bisher völlig unbekanntes Pathogenese dieser Form von Polycythämie klarere Vorstellungen zu gewinnen, ist vor allem die Beantwortung der zunächst liegenden Frage erforderlich, ob eine vermehrte Bildung oder ein verminderter Untergang roter Blutkörperchen für deren übernormale Zahl verantwortlich zu machen sei. Einer von diesen beiden Vorgängen muß wohl angenommen werden. Denn daß es sich hier um mehr als eine relative Konzentrationszunahme durch Flüssigkeitsverlust handelte, wie dies sonst unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen vorkommt, das war von vornherein zweifellos. Die enorme Blutüberfüllung aller Gefäße und Gewebe, die sich bei der Sektion zeigte, gab hierüber eine entscheidende Antwort. Von den ge-

1) Preiß, Hyperglobulie und Milztumor, Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie 13. Bd. 1904.

nannten Möglichkeiten, der vermehrten Blutkörperchenbildung und dem verminderten Blutkörperchenzerfall, wird die letztere von Lefas¹⁾ als die wahrscheinlichere erklärt unter Hinweis auf gewisse Einflüsse, die, etwa durch Lebererkrankungen hervorgerufen, die normale in der Leber vor sich gehende Hämolyse zu stören geeignet sind. Eine kaum zweifelhafte Entscheidung²⁾ dahin, daß es sich um eine vermehrte Bildung von Erythrocyten handeln muß, ergibt sich, wie mir scheint, aus dem oben mitgeteilten Befund ausgedehnter lymphoider Umwandlung des Knochenmarkes. Schon zu Lebzeiten des Kranken glaubte ich übrigens eine vermehrte Blutkörperchenbildung annehmen zu dürfen. Die Haut und die Sklerae des Kranken waren dauernd leicht gelblich verfärbt, wie wir dies bei reichlichem Hämoglobinzerfall durch vermehrte Bilirubinbildung zu sehen gewöhnt sind. Im Harn fand sich außerdem dauernd ziemlich reichlich Urobilin. Die quantitative Urobilinbestimmung nach Hoppe-Seyler³⁾ (durch Wägung) ergab im 24stündigen Harn einen Urobilingehalt von 90 mg. Die von Hoppe-Seyler mit dieser Methode bei Gesunden gefundenen Normalwerte schwanken in weiten Grenzen, zwischen 80 und 140 mg. Meine Zahl, die weit hinter den unter pathologischen Umständen (Gallenstauung, innere Blutung) gefundenen Maximalwerten (bis 500 mg) zurückbleibt, liegt also in normalen Breiten, übertrifft aber jedenfalls die auf geringe Gallenbildung hinweisenden Werte, die Hoppe-Seyler bei erschöpfenden Krankheiten fand. Daraus darf wohl geschlossen werden, daß der Hämoglobinabbau keine Verminderung erfahren hat, daß also die Annahme eines verringerten Erythrocytenzerfalls unwahrscheinlich ist. Zu bedenken ist allerdings, daß schon eine recht geringe Störung in der Lebensgeschichte der Erythrocyten, sei es auf der Seite der Blutkörperchenneubildung oder ihrer Einschmelzung, bei der chronischen Krankheitsentwicklung zu der veränderten Blutbeschaffenheit führen konnte. Die Behandlung von Leberstückchen mit Schwefelammonium nach Quincke ergab dementsprechend eine mäßig starke, auf mittleren Eisengehalt des Lebergewebes hindeutende grünliche Verfärbung.

1) Lefas. La Tuberculose primitive de la rate. Contribution à l'étude de l'Hyperglobulie. Thèse de Paris 1903.

2) Daß die Knochenmarkveränderung Folge der immerhin seltenen und nicht sehr reichlichen Blutentziehungen sei, darf wohl als ausgeschlossen gelten.

3) G. Hoppe-Seyler, Über die Ausscheidung des Urobilins in Krankheiten. Virchow's Archiv Bd. 124. 1891.

Schon die klinische Beobachtung beantwortete also bis zu einem gewissen Grad die Frage nach dem Modus der Blutkörperchenvermehrung. Entscheidend war hier, wie gesagt, der Knochenmarksbefund, der das untrügliche Zeichen lebhafter Zellbildung in Gestalt lymphoider Hyperplasie erkennen ließ. Soweit ich die Literatur übersehe, ist bei den vorliegenden (5) Autopsien nur einmal ein gleiches Verhalten beobachtet worden. Weber und Watson¹⁾ fanden bei einem Fall ausgedehnte rote Umwandlung des Knochenmarkes. Sie sind geneigt, diese Veränderung als primären Vorgang anzusehen und halten es für wahrscheinlich, daß die Krankheit als eine primäre Knochenmarkserkrankung anzusehen sei. Bei dem Fall von Saundby und Russell²⁾ erwies sich das Knochenmark bei makroskopischer Betrachtung unverändert. Von mehreren Autoren wurde, ohne daß anatomische Beweise vorlagen, eine Steigerung der Knochenmarkstätigkeit vermutet, auf Grund der vereinzelt beobachteten Normoblasten im Blut, und der Zunahme der aus dem Knochenmark herrührenden Leukozyten, von denen, wie erwähnt, sich besonders die Mast- und die eosinophilen Zellen nach Zählungen von Preiß vermehrt zeigten. Wenn ich nun in Übereinstimmung mit Weber und Watson der lymphoiden Knochenmarksveränderung eine sehr wesentliche Bedeutung für das Zustandekommen der Polycythämie zuerkennen muß, so glaube ich doch, daß diese Veränderung keineswegs als primär angesehen werden kann. Ich hoffe weiter unten eine andere Krankheitsursache wahrscheinlich machen zu können. Abgesehen davon spricht aber für die sekundäre Natur der Knochenmarkumwandlung, daß auch bei jenen Formen von Polyglobulie mit chronischer Cyanose, die anerkanntermaßen durch chronische Zirkulationsstörungen verursacht werden, eine rote Metamorphose des Knochenmarkes beobachtet wurde. Weil³⁾ konnte diesen interessanten Nachweis bei zwei Fällen von angeborener Pulmonalstenose mit Cyanose und starker Polyglobulie erbringen. Hier ist doch die chronische Blutstauung der übergeordnete Zustand, die lymphoide Markveränderung dagegen zweifellos sekundär, wie immer man sich den Zusammenhang zwischen der letzteren und

1) Weber u. Watson, Chronic Polycythaemia with enlarged spleen (Vaquez's disease), probably a disease of the bone-marrow, International Clinics, Vol. IV.

2) Saundby u. Russell, An Unexplained Condition of Chronic Cyanosis. With the Report of a Case. Lancet 1902 Bd. I S. 515.

3) E. Weil, Note sur les organes hématopoiétiques et hématopoièse dans la cyanose congénitale. Compt. rend. d. l. soc. d. biolog. 1901.

der Kreislaufstörung auch vorstellen mag. Auch bei der Polyglobulie im Höhenklima fand Foà¹⁾ erhöhte Tätigkeit (Rötung) des Knochenmarkes, ohne daß man jedoch hier diesen Befund als primär bezeichnen könnte.

Um nun der Erkenntnis der zur Polyglobulie führenden primären Ursache näher zu führen, sollten mir einige Versuche dienen, die allerdings den Kern der Sache wohl nicht trafen und durch die Ergebnisse der Autopsie überholt wurden. Immerhin möchte ich ihre Resultate als einen Beitrag zur Symptomatologie der polycythämischen Blutveränderung anführen.

Sie entstanden aus einer vergleichenden Betrachtung der verschiedenen mehr oder weniger bekannten Formen von Polycythämie, wobei sich bei aller Verschiedenheit der ätiologischen und klinischen Kennzeichen doch zum Teil gewisse gemeinsame Momente erkennen lassen.

Der zuerst von Geisböck beschriebene, schon kurz erwähnte Symptomenkomplex der Polyglobulie mit hoher Blutdrucksteigerung, aber ohne Milztumor, sei zunächst genannt. In Übereinstimmung mit Geisböck selbst und mit Weintraud's Umgrenzung der „Polyglobulie mit Milztumor“ muß vorläufig eine scharfe Scheidung beider Krankheitsbilder aufrecht erhalten werden.

Die Entstehungsweise der Polyglobulie in diesen Fällen ist nicht durchsichtig; ob sie ein primärer Vorgang ist, ob sie sekundär den abnormen Blutdruckverhältnissen ihre Entstehung verdankt, entzieht sich vorläufig wohl der Kenntnis. Anatomische Aufschlüsse über das Verhalten des Knochenmarks in solchen Fällen sind mir nicht bekannt geworden. Pathogenetische Ähnlichkeiten mit unserem Krankheitsbild liegen nicht zutage. Auch die interessanten Versuche von Heß²⁾ können wohl nicht ohne weiteres zur Klärung des Krankheitsbildes herangezogen werden. Heß konnte durch rasch verlaufende Blutdruckschwankungen sofort eintretende Konzentrationsänderungen des Blutes erzielen, die wohl durch Auspressen bzw. Wiederaufnahme von Plasma aus dem verengten Gefäßsystem bzw. in dessen wieder sich erweiternden Innenraum zu erklären sind. Es ergaben sich nach Einverleibung von Nebennierenextrakt bzw. Chloralhydrat beim Kaninchen Schwankungen der Blutkörperchenzahl im Venenblut von 25 %₀. Ob zwischen Geisböck's Krankheitsbild und den Beobachtungen von Heß nähere Beziehungen bestehen, kann dahingestellt bleiben. Geisböck fand jedenfalls sowohl im arteriellen als im venösen Blut die hohen Blutkörperchenzahlen, so daß also nicht eine bloße Verschiebung von Plasma einerseits, zelligen Bestandteilen andererseits diesem Zustand zugrunde liegt.

1) Foà, Archiv. ital. de Biol. XLI 1.

2) Heß, Über die Beeinflussung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Geweben durch Schwankungen des Blutdruckes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 79. 1904.

Länger bekannt und viel bearbeitet sind die bei manchen Herzkranken beobachteten Polycythämien. Namentlich andauernde Stauungen durch angeborene Herzfehler, dauernde Insufficienz des rechten Ventrikels, auch chronische von der Lunge ausgehende Blutstauungen sind bekanntlich nicht selten mit sehr starker Vermehrung der roten Blutkörperchen verbunden. Die Ansicht, daß es sich bei diesen Zuständen um Blutverdickung durch Wasserverlust handle, ist in Hinblick auf die im Serum häufig festzustellende Verdünnung wohl abzulehnen. Die Möglichkeit einer abnormen Verteilung der Erythrocyten in verschiedenen Gefäßprovinzen ist, solange ausreichende Untersuchungen darüber nicht vorliegen, nicht zu bestreiten. Marie und Hayem¹⁾ sehen in der Polyglobulie dieser Kranken eine kompensatorische Erscheinung zum Ausgleich der verschlechterten Atmung. Der schon oben erwähnte, von E. Weil erhobene Befund einer ausgebreiteten lymphoiden Knochenmarkhyperplasie spricht deutlich für lebhaftere Neubildung von Erythrocyten. Auf Reckzeh's²⁾ hierher gehörige Versuche, durch experimentelle Erzeugung eines Kreislaufhindernisses Erythrocythenvermehrung zu erzeugen, sei nur kurz hingewiesen. Dieser Autor konnte am Kaninchen durch Abschnüren der großen Venenstämme an ihrer Einmündung in den linken Vorhof ein experimentelles Kreislaufhindernis erzeugen; in zwei solchen Versuchen wurde im Verlauf der wenigen Tage, die die Tiere die Operation überlebten, eine allerdings nicht bedeutende Erythrocytenvermehrung beobachtet.

Die im Höhenklima entstehende und die bei künstlich herabgesetztem Luftdruck experimentell erzeugte Blutkörperchenvermehrung ist durch die zahlreichen Untersuchungen, die gerade neuerdings diesem Vorgang gewidmet wurden, allgemein bekannt. Trotz vielfacher Bearbeitung ist bekanntlich die Frage nach dem Zustandekommen dieser Form von Polycythämie noch keineswegs geklärt; die Anschauung, daß es sich nur um Eindickung des Blutes durch Wasserverlust oder durch Plasmaaustritt aus dem Gefäßsystem, also um eine nur relative Blutkörperchenvermehrung handle, steht der gegenteiligen Auffassung, daß eine rege Neubildung roter Blutkörperchen stattfindet, unvermittelt gegenüber. Es ist hier nicht der Platz, in diese Erörterungen einzugreifen. Auf Foà's erwähnte Beobachtung einer stärkeren Rötung des Knochenmarkes bei Tieren sei nur beiläufig hingewiesen. Hier interessiert zunächst die Tatsache, daß irgend ein Regulationsmechanismus bei vermindertem Atmosphärendruck eine höhere Konzentration der Erythrocyten im strömenden Blut herbeiführt.

Eine andere, nur in wenigen Beobachtungen bekannt gewordene Form von Polycythämie findet sich bei gewissen Vergiftungen. Soviel ich sehe, hat zuerst v. Jacksch³⁾ darauf aufmerksam gemacht, daß bei

1) Marie, *Mercure médicale* 1895 Nr. 3, Hayem ebenda Nr. 4; cit. nach Virchow-Hirsch's Jahresber. 1895 I S. 262.

2) Reckzeh, *Klinische und experimentelle Beiträge zur Kenntnis des Krankheitsbildes der Polycythämie mit Milztumor und Cyanose*. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 57. 1905.

3) v. Jacksch, *Vergiftungen*, in Nothnagel's Handb. der spez. Path. und Therap.

akuter Kohlenoxydvergiftung eine vorübergehende Vermehrung der roten (und weißen) Blutzellen vorkommt. Seine Zahlen sind nicht sehr auffallend hoch; die höchste, bei einem Mann 36 Stunden nach der Vergiftung beobachtete Erythrocytenzahl betrug 6 390 000. Ähnliche Fälle teilte v. Limbeck¹⁾ mit. Reinhold²⁾ fügte diesen Beobachtungen zwei weitere Fälle an; es fand sich bei einem Fall von subakuter Vergiftung eine Blutkörperchenzahl von mehr als 11 Millionen, bei einem anderen Fall von $7\frac{1}{2}$ Millionen.

Diese merkwürdige Erscheinung ist offenbar keineswegs konstant. Warum sie in einzelnen Fällen zustande kommt, ist zur Zeit wohl noch unklar. Ich habe wiederholt bei Meerschweinchen nach akuter und subakuter Kohlenoxydvergiftung die Erythrocyten gezählt; die gefundenen Werte unterschieden sich kaum von den vor der Vergiftung beobachteten. Auch bei Phosphorvergiftung der Menschen fanden v. Jacksch³⁾, Taußig⁴⁾, v. Limbeck vorübergehende Blutkörperchenvermehrung. Die Hämoglobinmenge wird dabei nicht erhöht; das einzelne Blutkörperchen also ärmer an Farbstoff. Bei Kaninchen und Hühnern fehlte die Blutveränderung.

Eine sehr bedeutende Vermehrung der roten Blutkörperchen beobachtete endlich Stäubli⁵⁾ bei trichinenkranken Menschen und Tieren in der ersten, später von anämischen Blutveränderungen gefolgt Phase der Krankheit.

Obwohl die Ursachen der Erythrocytenvermehrung bei den hier aufgezählten Krankheitsbildern offenbar sehr verschiedenartig sind, kann man doch eine Gruppe von Zuständen herausgreifen, deren Pathogenese vielleicht bis zu einem gewissen Grad dem Verständnis zugänglich ist. Ein gemeinsames Moment verbindet offenbar die bei kardialer Stauung, die im Höhenklima und die bei Kohlenoxyd- (und Phosphor-) vergiftung vorkommende Blutveränderung. In allen drei Zuständen sind gewisse, der geregelten Sauerstoffversorgung des Organismus entgegenwirkende Schwierigkeiten vorhanden, die durch kompensierende Vorgänge überwunden werden müssen; die verringerte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes im ersten, die zu niedrige Sauerstoffspannung der Atmosphäre im zweiten und das durch Kohlenoxydbindung verringerte Sauerstoff-

1) v. Limbeck, Klinische Pathologie des Blutes, 2. Aufl. Jena 1896.

2) Reinhold, Über schwere Anämie mit Hyperglobulie als Folgezustand chronischer Kohlenoxydvergiftung. Münch. med. Wochenschr. 1904.

3) v. Jacksch, Beitrag zur Kenntnis der akuten Phosphorvergiftung des Menschen. Deutsche med. Wochenschr. 1893 Nr. 1.

4) Taußig, Über Blutbefunde bei akuter Phosphorvergiftung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 30 1892.

5) Stäubli, Klinische und experimentelle Untersuchungen über Trichinosis und über die Eosinophilie im allgemeinen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 85. 1905.

bindungsvermögen des Blutes im dritten Fall. Für die kardiale Spannung ist schon früher die Polyglobulie als Ausgleichsbestrebung des Organismus angesehen worden.

Eine Prüfung meines Falles unter den sich hieraus ergebenden Gesichtspunkten mußte zur Untersuchung des Sauerstoffbindungsvermögens des Hämoglobins führen. Das Hämoglobin des Kranken konnte primär weniger tauglich zur Sauerstoffaufnahme sein; abnorm niedrige Sauerstoffkapazität konnte möglicherweise Anlaß geben zu kompensatorischer Überproduktion dieses Stoffes. Durch Bestimmung der im luftgesättigten Blut von bekanntem Hämoglobingehalt gebundenen Sauerstoffmenge war diese Vorstellung einer Prüfung zugänglich.

Zur Sauerstoffbestimmung diente der von Franz Müller¹⁾ angegebene und erprobte Apparat, indem aus einer dem Rauminhalt nach bekannten Blutmenge durch eine chemische Reaktion, nämlich durch Vermischung des vorher lackfarben gemachten Blutes mit einer gesättigten Ferricyankaliumlösung der Sauerstoff entbunden und dann in einer in Wasserwanne stehenden, mit einer Kontrollbürette vergleichbaren Gasbürette gemessen wird. Um die hierbei gewonnenen Werte mit den mittels der Pflüger'schen Gaspumpe erhaltenen vergleichen zu können, muß durch Berechnung der einfach absorbierten, durch die Pumpe austreibbaren, aber bei der chemischen Reaktion nicht freiwerdenden Sauerstoffmenge eine Korrektur erfolgen. Bei sorgfältiger Handhabung des Apparates werden nach Frz. Müller's eingehenden Versuchen Werte gefunden, die den durch die Blutgaspumpe gewonnenen Zahlen sehr nahe kommen. Bei meinen Versuchen wurde streng auf möglichst günstige Verhältnisse geachtet; vor allem wurde nur ganz frisches, aseptisch aufgefangenes Blut verwendet. Bestimmungen, bei denen eine länger feststehende Konstanz des Gasvolumens nicht eintrat, also wohl Sauerstoffzehrung durch bakterielle Verunreinigung im Spiel war, wurden verworfen. Das Blut wurde durch Venäsektion aus der Ellenbeuge gewonnen, sofort defibriniert, bei Zimmertemperatur in einem Gefäß, das an beiden rohrförmig ausgezogenen Enden mit Glashähnen verschlossen war, ausgiebig mit Luft geschüttelt und nach völliger Abscheidung der Luftbläschen in den Rezipienten übergeführt. Gleichzeitig wurde die zur Hämoglobinbestimmung dienende Blutmischung hergestellt. Hierzu wurde der von Miescher und Veillon verbesserte v. Fleischl'sche Apparat verwendet. Dieser von anderer Seite allerdings beanstandete Apparat gab mir recht gute Resultate. Während das Prinzip des v. Fleischl'schen Apparates, die Verschiebung eines roten Glaskeils, bei dem verbesserten Apparat beibehalten ist, bedeuten die Einführung einer genauen Mischpipette und zweier Nöpfchen von konstanter Höhe, in denen nacheinander

1) Franz Müller, Über die Ferricyanidmethode zur Bestimmung des Sauerstoffs im Blut ohne Blutgaspumpe. Arch. f. die ges. Physiologie Bd. 103. 1904.

verschieden dicke Flüssigkeitsschichten (vom Verhältnis 4:5) zur Untersuchung kommen, einen sehr wesentlichen Fortschritt. Die Ablesungen bei verschiedener Schichtdicke, die sich wie 4:5 verhalten müssen, sowie die Verwendung verschieden konzentrierter Hämoglobinlösungen ($\frac{1}{200}$, $\frac{1}{300}$, $\frac{1}{400}$) ermöglichen eine gute Kontrolle und verringern, namentlich bei Verwertung zahlreicher Einzelablesungen, die subjektiven Fehlerquellen der Farbenempfindung sehr wesentlich. Daß bei sorgfältigem Arbeiten mit diesem Apparat Resultate erhalten werden können, die für meine Zwecke hinreichend genau sind, hat Veillon¹⁾ in einer äußerst kritischen und eingehenden Untersuchungsreihe dargetan. Veillon zeigte, daß eine Genauigkeit von ungefähr 0,15 % des absoluten Hämoglobinwertes erhalten werden kann, eine Genauigkeit, die nicht erheblich geringer ist als diejenige, die mit dem (mir nicht zur Verfügung stehenden) Spektrophotometer erreicht wird. Ich selbst habe mich in einer Reihe von Hämoglobinbestimmungen an verschiedenen Blutarten und mit verschiedenen Mischungen desselben Blutes überzeugt, daß sowohl der Apparat als auch mein Farbensinn die erwarteten Leistungen zu erfüllen vermochte.

Bei der Bewertung kolorimetrischer Hämoglobinbestimmungen muß noch eingegangen werden auf die Möglichkeit, daß das Färbungsvermögen des Hämoglobins ein inkonstanter Faktor sei. Rosin und Jellinek²⁾ haben bei vergleichenden Untersuchungen des Eisengehaltes und des Färbungsvermögens zahlreicher Blutsorten eine Inkongruenz beider Koeffizienten gefunden. Es ergab sich hieraus die Frage, ob nicht etwa Eisenbestimmungen bei der Hämoglobinermittlung den Vorzug verdienen vor dem kolorimetrischen Verfahren. Ich habe jedoch von diesem Weg abgesehen, zunächst deshalb, weil der Eisengehalt des Blutfarbstoffes in weiten Grenzen (0,29—0,46 %) zu schwanken scheint. Ferner ist der prozentige Eisengehalt verhältnismäßig so gering, daß auch bei dieser Bestimmungsmethode kleine Fehler zu großen Schwankungen der daraus berechneten Hämoglobinmenge führen können. Überdies ist die Zuverlässigkeit der von Rosin und Jellinek benützten Eisenbestimmungsmethode von Jolles in einer Mitteilung von Schwenkenbecher³⁾ stark in Zweifel gezogen worden. Allerdings hat Jolles⁴⁾ die Brauchbarkeit seiner Methode gegenüber dieser Kritik neuerdings hervorgehoben: die dabei betonte gute Übereinstimmung, die W. Altmann⁵⁾ in einer Anzahl von Parallelbestimmungen mittels der Jolles'schen Methode und dem v. Fleischl'schen Hämometer fand, konnte mich nur veranlassen, die von mir gewählte Methode beizubehalten.

1) Veillon, Das Fleischl-Miescher'sche Hämometer und die Prüfung seiner Leistungsfähigkeit. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 39.

2) Rosin und Jellinek, Über Färbekraft und Eisengehalt des menschlichen Blutes. Zeitschr. f. klin. Bd. 39 1900.

3) Schwenkenbecher, Über die kolorimetrische Bestimmung des Eisens. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 75 1903.

4) Jolles, Zur kolorimetrischen Eisenbestimmung im Blute. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 76 1903.

5) Altmann, Über Beziehungen zwischen Hämometerzahl (Fleischl) und Ferrrometerzahl (Jolles). Münch. med. Wochenschr. 1904.

Ich teile zunächst in großen Umrissen das Protokoll einer Blutgasbestimmung mit:

Zeit	Wasserstand in der Bürette	Temperatur	Druck
6 Uhr — Min.	2,07	18,0°	755
nach Mischung mit Ferricyankaliumlösung:			
6 Uhr 30 Min.	6,67	18,2°	—
6 " 40 "	7,00	18,3°	—
6 " 50 "	7,20	—	—
7 " — "	7,18	18,2°	—
7 " 10 "	7,30	18,3°	—
7 " 30 "	7,30	18,3°	755

Unter Berücksichtigung der durch Luftausdehnung nötigen Korrektur, die aus dem Wasserstand in der mit bekanntem Luftvolumen verbundenen Kontrollbürette sich ergab — 0,16 ccm — war von dem Stand 7,30 abzuziehen 2,23; O₂-Entwicklung demnach = 5,07. Das hierdurch entstandene sauerstoffreichere Gasgemisch bedarf einer weiteren Korrektur infolge der stärkeren physikalischen Absorption des O₂ gegenüber dem Stickstoff; = + 0,037. Die Gesamtmenge O₂ = 5,107 beträgt auf 0° und 760 mm Hg reduziert 4,754. Hierzu kommt die physikalisch im Blut absorbierte, mittels Gaspumpe, nicht aber bei der Ferricyankaliumreaktion in Freiheit gesetzte Sauerstoffmenge:

$$\begin{array}{r} \text{Barometerstand } 755,000 \\ \text{Wasserdampfension bei } 18,3^{\circ} \quad 15,621 \\ \hline \text{Luftdruck } 739,4 \end{array}$$

davon O₂-Druck 147,88, Absorptionskoeffizient des O₂ im Blut bei 18,3° = 2,59 ($\frac{9}{10}$ des Koeffizienten für Wasser).

In 100 ccm Blut sind unter diesen Verhältnissen absorbiert 0,5048 O₂; in dem abgemessenen Blutvolumen 23,2 ccm : 0,116

$$4,754 \text{ O}_2 \text{ (wie oben) } + 0,116 = 4,870 \text{ O}_2.$$

Bei einer Hämoglobinmenge von 5,419 in 23,2 Blut ergibt sich ein Quotient $\frac{\text{O}}{\text{Hb}} = 0,89$.

Es wurden im Verlaufe der Krankheit sechs weitere Gasbestimmungen ausgeführt, unter völlig gleicher Versuchsanordnung. Ich kann von ausführlicher Mitteilung der Protokolle absehen und teile nur kurz die Endergebnisse mit. Die gefundenen Quotienten $\frac{\text{O}}{\text{Hb}}$ betragen: 1,03, 0,79, 1,00, 0,91, 0,81, 0,89. Die Zahlen schwanken also zwischen einem Minimum von 0,79 und einem Maximum von 1,03. Es ist anzunehmen, daß ich geringe Versuchsfehler nicht vermeiden konnte, aus denen sich diese Schwankungen erklären. Das

1) Für die Berechnung vgl. Frz. Müller (l. c.) und Landolt und Börnstein, Physikal.-chemische Tabellen (Berl. 1894).

aus diesen Zahlen gewonnene Mittel von 0,903 darf ich trotzdem wohl als ziemlich richtiges Ergebnis betrachten.

Um mich von der Richtigkeit der Instrumente und ihrer Handhabung zu überzeugen, habe ich selbstverständlich nicht unterlassen, auch an normalem Blut Gasbestimmungen zu machen. Bei frischem Ochsenblut fand ich einen Quotienten von 1,40. An Schröpfkopfblut eines gesunden Mannes ergab sich der Wert 1,31. Bei einem kräftigen Studenten, der über Blutandrang zum Kopf klagte, dauernd hochrote Gesichtsfarbe hatte und bei einem Hämoglobingehalt von ca. 15 % eine Erythrocytenzahl von 6 388 000 (bei wiederholten Zählungen zu verschiedenen Zeiten ähnlich hohe Werte) aufwies, fand ich im Schröpfkopfblut 1,13, in dem durch Aderlaß entleerten Blut einen Quotienten von 1,24. Diese niedrige Zahl bei unverkennbarer Polycythämie ist sehr bemerkenswert.

Zur Vergleichung geeignete Werte von $\frac{O}{Hb}$ bei gesunden und kranken Menschen finden sich u. a. in der Arbeit von Kraus, Koßler und Scholz¹⁾ über die Sauerstoffkapazität des menschlichen Blutes in Krankheiten. Es zeigt sich hier, daß bei menschlichen Blutsorten, deren Hämoglobingehalt ca. 11 bis 15 % betrug, eine Sauerstoffkapazität zwischen 1,24 und 1,44 besteht. Diese Werte sind Mittelzahlen, gewonnen aus Einzelwerten, die in den weiten Grenzen von 0,91—1,62 schwankten. Noch weitere Abweichungen von der bekannten Mittelzahl Hüfner's, $\frac{O}{Hb} = 1,34$, die auch dieser Autor aus ziemlich weit auseinander liegenden Einzelwerten gewonnen hat, ergeben sich aus der Gasanalyse anämischen Blutes. Die hierher gehörigen, neuerdings von Mohr²⁾ bestätigten Ergebnisse der genannten Untersuchungsreihe zeigen, daß die Sauerstoffkapazität anämischen Blutes von 3,67 % Hb 1,97 betragen kann. Andererseits erhielt Mohr ein mit unserem extrem niedrigen Wert gut übereinstimmendes Resultat bei sehr hämoglobinreichem Blut, nämlich Zahlen von $\frac{O}{Hb} = 0,9$ und 0,78 bei je einem Fall von Polycythämie mit Milztumor und von angeborener Pulmonalstenose.

1) Kraus, Koßler und Scholz, Über die Sauerstoffkapazität des Blutes in Krankheiten. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 42 1899.

2) Mohr, Über die Blutzirkulation anämischer Individuen. Verhandlungen des Congr. f. innere Med. 1905.

Es schwanken also die Werte stark bei anscheinend gesunden Menschen, die Extreme finden sich bei starken Veränderungen der Hämoglobinmenge und zwar ändert sich der Quotient $\frac{O}{Hb}$ in umgekehrtem Sinn wie der Hämoglobingehalt. Welche Bedeutung diesem letzteren Verhalten zuzumessen ist, ist nicht ohne weiteres klar. Daß im vorliegenden Fall die Vermehrung der roten Blutkörperchen ein reparatorischer, vielleicht eine schlechtere Qualität des Hämoglobins ausgleichender Vorgang sei, dieser teleologische Gedankengang lag ja zunächst nahe. Über primäre Schädigungen der Hämoglobinbildung im Sinne einer geringeren Sauerstoffkapazität scheint aber nichts bekannt zu sein. Es kann wohl kaum eine Parallele gezogen werden mit der kompensatorisch wertvollen Steigerung des Sauerstoffbindungsvermögens im Hämoglobin Anämischer, etwa in dem Sinne, daß eine primär mangelhafte Qualität des Blutfarbstoffes hier durch gesteigerte Quantität ebenso kompensiert werde, wie dies in umgekehrtem Sinne dort der Fall zu sein scheint. Gegen eine solche Beziehung zu einer primären Blut-anomalie spricht der soeben erwähnte Befund von Mohr, bei dem eine starke Verminderung der Sauerstoffkapazität eine Polycythämie begleitete, die sicher keine primäre, sondern eine sekundäre, von chronischer Blutstauung ausgehende Blutanomalie darstellte.

Der beschriebenen Veränderung des Gasbindungsvermögens eine pathogenetische Bedeutung beizulegen, ist also kaum hinreichend gerechtfertigt. Dagegen hat die Sektion Aufklärungen ergeben, die geeignet sind, uns dem Verständnis des Krankheitsbildes wesentlich näher zu bringen. Es zeigte sich eine hochgradige chronische Blutstauung im gesamten Wurzelgebiet der Pfortader; und hiermit ein in vivo der Diagnose nicht zugänglicher, nach Analogie der Blutveränderungen bei kardialen Stauungen vielleicht höchst bedeutungsvoller Befund. Zwar waren die mächtigen Thromben im Stamm der Pfortader, in der Milzvene und in der Vena mesenterica superior sicher neuesten Datums; nach dem Urteil des Herrn Geheimrat Müller, das darin mit dem terminalen Krankheitsablauf völlig übereinstimmte, dürfte ihr Alter 3—6 Tage betragen haben. Dementsprechend fand sich keinerlei Erweichung, viel weniger Organisation der Gerinnsel. Die umfangreiche hämorrhagische Durchtränkung der Darmwandungen, die blutige Beschaffenheit des Darminhaltes und der Stühle, und der Ascites sind auf diesen, ziemlich plötzlich unter schwersten Krankheitserscheinungen entstandenen Vorgang zurückzuführen. Dagegen ist die

gewaltige Entwicklung der Venen im ganzen Wurzelgebiet der Pfortader, namentlich aber die Entstehung der äußerst umfangreichen venösen Angiome, die an der Porta hepatis, im Ligamentum hepatogastricum und hepatoduodenale sichtbar waren, nicht anders als durch chronische Stauung zu erklären. Die genauere Untersuchung der Portagefäße und der venösen Angiome im Ligamentum hepatoduodenale ließ deutlich ein offenbar seit langem bestehendes und allmählich zunehmendes Kreislaufhindernis erkennen. Während im Ligamentum hepatoduodenale und unmittelbar vor dem Eintritt in die Porta hepatis noch ein von derben kavernomähnlichen Venenplexus begleiteter Venenstamm sich fand, der als Pfortader gelten konnte, fand sich in der Leberpforte, an Stelle der sich in Äste aufteilenden Pfortader, kein einziges größeres Gefäßlumen, sondern, durchsetzt von der anscheinend unveränderten Arteria hepatica und dem Ductus choledochus, bzw. von deren Ästen, ein teilweise sehr massiges schwammiges Bindegewebe, in dem reich verzweigte vielfach unregelmäßig gestaltete venöse Hohlräume verliefen. In diesem Bindegewebe wechselten derbe, zellarme Massen mit kernreichen Entzündungsherden ab; zahlreiche, teils runde, teils unregelmäßige Querschnitte venöser Bahnen waren durch organisierte Thromben in allen Stadien des Organisationsvorganges verlegt. An einzelnen Stellen fanden sich noch kenntliche stärkere, bis $1\frac{1}{2}$ mm dicke frühere Venen von zellarmem Bindegewebe völlig ausgefüllt. Es handelte sich also um eine langsam fortschreitende mit allmählicher Verödung des Pfortaderkreislaufes einhergehende entzündliche Thrombosierung venöser Kollateralbahnen, die die untergegangene Pfortader ersetzt hatten. In welchem Maße eine Umgehung der Pfortaderbahnen durch Kollateralenbildung zu anderen Gefäßgebieten sich gebildet hatte, kann ich nicht sicher sagen, da das Sektionsprotokoll hierüber nichts enthält. Die derben, die Milz umgebenden und am Zwerchfell anhaftenden Verwachsungen waren von ziemlich starken venösen Gefäßen durchzogen, es ist möglich, daß hier einige, offenbar ungenügende Kollateralbahnen verliefen. Die Entstehung des zweifellos vor langer Zeit schon begonnenen Kreislaufhindernisses ist möglicherweise durch eine chronische Pylephlebitis zu erklären, die zur Obliteration der Pfortader und zu gleichzeitiger Ausbildung mit folgender teilweiser Wiederverödung kollateraler Bahnen führte. Die chronische adhäsive Peritonitis an den Ileumschlingen mag den Rest eines primären Entzündungsvorganges in dem Wurzel-

gebiet der Pfortader darstellen, vielleicht aber auch erst sekundär durch die Stauung entstanden sein. Am Wurmfortsatz bestanden keine Residuen früherer Erkrankung. Die seit Jahren bestehenden Schmerzanfälle und dauernden Beschwerden sind durch die Stauung, die Angiombildung und die chronische adhäsive Peritonitis erklärt. Die Venen im Wurzelgebiet der Pfortader und der erkennbare Rest dieser selbst waren von normaler Wandbeschaffenheit; nirgends zeigte sich an den zartwandigen Gefäßen Phlebosklerose. Das Leberparenchym war, soweit ich dasselbe untersuchen konnte, normal. Die Milz ergab bei mikroskopischer Untersuchung eine einfache Hyperplasie, an der sowohl das Pulpagewebe beteiligt war als das Stützgewebe, dessen stärkere Entwicklung die zähe Konsistenz des Parenchyms verursachte. Es bestanden also, abgesehen von den Resten des Infarktes, nur die Zeichen starker Hyperämie und chronischer Stauung.

Die im Leben vergeblich gesuchte chronische Blutstauung wurde also durch die Sektion offenbar gemacht. Ein im Vergleich zum Gesamtkreislauf immerhin sehr bedeutendes Gefäßgebiet stand unter ähnlichen Bedingungen, wie sie, das gesamte Gefäßgebiet betreffend, erfahrungsgemäß zu hohen Graden von Polycythämie führen können. Es darf wohl angenommen werden, daß der Vorgang der vermehrten Blutkörperchenbildung mit den Blutveränderungen bei Stauung durch Herzkrankheiten in Analogie zu bringen ist. Allerdings vermisste ich bei der Lebercirrhose, der am häufigsten und augenfälligsten zu chronischer Pfortaderstauung führenden Krankheit, Mitteilungen über Polyglobulie. Soweit ich Angaben über die Zahl der Erythrocyten bei dieser Krankheit finde, geht sie mit ungefähr normalen oder dem ungünstigen Allgemeinzustand entsprechenden geringen Blutkörperchenzahlen einher; geringfügige Steigerungen derselben wurden, wohl infolge vorübergehenden Wasserverlustes, nach der Punktion des Ascites beobachtet.¹⁾ Vielleicht ist die schwere Schädigung des Organismus, die doch meistens mit der Lebercirrhose einhergeht, ihr häufig auch vorangeht, ein Hindernis für reichliche Erythrocytenneubildung. Auch bei chronischen Pfortaderthrombosen bzw. -obliterationen scheint eine Polyglobulie nicht häufiger vorzukommen. Ich finde wenigstens in den Lehrbüchern keine darauf bezüglichen Angaben. In einigen genauer mitgeteilten Fällen von Pfortaderstauung (von Saxer²⁾,

1) v. Limbeck, l.c. S. 360.

2) Saxer, Beiträge zur Pathologie des Pfortaderkreislaufs. Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie Bd. 13. 1902.

Umber¹⁾, Schulz und Müller²⁾ u. a.) werden meistens anämische Blutveränderungen mitgeteilt.³⁾ Vielleicht ist das Ausschlaggebende die Intensität und Dauer der Stauung. Die Stauung war in meinem Fall eine nicht so hochgradige, wie in den meisten Fällen, die ich in der Literatur nachlas; Ascites fehlte, von der letzten Lebenszeit abgesehen. Vielleicht müssen aber noch besondere unbekanntere Momente mitwirken, um von chronischer Blutstauung zu Blutkörperchenvermehrung zu führen. Wie letztere zustande kommt bei solchen chronischen Blutstauungen, entzieht sich wohl noch der Kenntnis. Wenn Marie und Hayem (l. c.) sie bei kardialer Stauung als Kompensationseinrichtung gegenüber dem verschlechterten Gasaustausch bezeichnen, so ist dieser schon oben verwertete Gedanke ja einleuchtend, aber erklärt ist damit nichts. Solange wir über die Einflüsse, die normalerweise Blutkörpercheneubildung und Einhaltung normaler Hämoglobinkonzentration bewirken, keine gesicherten Kenntnisse haben, wird eine Erklärung schwierig genug bleiben.

Ich habe bei meinem Fall leider versäumt, die Blutverteilung in verschiedenen Gefäßprovinzen zu untersuchen. Bei einem von Reckzeh (l. c.) mitgeteilten Fall von Kompression der oberen Hohlvene durch eine Neubildung fanden sich im Bereich der oberen Extremitäten ca. 7 000 000 Erythrocyten gegen ca. 6 000 000 im Bereich der unteren Extremitäten. Die gewaltige Blutfülle aller Organe und die hochgradige Blutkörperchenvermehrung in Gebieten (beide Ohrläppchen, Ellenbeugen, Hände), die weit ab vom Stauungsgebiet lagen, läßt die Bedeutung einer möglicherweise veränderten Blutkörperchenverteilung hier nebensächlich erscheinen.

Als ein wesentliches Ergebnis meiner Beobachtung möchte ich es also bezeichnen, daß die Annahme, daß chronische Blutstauungen in einem größeren Kreislaufgebiet, hier im Pfortaderkreislauf, Polycythämie erzeugen können, höchst wahrscheinlich geworden ist. Für die weitere Bearbeitung des Symptomen-

1) Umber, Beitrag zur Pfortaderobliteration. Mitteilungen a. d. Grenzgebieten der Medizin u. Chirurgie Bd. 7 1901.

2) Schulz u. Müller, Untersuchungen an einem Fall von hochgradigem Ascites bei Pfortaderthrombose. Deutsches Arch. f. klin. Medizin Bd. 76.

3) Bei der sog. Banti'schen Krankheit ist die Pfortaderstauung und der Milztumor mit hochgradiger Anämie und Leukopenie verbunden; hier herrschen offenbar ganz andere Bedingungen als bei der — sozusagen — „idiopathischen“ Pfortaderstauung.

komplexes „Polycythämie mit Milztumor“ möchte ich sorgfältige Beachtung von chronischen Pfortaderstauungen empfehlen.¹⁾

Der Gasaustausch schien bei unserem Kranken trotz der veränderten Blutbeschaffenheit und der ebenfalls veränderten Kreislaufbedingungen nicht schwerer beeinträchtigt zu sein. Zwar zeigte der Kranke die charakteristische cyanotische Gesichtsfarbe, die allerdings durch eine mehr hochrote Abstufung sich unterschied von der Farbe der wirklichen Blausucht. Aber niemals wurden Zeichen von Dyspnoe bemerkt. Es dürften hierzu mehrere Umstände zusammengewirkt haben. Zunächst war, trotz der verringerten Sauerstoffkapazität, der Sauerstoffgehalt der Volumeneinheit Blut von der Norm nicht wesentlich verschieden. Während die Erythrocytenzahl verdoppelt war, war der Hämoglobingehalt um ca. 40% vermehrt. Diese Vermehrung glich die Erniedrigung der Sauerstoffkapazität ziemlich genau aus; es ergibt sich nämlich aus dem prozentualen Hämoglobingehalt des Blutes von 21,2 und einem spezifischen Sauerstoffbindungsvermögen von 0,91 ein Sauerstoffgehalt von 19,29 Volumprozent, eine Zahl, die mit dem Normalwert von ca. 20% gut übereinstimmt. Doch ist diese Art der Ausgleichung beider Anomalien für den normalen Ablauf der Atmung kaum von größerer Bedeutung; die im Blut enthaltene Sauerstoffmenge ist nur indirekt entscheidend für den Ablauf des Sauerstoffaustausches, insofern, als von ihr indirekt die Sauerstoffspannung abhängt.

Die Sauerstoffspannung des Blutes ist, wie Bohr überzeugend darlegt, entscheidend für den jeweiligen Sauerstoffgehalt des Plasmas, und aus diesem, das sich allein in dauernder direkter Berührung mit den Körperzellen befindet, entnehmen diese in letzter Linie ihren Bedarf an Sauerstoff. Die Blutkörperchen bilden die Behälter, aus denen das Plasma gemäß der herrschenden Spannung seinen Sauerstoffgehalt ergänzt. Die Spannung ist nun keineswegs von dem Sauerstoffgehalt des Blutes allein abhängig. Eine wesentliche, physiologisch offenbar höchst bedeutungsvolle Erhöhung erfährt sie, wie Bohr nachweisen konnte, durch Anwachsen der

1) Kurz nach Niederschrift dieser Zeilen erhielt ich von Herrn Dr. Vollbracht-Wien, anlässlich einer vorläufigen Mitteilung über meine Beobachtung, die briefliche Nachricht, daß er über einen ganz analogen Krankheitsfall und Autopsiebefund verfüge.

2) Bohr, Blutgase und respiratorischer Gaswechsel, in Nagel's Handbuch der Physiol. des Menschen. I, 1. Braunschweig 1903.

Kohlensäurespannung. Höhere Kohlensäurespannung arbeitet durch gleichzeitige Erhöhung der Sauerstoffspannung dem Sinken von dessen Konzentration im Plasma durch eine Art Selbstregulierung entgegen. Diese Regulierung wird um so wirksamer, je tiefer der Sauerstoffgehalt des Blutes herabsinkt. Bei allen mit Kreislaufverlangsamung einhergehenden Zirkulationsstörungen dürfte diese Ausgleichsvorrichtung sehr wesentlich sein. In unserem Fall darf man, wie ich glaube, auf Grund einer weiter unten zu besprechenden sehr starken Viskositätszunahme des Blutes eine Verlangsamung des Blutstromes annehmen. Wenn ich auch über Kohlensäurebestimmungen im Venenblut meines Kranken nicht verfüge, also eine höhere Kohlensäurespannung nicht zahlenmäßig nachweisen kann, so ist doch anzunehmen, daß diese für alle Kreislaufverlangsamungen bedeutungsvollen Verhältnisse auch für die Ausgleichung der beim Polycythämiker beobachteten Anomalien von wesentlichem Einfluß sind.

Die Frage, wodurch bei chronischen Zirkulationsstörungen die Neubildung roter Blutkörperchen angeregt wird, bleibt offen. Blutstauung im Knochenmark selbst besteht wohl bei kardialer Stauung; in meinem Fall aber war nur das Pfortadergebiet beteiligt. Es muß wohl vor allem an einen auf das Knochenmark wirkenden chemischen Reiz gedacht werden. Ob geringe Spannungsvermindernngen des Sauerstoffes als solcher wirken, muß ebenso unentschieden bleiben als die wahrscheinlichere Vorstellung, daß vermehrte Kohlensäurespannung des Blutes eine solche Rolle spiele. Es ist dabei namentlich an die veränderte Alkaliverteilung im Blut zu denken, die mit stärkerer Kohlensäurebindung einhergeht. Dauernder Aufenthalt des Menschen in kohlensäurereicher Atmosphäre scheint allerdings ohne Blutveränderungen einherzugehen¹⁾, doch ist eine direkte Vergleichung solcher Beobachtungen mit den hier geschilderten Verhältnissen vielleicht nicht statthaft.

Für die Mechanik des Kreislaufes kann die enorme Vermehrung der Erythrocyten nicht bedeutungslos sein. Man braucht sich nur an die bei der mikroskopischen Betrachtung des Kapillarkreislaufes in der Froschschwimmhaut beobachteten Bilder zu erinnern, um zu der Vermutung zu gelangen, daß ein so hochkonzentriertes Blut bedeutend vermehrte Widerstände setzt. Die

1) Vgl. K. B. Lehmann, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung technisch und hygienisch wichtiger Gase. Teil IX. Archiv für Hygiene Bd. 34. 1899.

von Hirsch und Beck¹⁾ eingeführte Methode der Viskositätsbestimmung im frisch entnommenen Blut schien mir geeignet, Aufschlüsse über die mechanischen Kreislaufverhältnisse meiner Kranken zu gewinnen. Ich machte mit diesem Verfahren, das mir aus zahlreichen früheren Versuchen an Gesunden und Kranken geläufig war, einige Bestimmungen, indem ich ohne Venäsektion Blut aus der ganz vorübergehend und schwach gestauten Kubitalvene durch Einstich mit einer Hohnadel entnahm. Es ergaben sich Werte, die in mehreren Versuchen zwischen $\eta = 10,9$ und $11,3$ (gegenüber normalem $\eta =$ durchschnittlich $5,1$) schwankten, also eine ganz außerordentlich gesteigerte Viskosität erkennen ließen. Nach Abschluß meiner Untersuchungen wurden mir zwei Arbeiten bekannt, die diesen Befund vollkommen bestätigen.

Bence²⁾ fand bei einem Fall von Polycythämie mit Milztumor noch höhere Zahlen; seine Werte bewegen sich zwischen $\eta = 15,9$ und $20,9$. Auch Weber und Watson (l. c.) fanden bei ihrer schon erwähnten Beobachtung eine vermehrte Viskosität. Bence's Untersuchungen galten hauptsächlich dem Einfluß des Kohlensäuregehaltes des Blutes auf die Viskosität. Es scheint nach seinen Beobachtungen, daß reicher Kohlensäuregehalt die Blutviskosität zu steigern vermag, Sauerstoffeinatmung vermag dieselbe bei Lungen- und Herzerkrankungen deutlich zu verringern. Auch bei dem Fall von Polycythämie mit Milztumor sank bei Sauerstoffeinatmung η von $16,2$ auf $15,4$. Aus diesen Zahlen geht hervor, daß jedenfalls nur ein verhältnismäßig kleiner Betrag der Viskositätssteigerung, für die Bence die Volumen- und Oberflächenveränderungen der roten Blutkörperchen infolge Kohlenstoffaufnahme verantwortlich macht, auf die letztere zurückzuführen ist, daß vielmehr außerdem auch die Erythrocytenzunahme allein eine gewaltige, von dem Gasgehalt des Blutes unabhängige Vermehrung der inneren Reibung zur Folge hat. Die ausschlaggebende Bedeutung der körperlichen Elemente des Blutes für dessen innere Reibung ist ja übrigens für normale Verhältnisse bekannt.

Die außerordentlich starke Abweichung der Blutviskosität von dem Normalwert ließ eine bedeutende Einwirkung auf den Gesamtkreislauf erwarten. Nichts davon war zu bemerken, wenn man den

1) Hirsch und Beck, Studien zur Lehre von der Viskosität (inneren Reibung) des lebenden, menschlichen Blutes. Deutsches Arch. für klin. Medicin Bd. 69 1901.

2) Bence, Klinische Untersuchungen über die Viskosität des Blutes bei Störungen der Kohlensäureausscheidung. Deutsche med. Wochenschr. 1905 Nr. 15.

Blutdruck und den Herzmuskel untersuchte. Von vornherein müßte angenommen werden, daß eine starke Zunahme der inneren Reibung, damit des Widerstandes im Gesamtkreislauf, entweder zu schwerem Daniederliegen des Blutkreislaufes oder, bei noch leistungsfähigem Herzen, zu vermehrter Herzarbeit mit folgender Hypertrophie des Herzmuskels und zu Blutdrucksteigerung führen müsse. Es ist höchst bemerkenswert, daß diese Erscheinungen fehlen. Zwar soll eine gewisse, oben schon als wahrscheinlich dargestellte Verlangsamung der Blutströmung keineswegs in Abrede gestellt werden. Jedoch konnte sie nicht sehr bedeutend sein, denn niemals wurden stärkere Äußerungen von Kreislaufinsuffizienz beobachtet, konnten doch längere Gänge, Treppensteigen, auch leichtere häusliche Arbeiten von dem Kranken ohne merkbare Dyspnoe ausgeführt werden. Der Blutdruck betrug ca. 120 mm Hg, war also normal. Das Herz erwies sich sowohl bei der klinischen Untersuchung als bei der Autopsie als gesund; es hätte die Fähigkeit des Hypertrophierens wohl besessen. Der zahlenmäßige Nachweis, daß Hypertrophie nicht eingetreten war, ist in dem bei der Sektion festgestellten Herzgewicht von 277 g enthalten, das im Vergleich mit dem Gewicht des ziemlich fettarmen und muskulösen Körpers — 58 kg — ein Proportionalgewicht (Herz: Gesamtkörper) von 0,00479 ergibt. Diese Zahl stimmt gut überein mit dem von W. Müller¹⁾ für Individuen zwischen 50 und 60 kg gefundenen Normalwert von 0,00481. Die von Hirsch²⁾ bei einer Anzahl von Nierenkranken mit Herzhypertrophie gefundenen, an dem Normalwert 0,00481 zu messenden Proportionalgewichte schwanken zwischen 0,00724 und 0,00832.

Es müssen Vorgänge angenommen werden, die auch ohne Eintritt einer Blutdrucksteigerung und ohne bedeutende Vermehrung der Herzarbeit einen geordneten Blutumlauf ermöglichten. Solche sind wohl zu suchen in der Verbreiterung der Strombahn durch Erweiterung der kleineren Gefäße; daß damit die Ausgleichsvorrichtungen erschöpft seien, ist nicht wahrscheinlich. Jedenfalls geht aus dem Gesagten hervor, daß die Bestimmung der Blutviskosität nicht geeignet ist, zu einer genauen Analyse des Widerstandes in der Strombahn zu führen; daß die Viskosität neben

1) W. Müller, Die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens. Hamburg 1883.

2) Hirsch, Über die Beziehungen zwischen dem Herzmuskel und der Körpermuskulatur und über sein Verhalten bei Herzhypertrophie. II. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 68 1900.

anderen Variablen nur ein Teilfaktor dieses Widerstandes ist. Es ist dies von Bedeutung in Hinblick auf Versuche, aus verhältnismäßig geringen Viskositätserhöhungen des Blutes eine Erklärung zu entnehmen für die vielumstrittene Herzhypertrophie bei Nierenkranken: Viskositätszunahme kann eine Herzhypertrophie nicht erklären, denn sie kommt in höchsten Graden auch ohne Herzhypertrophie vor. Es müssen also andere Faktoren sein, die bei Nephritis die Mehrarbeit und die daraus sich ergebende Hypertrophie des Herzens verursachen.

Zusammenfassend möchte ich folgende Resultate meiner Beobachtungen nochmals hervorheben:

Die Blutkörperchenvermehrung war in meinem Fall wahrscheinlich analog den Polycythämien bei allgemeinen Kreislaufstörungen durch eine chronische Stauung im Pfortadergebiet verursacht, ebenso der sekundäre Milztumor. Das Krankheitsbild „Polycythämie mit Milztumor“ kommt vielleicht öfter auf diese Weise zustande.

Die Sauerstoffkapazität des Hämoglobins war auffallend niedrig.

Die Viskosität des Blutes war außerordentlich erhöht; eine ausreichende Zirkulation konnte trotzdem ohne Herzhypertrophie aufrecht erhalten werden.

XVII.

Aus der medizinischen Klinik zu Tübingen
(Professor Romberg).

Über den Nährwert des Glycerins.

Von

Dr. Bernhard Knapp,

früherem Assistenten der Klinik.

Schon in der älteren Literatur liegen eine Reihe von Arbeiten¹⁾ vor, die den Übergang von Glycerin in Zucker innerhalb des tierischen Organismus beweisen sollen. Ihre Beweiskraft war allerdings durch Pflüger's Arbeit²⁾ in hohem Maße zweifelhaft geworden.

Unter den Autoren, die sich in jüngster Zeit mit dieser Frage beschäftigt haben, ist vor allem Max Cremer zu nennen.

Max Cremer³⁾ wies bei Hunden mit Phloridzindiabetes nach, daß Glycerin „eine entschiedene und konstante Vermehrung der Zuckerausscheidung“ bewirkt.

Diese Untersuchungen wurden von Hugo Lüthje⁴⁾ an pankreaslosen Hunden wiederholt. Dieser kommt zu dem Schlusse, daß man auf Grund seiner Versuche „an einer Zuckerbildung aus Glycerin nicht mehr zweifeln darf“.

Der Anschauung, daß innerhalb des diabetischen Organismus das Glycerin in Zucker übergeht, haben sich heute wohl die größere Mehrzahl der Autoren angeschlossen.

Wenn es auch a priori sehr wahrscheinlich ist, daß im Stoffwechsel des gesunden Tieres das Glycerin ebenfalls in Zucker umgewandelt wird und als solcher zum Verbrauch kommt, so erschien doch der Versuch dieser Frage indirekt näher zu kommen sehr anziehend. Wir müssen vom Glycerin, falls es im Tierkörper in Glukose übergeht, dieselbe Sparwirkung auf den Eiweißumsatz erwarten, wie von dieser selbst.

1) Siehe E. Pflüger, Das Glykogen usw. 2. Aufl. S. 237 ff. 1905.

2) Pflüger's Archiv Bd. 103 S. 27 1904.

3) Max Cremer, Physiologie des Glykogens, in „Ergebnisse der Physiologie“ von Asher u. Spiro, I. Jahrg. S. 888 ff.

4) Hugo Lüthje, Die Zuckerbildung aus Glycerin, im „D. Archiv f. klin. Med.“, Bd. 53 1904.

Es liegen über den Nährwert des Glycerins eine Reihe von Arbeiten vor, die zu nicht einheitlichen Resultaten führten.

Die beiden ältesten Arbeiten stammen von Rabuteau (1870) und Catillon (1879); sie sind aber schon von Immanuel Munk¹⁾ als unbrauchbar nachgewiesen worden, weil die Verfasser einmal den von den Versuchstieren ausgeschiedenen Kot unberücksichtigt ließen, dann während des Versuches keine gleichbleibende Nahrungszufuhr einhielten, endlich allein aus dem Steigen des Gewichts der Tiere auf einen Nährwert des Glycerins schlossen.

Munk selbst kommt in seiner Arbeit zu dem Resultat, daß „durch Einverleibung von Glycerin der Eiweißzerfall in keiner Weise modifiziert wird“. „Eine Ersparnis im Umsatz des N-haltigen Materials ist wenigstens für medizinale Dosen von Glycerin, die keine erhebliche Störung des Allgemeinbefindens bedingen, durchaus in Abrede zu stellen.“ Entsprechend seiner Definition der Nährstoffe — daß durch sie der Eiweißumsatz oder allgemeiner gesagt der Umsatz N-haltigen Körpermaterials verringert werden müsse, — kommt dem Glycerin die Eigenschaft eines Nährstoffes nicht zu, „es hat das Glycerin nicht den geringsten Nährwert“.

Scheremetjewsky²⁾ fand nach Einführung von Glycerin „eine Zunahme der CO₂-Ausscheidung (und O-Aufnahme) durch die Lungen“, ein Resultat, das Munk³⁾ zu dem Schlusse führte, daß Glycerin bei seiner Zersetzung im Organismus höchstens als Heizmaterial dienen könne.

Aus demselben Jahr (1879) stammen 2 Arbeiten aus dem physiologischen Institut zu München, die eine „über den Einfluß des Glycerins auf den Eiweißumsatz“ von L. Lewin,⁴⁾ die andere von Nikolaus Tschirwinsky⁵⁾: „Über den Einfluß des Glycerins auf die Zersetzung des Eiweiß im Tierkörper.“

Während Munk nur Glycerindosen von 25—30 g pro die gab, verabreichte Lewin bis zu 200 g. Er fand, daß „das Glycerin keinen Einfluß auf die Größe der Eiweißzersetzung hat, wie das Fett und die Kohlehydrate unter gewöhnlichen Umständen, oder daß diese Wirkung durch eine andere, welche große Quantitäten von Wasser in den Harn überführt, überkompensiert wird.“ Er läßt die Frage offen, ob „das Glycerin vielleicht den Fettverlust vom Körper — wie das Fett oder die Kohlehydrate — aufzuheben vermag und somit ein Nahrungsstoff ist.“

Tschirwinsky's Hund bekam nur Fleisch (— Lewin's auch Fett —), um ausschließen zu können, daß „durch die große Menge von Fett schon das Maximum der Eiweißersparnis erreicht worden ist, so daß das Glycerin keine solche mehr hervorbringen konnte“. Er beobachtete eine stark harntreibende Wirkung des Glycerins, dagegen „keine wesentliche Änderung der ausgeschiedenen Harnstoffmengen“. Daraus

1) F. Munk, Die physiolog. Bedeutung und das Verhalten des Glycerins im Organismus. Virchow's Archiv 76. Bd. 1. Heft IV 1879.

2) Siehe Munk in obiger Arbeit.

3) Ebenda.

4) Zeitschrift für Biologie XV. Bd. S. 243 ff. (1879).

5) Ebenda S. 252 ff.

schließt er, daß das Glycerin „in zweierlei Weisen, die sich entgegenwirken, in die Harnstoffbildung verändernd eingreift“, einerseits wohl offenbar „in größeren Dosen an und für sich eine Verminderung derselben hervorruft, wie das Fett oder die Kohlehydrate; durch die Entziehung von Wasser und die Erzeugung einer reichlichen Harnmenge bedingt es aber eine Steigerung des Eiweißumsatzes. Diese beiden Wirkungen können sich nun bald aufheben, dann bleibt die Harnstoffausscheidung unverändert, oder es kann die eine oder andere überwiegen.“

Ludwig Arnschink¹⁾ endlich führte nochmals die Beobachtung des Respirationsstoffwechsels aus, weil nur so der etwaige Nährwert des Glycerins festgestellt werden könne, d. h. sein Einfluß auf die Fettzersetzung im Körper. Er kommt zu dem Schluß, daß es vollkommen feststeht, daß das Glycerin für das Fett einzutreten vermag, demnach einen Nährwert hat.

Wir sehen also, daß für das Glycerin gerade bezüglich des Postulates — Sparwirkung auf Eiweiß — nicht zu erwartende und nicht übereinstimmende Resultate gefunden sind.

Auf Grund bestimmter Untersuchungen Professor Lütthje's aus dem Tübinger Laboratorium lag die Vermutung sehr nahe, daß die scheinbare Steigerung des Eiweißumsatzes bei Verabreichung von Glycerin nur durch Ausschwemmung harnfähigen N-haltigen Materials vorgetäuscht sei, daß die Sparwirkung nicht erkannt wurde, da die Versuchsperioden meist zu kurz gewählt waren.

Aus diesem Grunde habe ich auf Veranlassung von Herrn Professor Lütthje neue Versuchsreihen unternommen, bei denen die zu vergleichenden Perioden wesentlich länger gestaltet wurden.

Die Versuche wurden gemeinsam in Tübingen begonnen, mußten dann aber getrennt fortgesetzt und vollendet werden, weil Herr Professor Lütthje Tübingen verließ.

Versuch I und II habe ich, Versuch III Professor Lütthje im Laboratorium der medizinischen Klinik in Erlangen angestellt.

Ich lasse zunächst Versuchsordnung und Versuchsergebnisse folgen:

Meine beiden Hunde wurden regelmäßig morgens zu bestimmter Stunde katheterisiert, der Kot durch Karmin abgegrenzt.

Das Fleisch wurde in der üblichen Weise in großen Mengen hergerichtet (von Sehnen und Fett sorgfältig gereinigt) und gleich in die einzelnen Tagesportionen abgeteilt, diese im Eisschrank aufbewahrt.

Der verwandte Traubenzucker war „chemisch reiner“, ebenso das Glycerin.

1) Zeitschrift für Biologie 23. Bd. S. 413 (1887).

Versuch I.

Dieser Versuch wurde angestellt mit einem zu Beginn 24 kg schweren Dalmatinerhund von gutem Ernährungszustand. Er nahm das Glycerin mit reichlich Wasser vermischt anscheinend sehr gern, ertrug auch den Versuch sehr gut. Einige Male nur trat leichte Diarrhoe ein, später ließ sich dies durch kleine Tannalbingaben verhindern.

Der Urin war bei mehrfachen Proben stets frei von Eiweiß und Zucker, auch im Sediment nie etwas Besonderes.

Tabelle I.

Tag	Datum	Nahrung	N-Aufnahme	Urin	N im Harn Kot		N-Ausgabe	Tagesbilanz	Bemerkungen
1.	24./25. III.	500 g Fleisch	14,25	540/1000	11,26	0,31	11,57	+ 2,68	Hundegewicht: 24,0 kg. <u>I. Periode.</u>
2.	25./26.	"	14,25	1350/2000	14,00	0,31	14,31	- 0,06	
3.	26./27.	"	14,25	900/1500	11,18	0,31	11,49	+ 2,76	
4.	27./28.	"	14,25	1230/2000	10,30	0,31	10,61	+ 3,64	
5.	28./29.	"	14,25	1800/2500	11,48	0,31	11,79	+ 2,46	
6.	29./30.	"	14,25	1360/2000	11,32	0,31	11,63	+ 2,62	
7.	30./31.	"	14,25	1840/2500	11,90	0,31	12,21	- 2,04	
8.	31./I. IV.	"	14,25	1030/1500	10,50	0,32	10,82	+ 3,43	
Sa.	8 Tage		114,00		91,94	2,49	94,43	+ 2,45	(+ 19,57 Gesamtbilanz).
1.	1./2. IV.	500 g Fleisch + 80 g Glukose	14,25	1540/2000	10,64	0,23	10,87	+ 3,38	<u>2. Fleisch.</u> <u>II. Periode.</u>
2.	2./3.	do. + 100 g	14,05	1200/2000	10,20	0,23	10,43	+ 3,62	
3.	3./4.	do. + 120 g	14,05	1240/2000	10,86	0,23	11,09	+ 2,96	
4.	4./5.	do.	14,05	1100/2000	9,96	0,23	10,19	+ 3,86	
5.	5./6.	do. + 150 g	14,05	940/2000	9,86	0,23	10,09	+ 3,96	
6.	6./7.	do.	14,05	1200/2000	10,30	0,23	10,53	+ 3,52	
7.	7./8.	do.	14,05	1100/2000	10,42	0,25	10,67	+ 3,38	
Sa.	7 Tage		98,55		72,24	1,63	73,87	+ 3,53	(+ 24,68).
1.	8./9. IV.	500 g Fleisch	14,05	920/2000	10,86	0,38	11,24	+ 2,81	<u>III. Periode.</u>
2.	9./10.	"	14,05	850/2000	11,54	0,38	11,92	+ 2,13	
3.	10./11.	"	14,05	1050/2000	12,66	0,38	13,04	+ 1,01	
4.	11./12.	"	14,05	1100/2000	13,22	0,38	13,60	+ 0,45	
Sa.	4 Tage		56,20		48,28	1,52	49,80	+ 1,60	(+ 6,40).
1.	12./13. IV.	500 g Fleisch + 130 Glycerin	14,05	3100/4000	10,96	0,68	11,64	+ 2,41	(Beliebig Wasser!)
2.	13./14.	"	16,30	4660/6000	14,76	0,68	15,44	+ 0,86	<u>3. Fleisch.</u> <u>IV. Periode.</u>
3.	14./15.	"	16,30	4340/5000	11,20	0,68	11,88	+ 4,42	
4.	15./16.	"	16,30	3720/4000	10,08	0,68	10,76	+ 5,54	
5.	16./17.	"	16,30	4000/5000	11,75	0,68	12,43	+ 3,87	
6.	17./18.	"	16,30	4800/5000	11,50	0,68	12,18	+ 4,12	
7.	18./19.	"	16,30	4350/5000	11,50	0,65	12,15	+ 4,15	
Sa.	7 Tage		111,85		81,75	4,73	86,48	+ 3,62	

(Fortsetzung von Tabelle I.)

Tag	Datum	Nahrung	N- Auf- nahme	Urin	N im Harn Kot		N- Aus- gabe	Tages- bilanz	Bemerkungen
1.	19./20. IV.	500 g Fleisch	16,30	2550/3000	11,94	0,35	12,29	+ 4,01	<u>V. Periode.</u> 4. Fleisch.
2.	20./21.	"	16,30	1870/2500	11,90	0,35	12,25	+ 4,05	
3.	21./22.	"	16,30	2680/3000	12,27	0,35	12,62	+ 3,68	
4.	22./23.	"	14,85	2650/3000	10,74	0,35	11,09	+ 3,76	
5.	23./24.	"	14,85	2650/3000	14,46	0,35	14,81	+ 0,04	
6.	24./25.	"	14,85	2170/3000	12,93	0,35	13,28	+ 1,57	
7.	25./26.	"	14,85	1750/3000	14,10	0,35	14,45	+ 0,40	
8.	26./27.	"	14,85	2400/3000	12,93	0,34	13,27	+ 1,58	
Sa.	8 Tage		123,15		101,27	2,79	104,06	+ 2,39	(- 19,09)
1.	27./28. IV.	500 g Fleisch	14,85	2950/3000	11,58	0,23	11,81	+ 3,04	<u>VI. Periode.</u>
2.	28./29.	"	14,85	3950/4500	16,66	0,23	16,89	+ 2,04	
3.	29./30.	"	14,85	2900/3100	12,68	0,23	12,91	+ 1,94	
4.	30./1. V.	"	14,85	2720/4000	18,16	0,23	18,39	+ 3,54	
5.	1./2.	"	14,85	3180/4000	15,44	0,23	15,67	+ 0,82	
6.	2./3.	"	14,85	3050/4000	16,36	0,23	16,59	+ 1,74	
7.	3./4.	"	14,85	3400/4000	16,36	0,22	16,58	+ 1,73	
Sa.	7 Tage		103,95		107,24	1,60	108,84	- 0,70	(- 4,89)
1.	4./5. IV.	500 g Fleisch + 100 Gly- zerin	14,85	4050/4500	13,86	0,45	14,31	+ 0,54	Hundegewicht: 18,10
2.	5./6.	do. + 130 Gl.	14,85	4500/5000	13,45	0,45	13,90	+ 0,95	<u>VII. Periode.</u>
3.	6./7.	do. + 150 Gl.	14,85	3900/4000	10,33	0,45	10,78	+ 4,07	
4.	7./8.	"	14,85	2650/3000	9,24	0,45	9,69	+ 5,16	
5.	8./9.	"	14,85	4550/5000	12,60	0,45	13,05	+ 1,80	
6.	9./10.	"	14,85	4550/5000	13,15	0,42	13,57	+ 1,28	
Sa.	6 Tage		89,10		72,63	2,67	75,30	+ 2,30	(- 13,80)
1.	10./11. IV.	500 g Fleisch	14,85	2770/3000	11,25	0,36	11,61	+ 3,24	<u>VIII. Periode.</u> Hundegewicht: 17,40
2.	11./12.	"	14,85	3350/4000	13,88	0,36	14,24	+ 0,61	
3.	12./13.	"	14,85	3100/3500	13,93	0,36	14,29	+ 0,56	
4.	13./14.	"	14,85	3100/3500	13,93	0,36	14,29	+ 0,56	
5.	14./15.	"	14,85	3030/3500	11,86	0,36	12,22	+ 2,63	
6.	15./16.	"	14,85	3520/4000	14,80	0,36	15,16	+ 0,31	
7.	16./17.	"	14,85	3520/4000	15,24	0,33	15,57	+ 0,72	
Sa.	7 Tage		103,95		94,89	2,49	97,38	+ 0,94	(+ 6,57)
Ges.-Sa. 54 Tage.									

NB! Periode VI—VIII wurden bei einer Außentemperatur von 30° C angestellt.

Fleischanalysen.

I. Fleisch vom 24. 25. März bis 1./2. April:

frisch: 100 g, getrocknet (Wasserbad) 22,7 g.

N-Bestimmung: a) 0,555 g Fleisch = 0,0700 g N = 12,61 %
b) 0,910 g " = 0,1137 g N = 12,49 %

also in 100 g frischem Fleisch 2,85 g N;
in 500 g " " 14,25 g N.

II. Fleisch vom 2./3.--12./13. April:

frisch: 100 g, Trockensubstanz: 26,00 g.

N-Bestimmung: a) 0,378 g Fleisch = 0,0409 g N = 10,81 % } 10,81 %
b) 0,660 g " = 0,0714 g N = 10,81 % }

also in 100 g frischem Fleisch 2,81 g N;
in 500 g " " 14,05 g N.

III. Fleisch vom 13./14.--21./22. April:

frisch: 100 g, getrocknet: 27,5 g.

N-Bestimmung: a) 0,888 g Fleisch = 0,1078 g N = 12,14 % } 11,87 %
b) 0,860 g " = 0,0998 g N = 11,60 % }

also in 100 g frischem Fleisch 3,26 g N;
in 500 g " " 16,30 g N.

IV. Übriges Fleisch: 1)

Durchschnitt der drei bisherigen:

in 500 g frischem Fleisch: $(14,25 + 14,05 + 16,30 = 44,60 : 3 =)$
14,85 g N.

Kotanalysen.

I. Periode vom 24./25. März bis 31./1. April. Kot verloren gegangen.

Dafür die Durchschnittszahl sämtlicher anderen Perioden eingesetzt:
also $(14,94 : 6 =)$ 2,49 g N.

II. Periode vom 1./2.--7./8. April: Kot trocken: 18 g.

N-Bestimmung: 0,716 g Kot = 0,0660 g N = 9,07 %
also in 18 g Kot: 1,63 g N.

III. Periode vom 8./9.--11./12. April: Kot trocken: 19,5 g.

N-Bestimmung: a) 0,660 g Kot = 0,0504 g N = 7,64 % } 7,80 %
b) 0,616 g " = 0,0490 g N = 7,95 % }

also in 19,5 g Kot: 1,52 g N.

IV. Periode vom 12./13.--18./19. April: Kot trocken: 73 g.

N-Bestimmung: a) 0,985 g Kot = 0,0633 g N = 6,42 % } 6,48 %
b) 0,699 g " = 0,0456 g N = 6,53 % }

also in 73 g Kot: 4,73 g N.

V. Periode vom 19./20.--26./27. April: Kot trocken: 42 g.

N-Bestimmung: a) 0,700 g Kot = 0,0476 g N = 6,80 % } 6,64 %
b) 0,445 g " = 0,0288 g N = 6,48 % }

also in 42 g Kot: 2,79 g N.

VI. Periode: vom 27./28. April bis 3./4. Mai. Kot trocken 23 g.

N-Bestimmung: a) 0,410 g Kot = 0,0280 g N = 6,83 % } 6,94 %
b) 0,497 g " = 0,0350 g N = 7,04 % }

also in 23 g Kot: 1,60 g N.

1) In den ferneren Perioden ging das zur Analyse bestimmte Fleisch leider durch ein Versehen verloren. Es wurde daher der Durchschnitt der bis dahin gefundenen N-Werte eingesetzt.

VII. Periode: vom 4./5.—9./10. Mai. Kot trocken: 40 g.
 N-Bestimmung: a) 0,620 g Kot = 0,0406 g N = 6,55 %
 b) 0,748 g „ = 0,0600 g N = 8,10 %
 also in 40 g Kot: 2,67 g N.

VIII. Periode: vom 10./11.—16./17. Mai. Kot verloren. Dafür
 Durchschnitt aller übrigen Perioden = 2,49 g N.

Versuch II.

Hier handelte es sich um eine anfänglich 12,8 kg schwere Dalmatinerhündin von mittlerem Ernährungszustand. Diese hatte nie Durchfall, ertrug auch sonst den Versuch sehr gut, bis sie am 16. Dez. 1905, an dem eine Vergleichsprobe mit Traubenzucker angefangen worden war, nach Verlauf von wenigen Stunden unter Krämpfen ad exitum kam.

Die von mir ausgeführte Sektion ergab absolut keinen Grund für den Exitus, der Urin war stets (auch am 15. Dezember noch) frei von Eiweiß und Zucker gewesen.

Tabelle II.

Tag	Datum	Nahrung	N- Auf- nahme	Urin	N im Harn Kot	N- Aus- gabe	Tages- bilanz	Hunde- gewicht kg	Bemerkungen
1.	13./14. XI.	500 g Fleisch	15,95	750+200 Spül- wasser	10,32 0,22	10,54	+ 5,41	11,48	(Urin: klar, sauer. E. —, Z. —; Se- diment: Ø).
2.	14./15.	„	15,95	840	11,13 0,22	11,35	+ 4,60	11,42	
3.	15./16.	„	15,95	930	11,39 0,22	11,61	+ 4,34	11,40	
4.	16./17.	„	15,95	910	11,88 0,22	12,10	+ 3,85	11,40	I. Periode.
5.	17./18.	„	15,95	830	10,44 0,22	10,66	+ 5,29	11,38	
6.	18./19.	„	15,95	980	11,82 0,22	12,04	+ 3,91	11,32	
7.	19./20.	„	15,95	1020	12,64 0,22	12,86	+ 3,09	11,00	
8.	20./21.	„	15,95	840	12,41 0,23	12,64	+ 3,31	10,80	
Sa.	8 Tage		127,60		92,03 1,77	93,80	+ 4,28		(+ 33,80 Ges.-N- Ersparnis).
1.	21./22. XI.	500 Fleisch + 100 Glycerin + beliebig Wasser	16,90	2200+200 Spül- wasser	11,69 0,19	11,88	+ 5,02		II. Fleisch.
2.	22./23.	„	16,90	1980	11,47 0,19	11,66	+ 5,24	10,80	
3.	23./24.	„	16,90	1900	11,17 0,19	11,36	+ 5,54	10,70	
4.	24./25.	„	16,90	2000	10,47 0,19	10,66	+ 6,24	10,60	
5.	25./26.	„	16,90	2200	11,16 0,19	11,35	+ 5,55	10,60	
6.	26./27.	„	16,90	2050	10,85 0,19	11,04	+ 5,86	10,50	
7.	27./28.	„	16,90	2060	11,39 0,19	11,58	+ 5,32	10,50	II. Periode.
8.	28./29.	„	16,90	1950	9,27 0,19	9,46	+ 7,44	10,40	
9.	29./30.	„	16,90	2040	10,53 0,19	10,72	+ 6,18	10,38	
10.	30./1. XII.	„	16,90	2000	9,86 0,19	10,05	+ 6,85	10,40	
11.	1./2.	„	13,95	2000	10,71 0,19	10,90	+ 3,05	10,38	III. Fleisch.
12.	2./3.	„	13,95	1960	11,49 0,19	11,68	+ 2,27	10,36	
13.	3./4.	„	13,95	1950	10,36 0,19	10,55	+ 3,40	10,35	
14.	4./5.	„	13,95	1970	11,07 0,19	11,26	+ 2,69	10,38	
15.	5./6.	„	13,95	1920	10,68 0,19	10,87	+ 3,08	10,36	
16.	6./7.	„	13,95	1980	10,38 0,17	10,55	+ 3,40	10,35	
Sa.	16 Tage		252,70		172,55 3,02	175,57	+ 4,82		(+ 77,13 Ges.-N- Gewinn).

(Fortsetzung von Tabelle II.)

Tag	Datum	Nahrung	N- Auf- nahme	Urin	N im		N- Aus- gabe	Tages- bilanz	Hunde- gewicht kg	Bemerkungen
					Harn	Kot				
1.	7./8. XII.	500 g Fleisch		+ 200 Spül- wasser						s. Anmerkung 1)
2.	8./9.	"	13,95	940	"	11,49 0,30	11,79	+ 2,16	10,35	IV. Fleisch. III. Periode.
3.	9./10.	"	16,35	950	"	12,11 0,30	12,41	+ 3,94	10,36	
4.	10./11.	"	16,35	1100	"	12,74 0,30	13,04	+ 3,31	10,36	
5.	11./12.	"	16,35	1100	"	11,98 0,30	12,23	+ 4,12	10,34	
6.	12./13.	"	16,35	990	"	12,13 0,30	12,43	+ 3,92	10,30	
7.	13./14.	"	16,35	1000	"	11,69 0,30	11,99	+ 4,36	10,30	
8.	14./15.	"	16,35	1000	"	12,36 0,30	12,66	+ 3,69	10,28	
9.	15./16.	"	16,35	910	"	10,88 0,27	11,07	+ 5,28	10,30	
Sa.	8 Tage		128,40			95,33 2,37	97,62	+ 3,85		

(Ges.-Sa. 33 Tage.)

Fleischanalysen:

I. Fleisch: vom 11./12. — 19./20. November.

Frisch: 100 g. Trocken: 25,0 g.

N-Bestimmung: a) 0,506 g Fleisch = 0,0644 g N = 12,73 % } 12,75 %
 b) 0,524 g " = 0,0669 g N = 12,77 % }
 also in 100 g frischem Fleisch: 3,19 g N
 in 500 g " " 15,95 g N

II. Fleisch: vom 20./21. November bis 30./1. Dezember.

Frisch 100 g. Trocken: 28,5 g.

N-Bestimmung: a) 0,903 g Fleisch = 0,1084 g N = 12,00 % } 11,86 %
 b) 0,521 g " = 0,0610 g N = 11,72 % }
 also in 100 g frischem Fleisch: 3,38 g N
 in 500 g " " 16,90 g N

III. Fleisch: vom 1./2. — 10./11. Dezember.

Frisch: 100 g. Trocken: 22 g.

N-Bestimmung: a) 0,776 g Fleisch = 0,0994 g N = 12,81 % } 12,69 %
 b) 0,640 g " = 0,0804 g N = 12,56 % }
 also in 100 g frischem Fleisch: 2,79 g N
 in 500 g " " 13,95 g N

IV. Fleisch: 11./12. Dezember. — Versuchsschluß.

100 g frisches Fleisch. Trocken: 27,5 g.

N-Bestimmung: a) 0,721 g Fleisch = 0,0857 g N = 11,90 % } 11,89 %
 b) 0,719 g " = 0,0854 g N = 11,88 % }
 also in 100 g frischem Fleisch: 3,27 g N
 in 500 g " " 16,35 g N

1) Da der Hund an diesem Tage nicht alles fraß, wird der Tag nicht in Rechnung gezogen.

Kot-N-Bestimmungen:

I. Periode: Kot trocken: 70 g.

N-Bestimmung: a) 0,644 g Kot = 0,0322 g N = 5,00 %⁰⁾ 5,04 %⁰⁾
b) 0,591 g „ = 0,0300 g N = 5,07 %⁰⁾also in 70 g Kot: 3,53 g N.¹⁾ Davon die Hälfte: 1,77 g N.

II. Periode: Kot trocken: 57,5 g.

N-Bestimmung: 0,544 g Kot = 0,0286 g N = 5,25 %⁰⁾

also in 57,5 g Kot: 3,02 g N.

III. Periode: Kot trocken: 48,0 g.

N-Bestimmung: a) 1,290 g Kot = 0,0630 g N = 4,88 %⁰⁾ 4,93 %⁰⁾
b) 0,663 g „ = 0,0330 g N = 4,98 %⁰⁾

also in 48 g Kot: 2,37 g N.

Versuch III (Professor Lühje).

Männlicher Schnauzer, Gewicht 14,7 kg, war schon 4 Wochen vorher in einem Stoffwechselversuch mit gleichen Mengen Fleisch, wie in dem Glycerinversuch. Der Hund war so abgerichtet, daß er den Urin morgens gegen 9 Uhr spontan ließ; aus diesem Grunde wurde er nur immer je am Schluß einer Periode katheterisiert.

Der Hund bekam in Periode I—V soviel Fleisch zugeführt, daß annähernd N-Gleichgewicht bestand. Hieran wurden noch einige Versuchsperioden geknüpft, in denen die N-Zufuhr so niedrig bemessen war, daß der Hund von seinem eigenen Körpereweiß zersetzen mußte. Es war zu erwarten, daß die Menge des vom Körper zersetzten Eiweißes in der Glycerinperiode geringer war, vorausgesetzt, daß dem Glycerin eine ähnliche Sparwirkung zukommt, wie den Kohlehydraten.

Tabelle III.

Tag	Datum	Nahrung	N- Auf- nahme	Urin	N im Harn Kot		N- Aus- gabe	Tages- bilanz	Bemerkungen
1.	9./10. XI.	250 g Fleisch	7,83	220	7,56	0,39	7,95	- 0,12	
2.	10./11.	„	7,83	240	7,78	0,39	8,17	- 0,34	
3.	11./12.	„	7,83	250	7,28	0,39	7,67	+ 0,16	
4.	12./13.	„	7,83	230	7,39	0,39	7,78	+ 0,05	Periode I.
5.	13./14.	„	7,83	220	7,56	0,39	7,95	- 0,12	
6.	14./15.	„	7,83	250	7,17	0,39	7,56	+ 0,27	
7.	15./16.	„	7,83	250	7,28	0,39	7,67	+ 0,16	
8.	16./17.	„	7,83	300	7,62	0,39	8,01	- 0,18	
Sa.	8 Tage		62,64		59,64	3,12	62,76	- 0,02	(- 0,12 Gesamtbilanz)

1) Den in der Tabelle angegebenen 8 Versuchstagen der I. Periode gingen noch weitere 8 Tage voraus, deren Resultat aus Raumschonung nicht mitgeteilt wird. Der I. Kot verteilt sich auf die ganze 16 tägige Periode, für unsere 8 Tage wird daher die Hälfte in Rechnung gezogen.

(Fortsetzung von Tabelle III.)

Tag	Datum	Nahrung	N-Aufnahme	Urin	N im Harn Kot		N-ausgabe	Tagesbilanz	Bemerkungen
1.	17./18. XI.	250 Fleisch + 100 Glycerin	7,83	2500	6,90	0,36	7,26	+ 0,57	Reduktion 0,1 R.-Drehung
2.	18./19.	250 Fleisch + 75 Glyz.	7,83	1120	6,72	0,36	7,08	+ 0,75	" 0,25 "
3.	19./20.	" "	7,83	1620	7,62	0,36	7,98	- 0,15	" 0,25 "
4.	20./21.	" "	7,83	1550	9,08	0,36	9,44	- 1,61	" 0,2 "
5.	21./22.	" "	7,83	1450	8,40	0,36	8,76	- 0,93	" 0,2 "
6.	22./23.	" "	7,83	1750	8,25	0,36	8,61	- 0,78	Trommer u. Nylander positiv, keine erkennbare R.-Drehung.
7.	23./24.	" 100 Glyz.	7,83	1800	10,13	0,36	10,49	- 2,66	NB! 100 g Glycerin.
8.	24./25.	" "	7,83	2100	7,28	0,36	7,64	+ 0,19	
9.	25./26.	" "	7,83	2300	6,94	0,36	7,30	+ 0,53	Keine Rechtsdrehung.
10.	26./27. XI.	" "	7,83	2350	6,94	0,36	7,30	+ 0,53	Hundegewicht: 12,8 kg, keine Reduktion.
11.	27./28.	" 75 Glyz.	7,83	1700	6,30	0,36	6,66	+ 1,17	
12.	28./29.	" "	7,83	1830	6,91	0,36	7,27	+ 0,56	
13.	29./30.	" "	7,83	1380	6,82	0,36	7,18	- 0,65	<u>II. Periode.</u>
14.	30./1. XII.	" "	7,83	1160	6,94	0,36	7,30	+ 0,53	
15.	1./2.	" "	7,75	1300	6,28	0,36	6,64	+ 1,11	II. Fleisch.
16.	2./3.	" "	7,75	1260	6,39	0,36	6,75	+ 1,00	
17.	3./4.	" "	7,75	1250	6,84	0,36	7,20	+ 0,55	
Sa.	8 Tage ¹⁾		62,40		53,42	2,88	56,30	+ 0,76	(+ 6,10 Ges.-N-Bilanz).
1.	4./5. XII.	250 Fleisch	7,75	330	7,34	0,39	7,73	+ 0,02	
2.	5./6.	"	7,75	180	7,62	0,39	8,01	- 0,26	
3.	6./7.	"	7,75	160	7,78	0,39	8,17	- 0,42	
4.	7./8.	"	7,75	170	7,39	0,39	7,78	- 0,03	<u>III. Periode.</u>
5.	8./9.	"	7,75	250	8,40	0,39	8,79	- 1,04	
6.	9./10.	"	7,75	240	7,56	0,39	7,95	- 0,20	
7.	10./11.	"	7,75	300	7,56	0,39	7,95	- 0,20	
Sa.	7 Tage		54,25		53,65	2,73	56,38	- 0,30	(- 2,13 Ges.-N-Bilanz).
1.	11./12. XII.	250 Fleisch + 75 Glycerin	7,75	1350	6,60	0,37	6,97	+ 0,78	Trommer positiv.
2.	12./13.	"	7,75	1170	6,94	0,37	7,31	+ 0,44	" " negativ.
3.	13./14.	"	7,75	1050	6,50	0,37	6,87	+ 0,88	<u>IV. Periode.</u>
4.	14./15.	"	7,75	1350	6,94	0,37	7,31	+ 0,44	III. Fleisch.
5.	15./16.	"	8,25	1500	7,06	0,37	7,43	+ 0,82	
6.	16./17.	"	8,25	1350	7,84	0,37	8,21	+ 0,04	
7.	17./18.	"	8,25	1400	7,72	0,37	8,09	+ 0,16	
8.	18./19.	"	8,25	1750	7,96	0,37	8,33	- 0,08	
Sa.	8 Tage		64,00		57,56	2,96	60,52	+ 0,44	(+ 3,48 Ges.-N-Ersparnis).

1) In Periode II wurden nun die 8 letzten Tage für die N-Bilanz der Periode berechnet, weil erst von da ab konstante Werte erhalten wurden (siehe Seite 354).

(Fortsetzung von Tabelle III.)

Tag	Datum	Nahrung	N- Auf- nahme	Urin	N im		N- Aus- gabe	Tages- bilanz	Bemerkungen
					Harn	Kot			
1.	19./20. XII.	250 g Fleisch	8,25	250	8,01	0,36	8,37	- 0,12	<u>Periode V.</u>
2.	20./21.	"	8,25	500	8,20	0,36	8,56	- 0,31	
3.	21./22.	"	8,25	430	8,57	0,36	8,93	- 0,68	
4.	22./23.	"	8,25	550	8,37	0,36	8,73	- 0,48	
5.	23./24.	"	8,25	540	8,40	0,36	8,76	- 0,51	
6.	24./25.	"	8,25	420	8,33	0,36	8,69	- 0,44	
7.	25./26.	"	8,25	360	8,01	0,36	8,37	- 0,12	
8.	26./27.	"	8,25	460	8,53	0,36	8,89	- 0,64	
Sa.	8 Tage		66,00		66,42	2,88	69,30	- 0,41	(- 3,30 Ges.-N-Bilanz.)
II. Teil.									
1.	27./28. XII.	nur 107,1 Fleisch	3,53	450	4,58	0,27	4,85	- 1,32	<u>Periode VI.</u>
2.	28./29.	"	3,53	520	4,10	0,27	4,37	- 0,84	
3.	29./30.	"	3,53	550	4,34	0,27	4,61	- 1,08	
4.	30./31.	"	3,53	450	4,76	0,27	5,03	- 1,50	
5.	31. XII. 1905 bis 1. I. 1906	"	3,53	520	4,70	0,27	4,97	- 1,44	
6.	1./2. I.	"	3,53	600	5,02	0,27	5,29	- 1,76	
Sa.	6 Tage		21,18		27,50	1,62	29,12	- 1,32	(- 7,94 Ges.-N-Bilanz.)
1.	2./3. I.	107,1 Fleisch + 75 Gly- zerin	3,53	2500	4,53	0,22	4,75	- 1,22	<u>Periode VII.</u>
2.	3./4.	"	3,53	2000	4,30	0,22	4,52	- 0,99	
3.	4./5.	"	3,53	1650	3,92	0,22	4,14	- 0,61	
4.	5./6.	"	3,53	1240	3,92	0,22	4,14	- 0,61	
5.	6./7.	"	3,53	1250	4,14	0,22	4,36	- 0,83	
6.	7./8.	"	3,53	1300	4,04	0,22	4,26	- 0,73	
Sa.	6 Tage		21,18		24,85	1,32	26,17	- 0,83	(- 4,99 Ges.-N-Bilanz.)
1.	8./9. I.	107,1 Fleisch	3,53	490	4,37				<u>Periode VIII.</u>
2.	9./10.	"	3,53	530	4,65				
3.	10./11.	"	3,53	490	4,83				
4.	11./12.	"	3,53	620	5,10				
5.	12./13.	"	3,53	590	5,04				
Sa.	5 Tage		17,65		23,99			- 1,27	(- 6,34 Ges.-N-Bilanz.)
1.	13./14. I.	107,1 Fleisch + 75 Glyz.	3,53	1220	5,04				<u>Periode IX.</u>
2.	14./15.	"	3,53	1230	4,36				
3.	15./16.	"	3,53	1340	4,48				
4.	16./17.	"	3,53	1330	4,20				
Sa.	4 Tage		14,12		18,08			- 0,90	(- 3,96 Ges.-N-Bilanz.)
Ges.-Sa. 60 Tage									

Fleischanalysen:

I. Fleisch: vom 9./10. November bis 30./1. Dezember 1905.

Frisch: 112,00 g. Trocken: 28,00 g.

N-Bestimmung: a) 1,683 g Fleisch = 0,2108 g N = 12,55 % } 12,535 %
 b) 0,512 g „ = 0,0641 g N = 12,52 % }
 also im frischen Fleisch: 3,13 % N.

II. Fleisch: vom 1./2.—14./15. Dezember 1905.

Frisch: 111,6 g. Trocken: 26,0 g.

N-Bestimmung: a) 0,649 g Fleisch = 0,0860 g N = 13,2 % } 13,3 %
 b) 1,048 g „ = 0,1410 g N = 13,4 % }
 also in frischem Fleisch 3,10 %.

III. Fleisch: vom 15./16. Dezember 1905 bis Schluß des Versuches.

Frisch: 100,0 g. Trocken: 25,0 g.

N-Bestimmung: a) 1,550 g Fleisch = 0,2030 g N = 13,1 % } 13,15 %
 b) 0,820 g „ = 0,1080 g N = 13,2 % }
 also in frischem Fleisch: 5,30 % N.

Kotanalysen:

I. Periode: Kot trocken = 40,1 g.

N-Bestimmung: a) 2,320 g Kot = 0,180 g N = 7,76 % } 7,80 % N.
 b) 1,625 g „ = 0,128 g N = 7,86 % }

II. Periode: Kot trocken: 81,6 g.

N-Bestimmung: a) 1,675 g Kot = 0,124 g N = 7,39 % } 7,42 % N.
 b) 2,005 g „ = 0,149 g N = 7,44 % }

III. Periode: Kot trocken: 33,80 g.

N-Bestimmung: a) 1,090 g Kot = 0,0871 g N = 7,99 % } 8,03 % N.
 b) 0,635 g „ = 0,0510 g N = 8,07 % }

IV. Periode: Kot trocken: 39,6 g.

N-Bestimmung: a) 1,280 g Kot = 0,095 g N = 7,40 % } 7,44 % N.
 b) 1,295 g „ = 0,097 g N = 7,49 % }

V. Periode: Kot trocken: 42,3 g.

N-Bestimmung: a) 2,288 g Kot = 0,157 g N = 6,86 % } 6,83 % N.
 b) 2,025 g „ = 0,138 g N = 6,81 % }

VI. Periode: Kot trocken: 18,0 g.

N-Bestimmung: a) 1,381 g Kot = 0,112 g N = 8,11 % } 8,14 % N.
 b) 1,810 g „ = 0,148 g N = 8,17 % }

VII. Periode: 18,1 g.

N-Bestimmung: a) 1,678 g Kot = 0,0504 g N = 7,43 % } 7,40 % N.
 b) 1,185 g „ = 0,0875 g N = 7,38 % }

Stoffwechselbilanzen der drei Versuche.

I. Versuch.

Perioden	Nahrung	Gesamt-Nahrungsaufnahme	Gesamt-harn	N im Kot	Gesamt-Nahrungsausgabe	N-Bilanz pro Periode	N-Bilanz pro die	
I. 8 Tage	500 Fleisch	114,00	91,94	2,49	94,43	+ 19,57	+ 2,45	{ + 1,08 Zuckerperiode.
II. 7 "	do. + 80 bis 150 Glukose	98,55	72,24	1,63	73,87	+ 24,68	+ 3,53	
III. 4 "	500 Fleisch	56,20	48,28	1,52	49,80	+ 6,40	+ 1,60	
IV. 7 "	do. + 130 Glycerin	111,85	81,75	4,73	86,48	+ 25,37	+ 3,62	{ + 2,02 + 1,23
V. 8 "	500 Fleisch	123,15	101,27	2,79	104,06	+ 19,09	+ 2,39	
VI. 7 "	30° C 500 Fleisch	103,95	107,24	1,60	108,84	- 1,89	- 1,07	{ + 3,00 + 1,36
VII. 6 "	do. + 100 bis 150 Glycerin	89,10	72,63	2,67	75,30	+ 13,80	+ 2,30	
VIII. 7 "	500 Fleisch	103,95	94,89	2,49	97,38	+ 6,57	+ 0,94	

II. Versuch.

I. 8 Tage	500 Fleisch	127,60	92,03	1,77	93,80	+ 33,80	+ 4,23	{ + 0,59 + 0,97
II. 16 "	do. + 100 Glycerin	252,70	172,55	3,02	175,57	+ 77,13	+ 4,82	
III. 8 "	500 Fleisch	128,40	95,33	2,37	97,70	+ 30,70	+ 3,85	

III. Versuch.

I. 8 Tage	250 Fleisch	62,64	59,64	3,12	62,76	- 0,12	- 0,02	{ + 0,78 + 1,06
II. 8 "	do. + 75 Glycerin	62,40	53,42	2,88	56,30	+ 6,10	+ 0,76	
III. 7 "	250 Fleisch	54,25	53,65	2,73	56,38	- 2,13	- 0,30	{ + 0,74 + 0,85
IV. 8 "	do. + 75 Glycerin.	64,00	57,56	2,96	60,52	+ 3,48	+ 0,44	
V. 8 "	250 Fleisch	66,00	66,42	2,88	69,30	- 3,30	- 0,41	
VI. 6 Tage	107 Fleisch	21,18	27,50	1,62	29,12	- 7,94	- 1,32	{ + 0,49 + 0,44
VII. 6 "	do. + 75 Glycerin	21,18	24,85	1,32	26,17	- 4,99	- 0,83	
VIII. 5 "	107 Fleisch	17,65	24,00			- 6,35	- 1,27	{ + 0,28
IX. 4 "	do. + 75 Glycerin	14,12	18,08			- 3,96	- 0,99	

Besprechung der Versuche.

Versuch I.

In der 7tägigen Glycerinperiode IV überwiegt die Gesamt-N-Aufnahme die Gesamt-N-Abgabe im ganzen um 25,37 g, also pro Tag um 3,62 g; in der vorhergehenden reinen Fleischperiode III (4 Tage) im ganzen um 6,40 g, also pro die um 1,60 g; in der darauffolgenden reinen Fleischperiode V (8 Tage) im ganzen um 19,09 g, pro Tag also um 2,39 g.

Das bedeutet für die Glycerinperiode eine tägliche Ersparnis von N-haltigem Material gegenüber Periode III in der Höhe von 2,02 g, gegenüber Periode V von 1,23 g.

In der gleichen Weise berechnet, erhält man für die Glycerinperiode VII eine tägliche Ersparnis gegenüber Periode VI von 3,00 g, gegenüber Periode VIII (beides reine Fleischperioden) von 1,65 g, dies bei 30° C Außentemperatur.

Die zum Vergleich angestellte Periode II mit Traubenzucker ergab gegenüber den reinen Fleischperioden I und III einen täglichen Gewinn von N im Betrage von 1,08 und 1,93 g.

Versuch II.

Die 8tägigen Fleischperioden I und III boten eine positive Bilanz von 33,8 und 30,6 g im ganzen, also einen Tagesdurchschnitt von + 4,23 und + 3,83 g.

Die Glycerinperiode II (16 Tage) ergab einen Gesamt-N-Gewinn von 77,13 g oder einen täglichen von durchschnittlich 4,82 g.

Das bedeutet gegenüber Periode I eine Ersparnis von täglich 0,59 g, gegenüber Periode III von 0,99 g.

Versuch III.

Auch hier der gleiche Erfolg: In den 4 Glycerinperioden II, IV, VII und IX Gewinnzahlen von (bei Periode II gegenüber I und III) 0,78 und 1,06 g N; (bei Periode IV gegenüber III und V) 0,74 und 0,85; (bei Periode VII gegenüber VI und VIII) 0,49 und 0,44; (bei Periode IX gegenüber VIII) 0,28 g N.

Bei Periode IV und VII in Versuch I wurden 130 bzw. 100 bis 150 g Glycerin gegeben, beim II. Versuch 100 g, beim III. Versuch je nur 75 g Glycerin.

Beim I. Versuch erhielt der Hund täglich 500 g Fleisch, ebenso bei Versuch II, beim III. Versuch dagegen in den Perioden

I—V je 250 g, in den weiteren sogar nur 107 g — dies aus Gründen, die bereits oben S. 348 erwähnt sind.

Dem entspricht in den Perioden des I. und II. Versuches mit höheren Fleisch- und Glycerinportionen eine höhere Ersparnis von N(haltigem Material), als in Versuch III mit den geringeren Fleisch- und Glyzeringaben, und zwar ist die Größe der Ersparnis direkt proportional einerseits der Höhe der Fleisch- und andererseits der der Glyzeringaben: die höchsten Gewinnzahlen in Versuch I bei Gaben von 500 g Fleisch und 100—150 g Glycerin, niederere bei Versuch II, wo zwar ebensoviel Fleisch verabreicht wurde, aber (in Periode II) nur 100 g Glycerin, die niedrigsten beim III. Versuch, wo nur 75 g Glycerin gegeben wurden und nur 250 bzw. sogar nur 107 g Fleisch.

Versuch II beweist, daß die geringere Ersparnis von N zum Teil jedenfalls der geringeren Höhe der Glyzeringaben zuzuschreiben ist, da bei Versuch I und II die Fleischgaben die gleichen waren.

Versuch III bestätigt eine alte Erfahrung, daß bei geringeren Fleischgaben (250 und 107 g pro die) die Ersparnis von N bei Zusatz eines nicht N-haltigen Nährstoffes geringer ist: siehe die geringeren Bilanzahlen im 2. Teil des Versuchs bei Verminderung der Fleischgabe aber Gleichbleiben der Glycerindosen.

Die drei Versuche scheinen mir zu beweisen, daß dem Glycerin in der Tat eine Sparwirkung auf den Eiweißumsatz des gesunden Organismus zukommt, daß es mithin einen Nährwert hat.

Wenn in früheren Arbeiten dieses Resultat nicht erzielt wurde, so mag das vor allem daran liegen, daß die Versuchsperioden meist zu kurz gewählt waren, so daß die durch Glycerinausschwemmung bewirkten Schwankungen die wahren Verhältnisse verdeckten. Wie notwendig es war, lange Perioden zu wählen, erhellt vor allem aus dem ersten Abschnitt der II. Periode in Versuch III: hier traten zunächst erhöhte N-Zahlen im Urin auf, so daß man an einen toxischen Eiweißzerfall denken konnte; es ging jedoch die Stickstoffausscheidung im Urin alsbald wieder herunter und blieb von da ab konstant. Der Umstand, daß in späteren Glycerinperioden solche vorübergehende Steigerung der N-Ausscheidung nicht auftrat, spricht dafür, daß es sich lediglich um Ausschwemmungserscheinungen gehandelt hat. Desgleichen spricht für diese Auffassung, daß im Beginn der Glycerinperioden des öfteren mit Sicherheit Zucker im Urin nachgewiesen wurde (siehe unten). Da diese Zuckerausscheidungen gegen Ende der Glycerinperioden

stets aufhörten, so durften auch sie am zwanglosesten als Ausschwemmungserscheinungen aufgefaßt werden.¹⁾

Wie groß die Sparwirkung des Glycerins im speziellen ist, ist die weitere Frage. Für eine ähnliche Sparwirkung wie die des Traubenzuckers sprechen ja schon in Tabelle I die Perioden II und IV, wo 150 g Glukose (II) bzw. die dementsprechende Menge Glycerin (IV) verabreicht wurden. Um die Sparwirkung jedoch genauer feststellen und mit der des Traubenzuckers vergleichen zu können, müßten noch erst die mit dem Urin abgegangenen Glycerinmengen bestimmt und von dem eingeführten Glycerin abgezogen werden. Die Wirkung des im Körper verbliebenen und zersetzten Glycerins wäre dann zu vergleichen mit der vielfach festgestellten der entsprechenden Menge Traubenzucker.

Daß von dem eingeführten Glycerin ein Teil den Körper unzersetzt verlassen hat, zeigen die beim II. Hund während der II. Periode regelmäßig angestellten Urinproben. Sie ergaben eine sehr stark vermehrte Löslichkeit von Kupferhydroxyd im alkalisch gemachten Urin, wie ja auch schon frühere Arbeiten angeben.

Dagegen habe ich mit den beim I. Hund mehrfach, beim II. Hund in der Glycerinperiode täglich angestellten Urinproben niemals Zucker nachweisen können (weder mit Trommer und Nylander, die regelmäßig angestellt wurden, noch mit Gärungsröhrchen und Polarisationsapparat, noch endlich mit Phenylhydrazinprobe oder nach Einengung auf dem Wasserbad).

Tabelle III zeigt (unter „Bemerkungen“), daß Herr Professor Lütthje mehrfach (bis 0,25 %) Zucker nachweisen konnte, mit Polarisationsapparat, sowie durch Gärung und Reduktion.

1) Herr Professor Lütthje hat diese Ausschwemmungserscheinungen zum Gegenstand besonderer Untersuchungen gemacht und wird darüber an anderer Stelle berichten.

XVIII

Über die Wirkung der photodynamischen Substanzen auf weiße Blutkörperchen.

Von

Hugo Salvendi.

Bald nachdem die Wirkung fluorescierender Stoffe im Lichte auf Protozoen (Paramäcien) entdeckt war, wurden Versuche unternommen, die die Frage entscheiden sollten, ob ebenso die Zellen höherer Organismen durch das System Licht + fluoreszierende Substanz geschädigt resp. vernichtet werden. Auf Veranlassung von Prof. v. Tappeiner hat R. Jakobson¹⁾ die ersten Versuche nach dieser Richtung unternommen und folgende Ergebnisse erhalten:

Fluoreszierende Substanzen bringen bereits bei zerstreutem Tageslicht die Bewegungen des Flimmerepithels des Frosches nach einigen Stunden zum Stillstand, während im Dunkeln bei gleicher Konzentration derselben das Flimmern mehrere Tage anhält. Dieser Stillstand ist keine einfache Lähmung, denn stärkere Reize (mechanische, thermische) vermögen die Flimmerbewegung auch nicht vorübergehend mehr in Gang zu bringen. Es handelt sich vielmehr um ein Absterben derselben. Dafür spricht die veränderte kolbige Form der Flimmerhaare, das Auspressen der Protoplasmakugeln an dem Flimmersaume und der endliche Zerfall desselben in Detritusmasse. Es ist somit eine photodynamische Wirkung nachgewiesen, die nur langsamer in Erscheinung tritt als bei den niederen Organismen. Beispielsweise tötet Eosinlösung 1:1000 und Akridinlösung 1:10000 Paramäcien je nach der Intensität des Tageslichtes in $\frac{1}{2}$ —1 Stunde, Flimmer-epithelien erst nach 4—5 Stunden.

1) R. Jakobson, Über die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Flimmer-epithel. Zeitschr. f. Biol. Bd. 39 N. F. 21.

Über Wirkung auf Zellen von Warmblütern liegen außer der später zu erwähnenden Nekrose der Ohren von Mäusen nur die Untersuchungen von Sachs-Sacharoff¹⁾ und von Pfeiffer²⁾ vor. Sie fanden, daß gewaschene rote Blutkörperchen von den photodynamischen Stoffen durch intensives Licht (Sonne) angegriffen werden. Es tritt im Lichte Hämolyse ein, während im Dunkeln nur ein minimaler Austritt von Hämoglobin stattfindet. Auf Veranlassung Professor v. Tappeiner's ging ich nun daran, das Verhalten der Leukocyten und Lymphocyten gegenüber den photodynamischen Stoffen im Lichte zu untersuchen. Außer der Feststellung der photodynamischen Wirkung auf die Zellen ist hierbei auch die Frage nach der Analogie der Wirkung des Systems Licht + fluoreszierende Stoffe und der von Röntgenstrahlen von Interesse.

Heinecke³⁾ hat nämlich nachgewiesen, daß die Röntgenstrahlen einen zerstörenden Einfluß auf das lymphadenoide Gewebe sowie auf die Milzpulpa und das Knochenmark haben. Die Zerstörung beginnt 2—3 Stunden nach Einsetzen der Bestrahlung ganzer Tiere (Meerschweinchen), erreicht in 10—12 Stunden ihren Höhepunkt und ist in 5—6 Tagen abgeschlossen.

Helber und Linser⁴⁾ zeigten dann weiter, daß eine Zerstörung der weißen Blutkörperchen und zwar vornehmlich der Lymphocyten auch im Blute statthat. Sie vermuten, daß unter dem Einflusse der Röntgenstrahlen ein Leukotoxin entsteht und dieses dann sekundär eine Insufficienz der leukocytenbildenden Organe bewirkt, ebenso wie auch Curschmann und Gaupp⁵⁾ im bestrahlten Leukämikerblut einen solchen Körper nachzuweisen suchten.

Da nach den Versuchen von G. Busck das Serum die photodynamische Wirkung auf Zellen stark hemmt, mußte die von mir zu wählende Versuchsanordnung von der obiger Autoren verschieden sein. Ich isolierte zu dem Zwecke durch Exsudatbildung die weißen

1) Sacharoff, Sachs, Über die hämolytische Wirkung der photodynam. Stoffe. Münch. med. Wochenschr. 1905 Nr. 7.

2) H. Pfeiffer, Über die Wirkung des Lichtes auf Eosin-Blutgemische. Wiener klin. Wochenschr. 1905 Nr. 9; ferner Wien. klin. Wochenschr. 1905 Nr. 13.

3) Heinecke, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Knochenmark. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 78 S. 197.

4) Helber u. Linser, Experim. Untersuchungen der Röntgenstrahlen auf das Blut etc. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 83 p. 479.

5) Curschmann u. Gaupp, Über den Nachweis des Röntgen-Leukocyttoxins im Blut bei lymphatischer Leukämie. M. m. Wochenschr. 1905 Nr. 49.

Blutkörperchen aus dem Blute und setzte diese isolierten, in einzelnen Versuchen von anhaftendem Eiweiß befreiten Zellen dem Lichte aus. Als Lichtquelle diente teils zerstreutes Tageslicht, teils Sonne und elektrisches Licht. Bei letzterer Anordnung wurden die Wärmestrahlen durch konzentrierte Kupfersulfatlösung oder 7% Lösung schwefelsauren Eisenoxyduls in einer Schichthöhe von 5,4 cm abfiltriert.

Ich gehe nun zu den eigentlichen Versuchen über.

I. Versuche an Kaltblüterleukocyten.

Durch die Injektion von $\frac{1}{2}$ ccm einer 10% Aleuronat-aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung in irgend einen Lymphsack des Frosches (ich benutzte gewöhnlich den Bauchlymphsack) erhält man ein klares, hellgelbes Exsudat, bestehend aus großen Leukocyten, die, unter dem Mikroskop im hängenden Tropfen beobachtet, ausgiebige Beweglichkeit zeigen. Die Exsudatbildung erreicht ihr Maximum nach ca. 12 Stunden. In dieser Zeit erhält man selbst von den Winterfröschen, die ich benutzte, ca. 5 ccm Exsudat. Das Exsudat selbst verdünnte ich mit Kochsalzlösung, um gemäß den Erfahrungen von G. Busck die Eiweißstoffe des Exsudats möglichst auszuschalten, und zwar erschien mir nach einigen Vorversuchen mit Lösungen verschiedener Konzentration eine 0,2% Lösung am geeignetsten. Auch die Isolierung und Waschung der Zellen durch Zentrifugieren wurde versucht. Doch trat hierbei eine nicht zu unterschätzende Schädigung der Zellen ein.

Im Verlaufe der Untersuchungen erschien jedoch diese vorsichtige Ausschaltung des Exsudateiweißes als unnötig; die Wirkung war auf gewaschene Leukocyten annähernd die gleiche wie auf die in unverdünntem Exsudat suspendierten, so daß in den späteren Versuchen von der Verdünnung Abstand genommen wurde. Gleiche Mengen Exsudat wurden mit den photodynamischen Substanzen (Fluorescein, Eosin, Rose bengale und dichloranthracendisulfosaures Natron) in optimaler Konzentration in Uhrsälchen gemischt. Von diesen Mischungen wurden Tropfen teils dem Lichte ausgesetzt, teils im Dunkeln aufbewahrt. Außerdem kamen jedesmal Kontrollpräparate nur mit Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung an das Licht resp. in den Dunkelraum. Es ergab sich nun eine je nach der Intensität der Belichtung verschieden rasch auftretende starke Wirkung der photodynamischen Substanz.

Protokolle:

I.

Froschaleuronat-Exsudat mit der 10 fachen Menge 0,2 % Kochsalz-
lösung verdünnt.

	Zu Be- ginn des Versuches	Nach 3 Stunden	Nach 6 Stunden	Nach 8 Stunden	Nach 24 Stunden
I. Exsudat + Eosin 1 : 1000 belichtet	beweglich	beweglich	bewegungs- los, rund, ohne Fortsätze	konturlos	aufgelöst
II. Exsudat + Eosin 1 : 1000 dunkel	beweglich	beweglich	beweglich	beweglich	beweglich
III. Exsudat ohne Eo- sin belichtet	beweglich	beweglich	beweglich	beweglich	beweglich

II.

Froschaleuronat-Exsudat, unverdünnt; Belichtung im Sonnenlicht
unter Kupfersulfatvorlage (7. März 1906). Sämtliche im Dunkeln ge-
haltene Kontrollversuche zeigen nach 7 Stunden Bewegung.

	Zu Be- ginn des Ver- suches	Nach 1 1/2 Stunden	Nach 2 1/2 Stunden	Nach 4 1/2 Stunden	Nach 5 1/2 Stunden	Nach 7 Stunden
I. 0,5 ccm Exsudat + 0,5 Rose bengale 1 : 2000	beweg- lich	rund kontur- los	rund kontur- los	teilweise gelöst	bis auf wenige gelöst	voll- kommen gelöst
II. 0,5 ccm Exsudat + 0,5 dichlorantra- cendisulfonsaures Natron 1 : 200	"	rund	kontur- los, Gra- nula scharf hervor- tretend	kontur- los blasig Detritus	"	"
III. 0,5 ccm Exsudat + 0,05 Eosin 1 : 200	"	teilweise rund	teilweise rund	blaß kontur- los, Gra- nula ge- färbt	wie nach 4 1/2 Std.	teilweise aufgelöst
IV. 0,5 ccm Exsudat + 0,05 Fluoresceïn- Na 1 : 100	"	beweg- lich	beweg- lich	Fort- sätze teilweise einge- zogen	rund	rund
V. 0,5 ccm Exsudat ohne Zusatz be- lichtet	"	"	"	"	teilweise rund	teilweise rund

Überblicken wir obige Ergebnisse, so sehen wir, daß das Eosin
nach 6 Stunden Belichtung im zerstreuten Tageslichte eine Wirkung
auf die Froschleukocyten zeigt; in der Sonne tritt dieselbe schon
nach 2—3 Stunden auf und ist viel intensiver. Von den ver-

schiedenen untersuchten Körpern wirkt am schnellsten, ähnlich wie bei den Paramäcien, Rose bengale und dichloranthracendisulfosaures Natron, schwächer das Eosin und ganz schwach, kaum mehr sicher nachweisbar, das Fluorescein. Die Wirkung selbst zeigt sich zunächst in einem Aufhören der Bewegungen der Leukocyten. Es werden keine Fortsätze mehr ausgestreckt. Die einzelnen Zellen werden rund, die Konturen sind undeutlich, die Granula dagegen treten stärker hervor und färben sich, während die Protoplasmaleiber blaß werden und blasig aufquellen. Nach mehreren Stunden erscheint die Zahl dieser strukturlosen Gebilde verringert und am anderen Tage sind keine Zellen mehr zu sehen. Im Gesichtsfeld erscheinen nur wenige Kerntümmer.

Da das ohne Zusatz photodynamischer Substanz belichtete Kontrollpräparat nach 24 Stunden ebenfalls keine deutliche Bewegung mehr zeigte, so müssen wir annehmen, daß auch durch die Belichtung allein eine geringe Schädigung statthat; denn die im Dunkeln gehaltenen Präparate zeigten sowohl mit als ohne Zusatz der fluoreszierenden Substanzen nach dieser Zeit noch deutliche Bewegung.

II. Versuche an Warmblüterleukocyten und -lymphocyten.

Die Versuchsanordnung ist hier fast die gleiche wie bei den Froschleukocyten. Durch Aleuronatinjektion gelingt es beim Kaninchen, intrapleural eine gewisse Menge Exsudat, bestehend aus polynukleären pseudoeosinophilen Zellen zu erzielen. Kleinere entsprechende Exsudate erhält man beim Meerschweinchen durch intraperitoneale Injektion. Das Exsudat bei den Kaninchen wurde durch Aspiration, beim Meerschweinchen mittels Glaskapillaren entnommen. Gleiche Mengen mit 0,85% Kochsalzlösung verdünnten oder unverdünnten Exsudates wurden mit den Substanzen gemischt und in einem Brutschrank, der eine Wandung aus Glas hat, bei 37° belichtet. In späteren Versuchen habe ich auf die Belichtung im Brutschranke verzichtet. Da nämlich bei Einwirkung einer intensiveren Lichtquelle: des Sonnenlichtes oder einer großen Reflektorlampe die erzielte Schädigung schon nach wenigen Stunden eintritt und die Vitalität der Leukocyten in Zimmertemperatur eine derartige ist, daß 10 Stunden nach der Entnahme des Exsudats noch Beweglichkeit besteht, nahm ich zur Vereinfachung der Versuche von der konstanten Temperatur von

37° Abstand. Die Mischungen wurden in Uhrsälchen gemacht und dieselben in feuchten Kammern belichtet. Stichproben wurden nach bestimmten Zeiten entnommen und im hängenden Tropfen untersucht.

Während die Gewinnung eines reinen, nur gleichartige polynukleäre Leukocyten enthaltenden Exsudats auf keine Schwierigkeiten stieß, konnte ich ein größeres, für eine Versuchsreihe ausreichendes reines Lymphocytenexsudat nicht erhalten. Auch die von Pröscher empfohlene intraperitoneale Injektion von Tánioxin führte zu keinem Ziele. Durch fortgesetzte Aleuronatinjektion in die Bauchhöhle von Meerschweinchen gelang es jedoch, ein Exsudat zu erhalten, das Lymphocyten und Leukocyten etwa in gleichem Verhältnis gemischt enthielt. Dasselbe wurde zu dem folgenden Versuche benutzt:

Protokoll.

Meerschweinchenexsudat, enthaltend Lymphocyten und Leukocyten (ca. 1:1). Lichtquelle: Kohlenbogenlampe von der Intensität schwacher Sonne, Ausschaltung der Wärme durch Eisenoxydulvorlage (7% in 5,4 cm Schichtdicke). Exsudat in Uhrsälchen in feuchter Kammer. Entnommene Stichproben im hängenden Tropfen untersucht. Kontrollpräparate mit und ohne Zusatz fluoreszierender Substanzen im Dunkeln gehalten, nach 5 Stunden unverändert.

	Zu Beginn d. Versuches	Nach 1 Stunde		Nach 2 Stunden		Nach 3 Stunden	
		Leukocyten	Lymphocyten	Leukocyten	Lymphocyten	Leukocyten	Lymphocyten
I. 0,5 ccm Exsudat + 0,05 ccm Rose bengale 1:2000	beweglich	rund mit scharf hervortretend. Granulis	unverändert	wie nach 1 Std.	teilweise aufgelöst	wie nach 1 Std.	aufgelöst
II. 0,5 ccm Exsudat + 0,05 ccm Rose bengale 1:200	"	"	Zahl vermindert	"	vollkommen aufgelöst	"	"
III. 0,5 ccm Exsudat + 0,05 ccm Eosin 1:200	"	"	unverändert	" außerdem noch konturlos	teilweise aufgelöst	"	"
IV. 0,5 ccm Exsudat + 0,05 ccm dichloranthracendisulf. Na 1:200	"	rund mit scharf hervortretend. Gran. ohne scharfe Kontur	Zahl vermindert	"	vollkommen aufgelöst	"	"
V. 0,5 ccm Exsudat + 0,05 ccm Fluoresceïn-Na 1:100	"	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	Granula scharf hervortretend	Zahl vermindert
VI. 0,5 ccm Exsudat + 0,05 ccm Aq. destill.	"	"	"	"	"	rund	unverändert

Die Resultate meiner Versuche an den Warmblüterleukocyten und -lymphocyten sind nun kurz zusammengefaßt folgende:

Während die Einwirkung der photodynamischen Substanzen im starken Licht auf Lymphocyten, eine sehr intensive ist und in wenigen Stunden zur vollkommenen Auflösung der Zellen führt, werden die polynukleären Leukocyten zwar auch geschädigt, aber nur in geringem Grade. Die Bewegung hört nach einigen Stunden auf und die Zellen färben sich früher als die Dunkelkontrollpräparate; nach einigen weiteren Stunden schwinden die Konturen und die Granula treten sehr scharf hervor, aber es kommt zu keinem Zerfall. Um mich auch zahlenmäßig von letzterem Umstande zu überzeugen, habe ich Zählungsversuche angestellt. Die Mischung des Leukocytenexsudats und der photodynamischen Substanzen wurde in großen bedeckten Wägegläsern unter oftmals wiederholtem Schütteln bei zerstreutem Tageslicht mehrere Tage (in einem Versuche bis zu 12 Tagen), im Brutschrank aufbewahrt. Täglich zweimal entnahm ich einen Tropfen und stellte in der Thoma-Zeiß'schen Zählkammer die Zahl der Leukocyten fest. In dem 12 Tage dauernden Versuche war die anfängliche Zahl in $\frac{1}{4000}$ cmm 530, am 2. Belichtungstage 528, am 4. 489, am 7. 534, am 9. 528, am 12. 518.

Um die hier gefundenen Ergebnisse in Vergleich zu setzen mit der photodynamischen Wirkung auf Paramäcien und Flimmerepithel unternahm ich eine gleichzeitige vergleichende Untersuchung dieser verschiedenen Objekte und fand die in folgender Tabelle wiedergegebenen Werte:

Tabelle.

Anordnung: Sonnenbelichtung unter Kupfervorlage. Versuchsobjekte im hängenden Tropfen in feuchter Kammer. Um dem Eindringen der photodynamischen Stoffe in die Zellen Zeit zu lassen, standen die Präparate vor der Belichtung 1 Stunde im Dunkeln.

	Paramäcien. Zerfall nach	Flimmer- epithel. Aufhören der Be- wegungen nach	Leukocyten d. Frosches. Aufhören der Bewe- gungen nach	Leukocyten von Warm- blütern. Auf- hören d. Be- wegungen nach	Lympho- cyten von Warm- blütern. Auflösung nach
Fluorescein 1:1000	2½ Std.	9 Stunden	5½ Stunden	2 Stunden	—
Eosin 1:2000	6 Minuten	1½ "	4½ "	2 "	3 Stunden

	Paramä- cien. Zerfall nach	Flimmer- epithel. Aufhören der Be- wegungen nach	Leukocyten d. Frosches Aufhören der Be- wegungen nach	Leukocyten von Warm- blütern. Auf- hören d. Be- wegungen nach	Lympho- cyten von Warm- blütern. Auflösung nach
Rose bengale 1 : 2000 ¹⁾	1 1/2 Minut.	1/2 Stunde	1 1/2 Stunden	1 Stunde	2 Stunden
Dichloranthracendi- sulfosaures Na 1 : 2000	2 "	1 "	1 1/2 "	1 "	2 "

Aus der Tabelle ergibt sich folgendes:

1. Die Leukocyten des Frosches, wie auch die Leukocyten und Lymphocyten der Warmblüter erleiden ebenso wie Paramäcien und Flimmerepithel durch die photodynamischen Substanzen im Lichte eine Schädigung.

2. Dieselbe tritt bei den weißen Blutkörperchen analog wie beim Flimmerepithel viel langsamer ein als bei den Paramäcien.

3. Bei Lymphocyten ist die Wirkung eine viel weitgehendere als bei den Leukocyten. Erstere lösen sich bereits nach 2 Stunden Belichtung auf, letztere selbst nicht nach 12 Tagen Belichtung.

Wenn hiernach wie durch die Röntgenstrahlen vor allem die Lymphocyten angegriffen werden, so ist das dennoch kein Beweis für eine Analogie beider Wirkungen. Daß eine solche in der Tat nicht besteht, zeigen die Versuche A. Jodlbauer's²⁾, der bei langer Bestrahlung von Paramäcien durch Röntgen- und Radiumstrahlen keine Wirkung auf diese durch Licht + fluorescierender Substanz so leicht angreifbaren Zellen fand. Es sind eben die Lymphocyten durch verschiedenartige Eingriffe leichter und intensiver zu schädigen als die Leukocyten. Zum Schlusse seien noch einige weitere, im Institute gemachte Beobachtungen bei Belichtung von Zellen höherer Tiere unter Zusatz von fluorescierenden Stoffen aufgeführt, welche ebenfalls zeigen, daß solche Objekte relativ schwerer und langsamer zu beeinflussen sind.

So berichten v. Tappeiner und Jodlbauer³⁾ über Epi-

1) Konzentration, die auf Paramäcien auch im Dunkeln stark giftig ist.

2) A. Jodlbauer, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 80 1904 p. 488.

3) H. v. Tappeiner, Verhandl. des XXI. Congr. f. innere Med. Leipzig 1904 und A. Jodlbauer u. G. Busck, Arch. internat. de Pharmakodynamie et de Thérap. Vol. XV p. 243.

thelveränderungen an Fischen. Werden kleine Fische in schmalen Gläsern, welche mit dichloranthracendisulfosaurem Natron 1:2000 resp. Eosin 1:10000 oder Rose bengale 1:30000 gefüllt sind, dem Lichte ausgesetzt, so zeigt sich nach einigen Stunden eine intensive Abstoßung der epithelialen Zellen insbesondere an den Flossen; die abgestoßenen und gefärbten Zellen hängen wie Lamellen an den Tieren herab. Nach 1—1½ Tagen sterben die Tiere. Die im Dunkeln gehaltenen Fische dagegen blieben viele Tage am Leben.

Es gehören hierher auch die zuerst von O. Raab¹⁾ beschriebenen Nekrosen der Ohren von Mäusen, die mit Eosin subkutan injiziert waren und dem Lichte ausgesetzt wurden. A. Jodlbauer und G. Busck²⁾ haben die Beobachtung bestätigt und auch mit Erythrosin (0,1—0,2 pro Kilo Tier subkutan) solche Ohrnekrosen erzeugt. Es zeigt sich hierbei ferner, daß, wenn nach 2tägiger Belichtung die Tiere weiter beobachtet wurden, insbesondere an Kopf und Rücken die Haare stellenweise ausfielen, mit oder ohne Auftreten von Hautschorfen, wohl je nach der Intensität der Belichtung. Außerdem sind die Augenlider geschwellt und in einzelnen Fällen durch Sekret gänzlich verklebt. Bei den Dunkeltieren fehlten diese Symptome stets.

Ob es sich bei diesen Ohrennekrosen um eine direkte Wirkung auf das Epithel oder um eine Wirkung auf die feinsten Blutgefäße ev. Verstopfung derselben mit zerstörten Blutzellen handelt, muß hier unentschieden bleiben.

1) O. Raab, Zeitschr. f. Biologie Bd. 44 p. 16.

2) a. a. O. p. 248

XIX.

Über den Ablauf der photodynamischen Erscheinung bei alkalischer, neutraler und saurer Reaktion.

Von

R. Dax.

Aus den Beobachtungen am Akridin¹⁾ und an den Fluoresceinen²⁾ konnte der Schluß gezogen werden, daß die photodynamische Wirkung der fluoreszierenden Stoffe unabhängig ist von ihrer Lichtempfindlichkeit, d. h. von ihrer chemischen Zersetzung im Lichte.

Ein weiteres Argument für diese Auffassung liegt in der Beobachtung, daß die Beschleunigung der Eder'schen Reaktion durch fluoreszierende Stoffe bei Abwesenheit von atmosphärischem Sauerstoff am größten ist³⁾, also unter Umständen, in denen eine Veränderung des zugesetzten Stoffes (durch Oxydation) völlig ausgeschlossen ist. Wenngleich nun diese Folgerungen einwurfsfrei erscheinen, so war es doch wünschenswert, sie auf einem anderen Wege zu bestätigen. Diesen Weg bietet die Beobachtung, daß die Bleichung des Eosins und des dichloranthracendisulfonsauren Natrons unter Säurebildung einhergeht.⁴⁾ Sie läßt sich in einer Lösung des Anthracendisulfonats unmittelbar durch Titrierung mit Lauge feststellen und bei den nicht genau titrierbaren Eosinlösungen aus dem Umstande erschließen, daß die ursprünglichen neutralen Lösungen bei der Bleichung sich trüben und durch Äther jetzt freie Farbsäure sich ausziehen läßt. Nach dem Prinzipie des beweglichen Gleichgewichtes, wonach die bei einem Vorgange entstehenden Stoffe eine entgegenwirkende Kraft auf diesen Vorgang

1) Jodlbauer u. v. Tappeiner, dieses Archiv Bd. 82 S. 538 u. 541.

2) v. Tappeiner, dieses Arch. 86 S. 482.

3) Jodlbauer u. v. Tappeiner, Ber. d. Deutsch. chem. Gesellschaft 38, 2608.

4) Jodlbauer u. v. Tappeiner, dieses Arch. 82 S. 538.

ausüben, muß diese Säurebildung bei alkalischer Reaktion infolge Bindung der Säure erhöht sein. Wenn daher die photodynamische Wirkung der genannten fluoreszierenden Stoffe mit ihrer Zersetzung im Lichte ursächlich verknüpft wäre, müßte man erwarten, daß diese Wirkung bei alkalischer Reaktion erheblich stärker wäre als bei neutraler oder saurer.

Von diesem Gesichtspunkte aus habe ich auf Vorschlag des Herrn Professor v. Tappeiner die folgenden Versuche unter steter Beihilfe Herrn Dr. Jodlbauer's ausgeführt.

I. Bestimmung der bei der Bleichung gebildeten Säuremenge.

Da über die Beschleunigung der Bleichung des Eosins bei alkalischer Reaktion bereits eine Beobachtung von A. Heffter vorliegt¹⁾, habe ich mich auf die Titrierung der bei der Bleichung des dichloranthracendisulfonsauren Natrons gebildeten Säure in folgendem Versuche beschränkt:

Je 10 ccm einer wässrigen Lösung des Salzes $\frac{1}{10}$ -n. wurden versetzt 1. mit 10 ccm Wasser, 2. mit 10 ccm $\frac{1}{100}$ -n. Salzsäure, 3. mit 10 ccm $\frac{1}{100}$ -n. Natronlauge, in Erlenmeierkolben von 500 ccm Rauminhalt eingeschlossen und 3 Tage lang hinter einem geschlossenen Nordfenster dem zerstreuten Tageslichte (Winter) ausgesetzt.

In gleicher Weise wurden 3 weitere Kolben beschickt und ebensolange im Dunkeln bei gleicher Temperatur gehalten.

Nach dieser Zeit wurden die Lösungen der 6 Flaschen mit $\frac{1}{100}$ -n. Salzsäure resp. Natronlauge und Phenolphthalein als Indikator zurücktitriert und die gebildete Säuremenge berechnet. Eine bemerkbare Säurebildung im Dunkeln war dabei nicht eingetreten. Die Acidität war in den 3 Dunkelflaschen dieselbe = 0,15 ccm $\frac{1}{100}$ -Normallauge.

Die dem Lichte ausgesetzt gewesenen Flaschen ergaben folgendes:

		Daraus berechnete Säurebildung in ccm $\frac{1}{100}$ -n.
Flasche 1 (neutral) verbrauchte	2,1 ccm $\frac{1}{100}$ -n. Lauge	2,1
2 (sauer)	2,05 " "	2,05
3 (alkalisch)	3,85 " " Säure	6,15

1) Über die bei der Autoxydation des Eosins entstehenden Produkte. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 38, 3633. „1 mg Eosin in 100 Wasser gelöst bleicht bei Luftdurchleitung im direkten Sonnenlicht in 6 Stunden, eine gleiche Lösung mit 2 Tropfen 25% Natronlauge in 4 Stunden vollständig.“ Die bei der Bleichung des Eosins entstehenden Produkte sind nach Heffter: Bromwasserstoffsäure, Kohlensäure, Oxalsäure und Phtalsäure.

Der Versuch ergibt somit, daß bei der Bleichung der Dichloranthracendisulfonsäure bei alkalischer Reaktion ca. 3mal soviel Säure gebildet wurde als bei neutraler und saurer.

II. Versuche an Paramäcien in neutraler und alkalischer Lösung.

a) Bei Zusatz von Eosin $\frac{1}{2000}$ -n.

Durch Vorversuche wurde ermittelt, daß Kochsalzlösungen von $\frac{1}{400}$ — $\frac{1}{100}$ -normal, Natriumkarbonat von $\frac{1}{200}$ — $\frac{1}{100}$ -n. und Natronlauge von $\frac{1}{400}$ -n. von Paramäcien im zerstreuten Tageslichte mehrere Stunden ohne merkbare Schädigung ertragen wurden, diese Lösungen mithin als Medium brauchbar waren. Die Versuche wurden sodann in folgender Weise angeordnet:

In gleichgroße Uhrschildchen wurde je 1 ccm der aequimolekularen Kochsalz- resp. Alkalilösungen gegeben und 0,2 ccm einer Paramäcienzucht hinzugefügt, so daß in jedem Schälchen eine reichliche Anzahl, ca. 50 Stück, dieser Tiere enthalten waren. Den Lösungen war so viel Eosin zugefügt, daß dasselbe nach der Mischung mit der Paramäcienzucht stets in einer Konzentration von $\frac{1}{2000}$ -n., mithin in dem für Invertinschädigung und Jodbildung ermittelten Wirkungsoptimum, vorhanden war. Diese Konzentration ist im Dunkeln für Paramäcien noch ungiftig. Die mit den Paramäcien versetzten Uhrschildchen verblieben vor der Exposition 2 Stunden im Dunkeln, um dem Eosin Zeit zu lassen, sich mit dem Zellinhalt osmotisch ins Gleichgewicht zu setzen, und so den Einwand auszuschalten, daß ev. auftretende Wirkungsunterschiede in den neutralen und alkalischen Lösungen durch die Veränderung der Geschwindigkeit der Aufnahme des Eosins in die Zelle verursacht seien. Die Schälchen wurden hierauf um 1 Uhr mittags an einem sehr hellen Tage des Winters hinter einem geschlossenen Fenster dem zerstreuten Tageslichte ausgesetzt.

Art des Mediums	Verhalten der Paramäcien nach		
	25 Min.	45 Min.	60 Min.
a) neutral			
$\frac{1}{100}$ -n. Kochsalz	Lokomotion aufgehoben, nur mehr rollende Bewegung am Platze.	Sämtliche Tierchen sind bewegungslos u. in Aufquellung begriffen.	Zerfall (Zerfließung) bereits sehr deutlich.
$\frac{1}{200}$ -n. "	"	"	"
$\frac{1}{400}$ -n. "	"	"	"

Art des Mediums	Verhalten der Paramäcien nach		
	25 Min.	45 Min.	60 Min.
b) alkalisch			
$\frac{1}{100}$ -n. Natr. carbonat.	Noch langsame Lokomotionen bei einzel. Individuen, bei den übrigen nur mehr roll. Bewegung am Platze.	Schwach rollende Bewegung noch bei einzelnen Tierchen zu sehen, die meisten bewegungslos und aufgequollen.	Die Zerkleinerung bei einzelnen sehr deutlich, bei anderen im Beginn.
$\frac{1}{200}$ -n. "	"	"	"
$\frac{1}{400}$ -n. Natronlange	"	"	"

b) Bei Zusatz von dichloranthracendisulfonsaurem Natron $\frac{1}{200}$ -n.

Die Anordnung des Versuches ist dieselbe wie in a). Die Konzentration des zugesetzten Anthracensalzes war eine höhere entsprechend der Beobachtung, daß seine Wirkung auf Invertin und Jodkalium um so höher ist, je höher die Konzentration. Es wurde $\frac{1}{200}$ -n. gewählt, weil diese Konzentration für Paramäcien im Dunkeln noch nicht schädlich, d. h. ungiftig ist.

Art des Mediums	Verhalten der Paramäcien nach		
	5 Min.	10 Min.	30 Min.
a) neutral			
$\frac{1}{100}$ -n. Kochsalz	Lokomotion bereits erloschen, nur mehr schwach rollende Bewegung am Platze.	Sämtliche Tierchen bewegungslos.	Deutlicher Zerfall.
$\frac{1}{200}$ -n. "	"	"	"
$\frac{1}{400}$ -n. "	"	"	"
b) alkalisch			
$\frac{1}{100}$ -n. Natr. carbonat.	Vereinzelte Individuen noch in schwacher Lokomotion, die übrigen rollend.	Vereinzelte Individuen noch rollend, die meisten bewegungslos.	Beginnender Zerfall.
$\frac{1}{200}$ -n. "	"	"	"
$\frac{1}{400}$ -n. Natronlange	"	"	"

Ergebnis: Die Wirkung der fluorescierenden Stoffe auf Paramäcien ist in alkalischer Lösung nicht stärker, sondern im Gegenteil merkbar schwächer als in neutraler.

III. Versuche an Invertin in neutraler und alkalischer Lösung.

a) Ohne Zusatz fluorescierender Substanz.

Invertin ist bekanntlich gegen Alkali sehr empfindlich, es wird schon bei geringer Alkaleszenz seiner Lösungen unwirksam. Es mußte daher erst durch besondere Versuche ermittelt werden, ob dies bei jedem Grade der Alkaleszenz der Fall ist oder ob eine

gewisse Grenze existiert, bei der auch bei Zutritt von Licht eine Schädigung in einem gewissen Zeitraume noch nicht bemerkbar ist. Die folgenden Versuche zeigen, daß die Alkaleszenz von $\frac{1}{400}$ -normal Natronlauge und der Zutritt von zerstreutem Tageslicht von 6 Stunden Dauer keine merkbare Verminderung des Invertierungsvermögens zur Folge hatte.

Die Versuche wurden in folgender Weise angestellt:

Die Lösung eines Invertinpräparates von E. Merck von 0,4 % in Wasser, welche etwas sauer reagierte, wurde genau neutralisiert, wozu 13 ccm einer Natronlauge von $\frac{1}{20}$ -normal zu 100 ccm der Invertinlösung erforderlich waren.

Je 9 ccm dieser Lösung kamen sodann in gleichgroße dünnwandige Erlenmeyer-Kolben. Der Durchmesser derselben betrug 9 cm, so daß mithin die Lösung nur in ganz dünner Schicht den Boden bedeckte. Nach einem Zusatz von 1 ccm Wasser resp. $\frac{1}{40}$ -n. Lauge wurden sie verschlossen und die Hälfte der Kolben dem zerstreuten Tageslichte an einem klaren Wintertage ausgesetzt. Die andere Hälfte verblieb im Dunkeln. Nach der Exposition wurde in allen Flaschen die ursprüngliche Acidität durch Zusatz von Lauge resp. Wasser in der Weise hergestellt, daß das Volum in allen Kolben das gleiche blieb. Zu den Kolben mit neutralem Inhalt mußte zu diesem Behufe je 1,0 ccm $\frac{1}{20}$ -n. Salzsäure + 0,5 ccm Wasser, zu den Kolben mit alkalischem Inhalt 1,5 ccm $\frac{1}{30}$ -n. Säure zugesetzt werden. Es folgte hierauf der Zusatz von je 30 ccm einer Rohrzuckerlösung von 15 % und die Bestimmung der Polarisation nach 16 Stunden in der üblichen Weise. Die (berechnete) Drehung vor der Invertierung ist + 7° 12', nach vollständig vollendeter — 2° 19'.

Art der Lösung	Drehung	
	nach Belichtung von 11 $\frac{1}{2}$ —5 $\frac{1}{2}$ Std.	nach ebensolangem Verweilen im Dunkeln
9,0 ccm Fermentlösung + 1,0 ccm Wasser	+ 1° 02'	+ 1° 01'
" " + 0,5 " "	+ 1° 01'	+ 1° 04'
" + 0,5 ccm $\frac{1}{20}$ -n. Natronlauge		

Resultat: Das Invertierungsvermögen ist in allen Lösungen gleich. Der Alkaligehalt von $\frac{1}{400}$ -normal schädigt Invertinlösungen weder im Dunkeln noch im Hellen in merkbarer Weise innerhalb der angewandten Versuchszeit.

b) Mit Zusatz von Eosin $\frac{1}{2000}$ -n.

Die Versuche wurden in gleicher Weise wie in a) angestellt. Die Exposition in zerstreutem Tageslichte dauerte entsprechend der zu erwartenden starken Schädigung nur $1\frac{1}{2}$ Stunden (von $11\frac{1}{2}$ —1 Uhr).

Art der Lösung	Drehung	
	hell	dunkel
9 ccm Ferment + 0,5 ccm Eosin + 0,5 ccm Wasser	+ 4° 22'	+ 1° 01'
9 ccm Ferment + 0,5 ccm Eosin + 0,5 ccm $\frac{1}{20}$ -n. Lauge	+ 4° 40'	+ 0° 57'
do.	+ 4° 10'	—

c) Mit Zusatz von dichloranthracendisulfosaurem Natron $\frac{1}{2000}$ -n.

Versuchsordnung wie in a) und b). Die Exposition im zerstreuten Tageslichte dauerte von $11\frac{1}{2}$ — $5\frac{1}{2}$ Uhr, entsprechend der nach früheren Erfahrungen schwächeren Wirkung dieses Stoffes auf Invertin.

Art der Lösung	Drehung	
	hell	dunkel
9 ccm Ferment + 0,5 ccm Sulfonat + 0,5 ccm Wasser	+ 4° 31'	+ 1° 02'
9 ccm Ferment + 0,5 ccm Sulfonat + 0,5 ccm $\frac{1}{20}$ -n. Lauge	+ 4° 08'	+ 1° 04'
do.	+ 4° 30'	—

Die Versuche b) und c) ergeben, daß die Intensität der Schädigung des Invertins durch fluoreszierende Substanzen im Lichte bei neutraler und alkalischer Reaktion annähernd die gleiche ist. Sie war in alkalischer Lösung in einem Versuch etwas höher, in drei anderen aber geringer als in neutraler.

IV. Versuche an Invertin in neutraler und saurer Lösung.

Paramäcien sind in sauren Medien nicht untersuchbar, weil sie schon durch Spuren von Säuren getötet werden. Der Versuch mußte sich daher auf Invertin, das gegen Säuren $\frac{1}{200}$ -n wenig empfindlich ist, beschränken. Die Anordnung war wie in den Versuchsreihen des Abschnittes III. Als Zusatzsubstanz konnte nur die wasserlösliche Dichloranthracendisulfonsäure beibehalten werden. Da die Absorption durch diese Verbindung in neutraler und saurer

Lösung eine verschiedene ist ¹⁾ und Unterschiede in der Schädigung des Invertins daher durch diese optische Verschiedenheit verursacht sein konnten, wurde das Chlorid einer Base (Methylenblau) hinzugenommen, deren Absorption in neutraler und saurer Lösung nicht wesentlich differiert. Nach der Exposition wurden die sauren Lösungen vor Beginn der Invertierung unter Konstanzerhaltung des Volumens aller Lösungen genau neutralisiert. Auf diesen Punkt ist besonderes Gewicht zu legen, da die Invertierung durch Säuren beschleunigt wird und die Resultate daher nicht vergleichbar wären. Die Lösungen im Versuche c) wurden vor der Ablesung durch Kohle entfärbt.

a) Ohne Zusatz fluorescierender Substanz.

Exposition: 2 Tage (zerstreutes, trübes Licht).

Art der Lösung	Drehung	
	hell	dunkel
8,5 ccm Ferment + 1,5 ccm Wasser	+ 0° 06'	+ 0° 02'
" " " + 0,5 " " + 1,0 ccm ¹ / ₂₀ -n. HCl	+ 0° 04'	+ 0° 04'

b) Mit Zusatz von dichloranthracendisulfonsaurem Natron ¹/₂₀₀₀-n.

Exposition: 2 Tage (zerstreutes, trübes Licht).

Art der Lösung	Drehung	
	hell	dunkel
8,5 ccm Ferment + 0,5 ccm Sulfonat + 1,0 ccm Wasser	+ 5° 05'	+ 0° 07'
8,5 ccm Ferment + 0,5 ccm Sulfonat + 1,0 ccm ¹ / ₂₀ -n. HCl	+ 4° 55'	+ 0° 06'

c) Mit Zusatz von Methylenblau ¹/₂₀₀₀-n.

Exposition: 2 Tage (zerstreutes, trübes Licht).

Art der Lösung	Drehung	
	hell	dunkel
8,5 ccm Ferment + 0,5 ccm Methylen- blau + 1,0 ccm Wasser	+ 4° 45'	—
8,5 ccm Ferment + 0,5 ccm Methylen- blau + 1,0 ccm ¹ / ₂₀ -n. HCl	+ 4° 38'	—

Das Ergebnis der Versuche a), b), c) ist folgendes:

Das Invertierungsvermögen von Invertinlösungen in neutraler und in saurer Lösung (¹/₂₀₀-n.) erfährt

1) Dieses Archiv 86, 477.

durch mehrstündige Exposition in zerstreutem Tageslichte im Vergleiche zu ebensolange im Dunkeln gehaltenen Lösungen keine merkbare Änderung.

Bei Gegenwart von fluorescierenden Stoffen (Dichloranthracendisulfonsäure, Methylenblau) im Lichte ist die Schädigung in neutraler und saurer Lösung die gleiche.

Gesamtresultat.

Die photodynamische Erscheinung ist im wesentlichen unabhängig von der Reaktion. Ihre Intensität ist insbesondere in alkalischen Flüssigkeiten nicht größer als in neutralen oder sauren, wie es zu erwarten wäre, wenn zwischen ihr und der unter Säurebildung einhergehenden Zersetzung der angewandten fluorescierenden Stoffe im Lichte ein ursächlicher Zusammenhang bestände.

XX.

Über die Wirkung des ultravioletten Lichtes auf Enzyme (Invertin).

Von

A. Jodlbauer und H. v. Tappeiner.

(Mit 3 Abbildungen.)

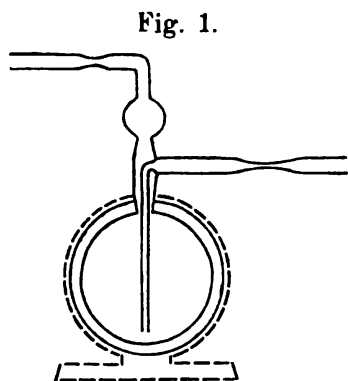
Die folgende Untersuchung ist die Fortsetzung unserer Arbeit über die Wirkung des Lichtes auf Enzyme in Sauerstoff- und Wasserstoffatmosphäre.¹⁾ In derselben wurde der Nachweis erbracht, daß eine merkbare, über die Fehlergrenzen hinausgehende Schädigung des Invertins durch Licht, welches durch mehrfache Glasschichten filtriert war und somit als ultraviolettfrei angesehen werden konnte, in der angewandten Belichtungszeit, ca. 15 Stunden Sonnenlicht, nur bei Gegenwart von Sauerstoff stattfindet und durch Zusatz von fluorescierender Substanz bedeutend, nach ungefährender Schätzung ca. 400 mal, beschleunigt werden kann. Das Thema der gegenwärtigen Mitteilung ist die Untersuchung der Schädigung des Invertins unter analogen Verhältnissen bei Hinzunahme des ultravioletten Lichtes.

Versuchsordnung.

1. **Bestrahlungsgefäße.** Zur Bestrahlung mit ultraviolettem Licht dienten zwei flache zylindrische Kammern (Kuvetten), welche aus je einer planparallelen Quarzplatte von 6 mm Dicke, einer ebensolchen Platte aus gewöhnlichem Crownglas und aus einer ringförmigen Glasscheibe von 6 cm innerem Durchmesser und 2 cm Höhe zusammengestellt waren. Letztere war an einer Stelle durchbohrt zur Aufnahme des aus einem Stücke gefertigten gläsernen Doppelrohres mit Schaumkegel, das die Zu- und Abfuhr

1) Dies. Arch. 85, 386.

der Gase zu vermitteln hatte (s. Fig. 1). Die 4 Stücke waren ursprünglich aufeinandergeschliffen. Da diese Vereinigungsweise indes nicht volle Garantie für stundenlange Dichtheit gewährte, wurden sie mit einer feinen Kittlage fix miteinander verbunden. Die



Kammern hielten nun das Quecksilber-vakuum beliebig lange. Die Reinigung der Gefäße war durch diese Verkittung der Teile zwar erschwert, sofort nach dem Gebrauche vorgenommen indes sicher erreichbar. Die Kammer befand sich in einer schweren Metallfassung mit Fuß, auf dem sie während der Füllungsoperation stand. Bei der Belichtung (unter Wasser) wurde sie horizontal gelegt, mit der Quarzplatte nach unten oder oben

(gegen die Lichtquelle gerichtet), je nachdem man nur sichtbares oder auch ultraviolettes Licht einwirken lassen wollte.

Bei jedem Versuche kamen immer beide Kuvetten gleichzeitig zur Verwendung. Kontrollversuche (Dunkelversuche) wurden in den zylindrischen Glasgefäßen vorgenommen, welche in der eingangs erwähnten Abhandlung beschrieben und abgebildet sind. Sie wurden mit Staniol lichtdicht umhüllt.

2. Art der Füllung. Das Invertin (E. Merck) wurde in 0,4prozentiger, durch Zentrifugieren noch völlig geklärter wässriger Lösung verwendet. Die Füllung war immer 12 ccm, so daß die Lösung mithin $\frac{1}{4}$ des Kammerraumes beanspruchte resp. die Schichtendicke der Fermentlösung nur ca. 5 mm betrug.

Die gefüllte Kuvette wurde nun mit dem Absorptionssystem des Gasentwicklungsapparates, der lange vorher schon in Gang gebracht war, verbunden. Die Verbindung geschah in allen Versuchen bis auf jene der Tabelle 5, worin andere Anordnung getroffen war, durch einen kurzen Gummischlauch von 4 mm Wandstärke und 3 mm innerem Durchmesser. Im übrigen wurden Verbindungen mit Kautschukschläuchen, soweit es nür irgend möglich war, durch direktes Anschmelzen der Absorptionsröhren und der aus einem Stück geblasenen Waschflaschen usw. umgangen. Die nähere Anordnung ist in den einzelnen Versuchen angegeben. Das ganze System (Kuvette + Absorptionsröhren) wurde nun bis zu dem auf Vakuumhaltung geprüften Hahne des Entwicklungsappa-

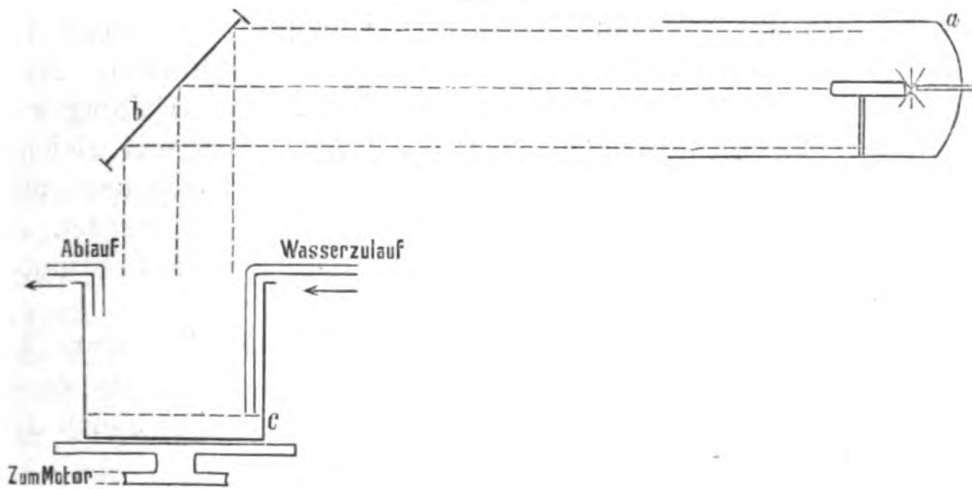
1) Von Steinheil Söhne, optisch-astronomische Werkstätte.

rates evakuiert, dann der Hahn geöffnet und das Gas langsam durchgeleitet. Evakuierung und Durchleitung wurden sodann noch zweimal wiederholt und schließlich die zu- und abführende Röhre der Kuvette abgeschmolzen. Sämtliche Operationen geschahen im Dunkelzimmer bei möglichst schwacher Beleuchtung. Die Kuvetten waren während der ganzen Zeit bis zur Bestrahlung in Eis gepackt.

3. Belichtungsquelle. Benutzt wurde eine Kohlenbogenreflektorlampe von 30 Ampère und 110 Volt von Reiniger, Gebbert & Schall.

Die von der Lichtquelle resp. dem Magnalium-Hohlspiegel (a) Fig. 2 ausgehenden parallelen Strahlen fielen auf einen Planspiegel aus Magnaliumlegierung (b) und wurden zu einer darunter befindlichen Wanne (c) geleitet, auf deren Wasserspiegel sie mit senkrechter Incidenz einfielen.

Fig. 2.



Die Wanne aus Blech hatte einen Durchmesser von 38 cm und eine Höhe von 30 cm, in 6 cm Höhe vom Boden war eine siebförmig durchlöchernte Platte (c), auf der die Kuvetten und die sonstigen Belichtungsgefäße ruhten. Die Wanne wurde 20 cm hoch mit Wasser gefüllt, das durch doppelten Zu- und Ablauf sich fortwährend erneuerte, so daß die Temperatur in der Höhe der Kuvetten konstant auf 12° gehalten werden konnte. Um die Belichtungsverhältnisse für die eingelegten Kuvetten völlig gleich zu gestalten, stand die Wanne auf einer Drehscheibe und drehte sich ca. 20mal in der Minute in ruhigem Gange, so daß störende Reflexionen durch Wellenbewegungen des Wassers ausgeschlossen waren.

4. Bestimmung des Invertierungsvermögens. Je 5 ccm Fermentlösung wurden nach der Exposition mit 15 ccm Rohrzuckerlösung von 15 % versetzt und 10—20 Stunden (die genaueren Zeiten sind in den Versuchstabellen angegeben) in einem dunkeln Raum bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Bestimmung erfolgte mittels eines Halbschattenapparates nach Laurent.

5. Intensität und spektrale Verteilung der benutzten Lichtquelle im Vergleiche zu Sonnenlicht. Hierüber gibt folgender Versuch einigen Aufschluß.

Die beiden Kuvetten wurden mit je 12 ccm Fermentlösung (0,4 %) + Eosin $\frac{1}{2000}$ -n. unter Luftgegenwart gefüllt und unter Wasser von 10° gleichzeitig im Freien den durch den Magnalium-Planspiegel senkrecht gerichteten Strahlen der Mittagssonne 10 Minuten lang ausgesetzt. Es war ein wolkenloser Tag im Februar, die Sonne indes von einem leichten Dunstschleier überdeckt. In der ersten Kuvette war die Quarzplatte nach oben gerichtet, in der zweiten die Glasplatte. Letztere war noch überdeckt von einer zweiten, um das Ultraviolett völlig auszuschließen. Nach Entleerung der Kuvetten wurde eine zweite analoge Füllung vorgenommen und die Kuvetten in gleicher Anordnung und gleicher Zeitdauer (10 Minuten) den Strahlen der Reflektorbogenlampe ausgesetzt. Die 4 belichtet gewesenen Fermentlösungen wurden sodann mit Rohrzucker versetzt und die Invertierung nach 15 Stunden bestimmt.

Die folgende Tabelle gibt die Drehungen und die daraus berechnete Invertierung resp. die Schädigung des Fermentes durch das Licht, wenn die Invertierung im Dunkelversuche gleich 100 gesetzt wird.

Um eventuellem Mißverständnis vorzubeugen, sei darauf aufmerksam gemacht, daß die Berechnung der Invertierung auf vergleichbare Zahlen hier und ebenso in allen folgenden Tabellen somit anders als in der früheren Abhandlung ist. Dort wurde die (theoretisch) vollständige Invertierung 100 gesetzt, hier die innerhalb der Invertierungsstunden erreichte Invertierung der Dunkelversuche.

Tabelle 1.

Lichtquelle	Drehung	Invertierung Dunkelversuch = 100 gesetzt	Schädigung des Inverters Dunkelversuch = 0 gesetzt
Sonne durch Quarz	+ 5° 25'	29,8	70
„ durch Glas	+ 4° 09'	47,7	52
Bogenlampe Quarz	+ 5° 08'	33,9	66
„ Glas	+ 4° 26'	43,8	56
Dunkelversuch	+ 0° 27'	100	0

Ergebnis: Im sichtbaren Teile ist das Bogenlicht dem Sonnenlichte ein wenig überlegen, die Schädigung steht im Verhältnisse von 14:13. Im ultravioletten Teile hingegen war das Sonnenlicht erheblich voraus, das Verhältnis ist 5:9 nach Abzug der Schädigung durch den sichtbaren Teil. Der Vergleich gilt selbstverständlich für das Absorptionsgebiet des Eosins, also für das Grün des sichtbaren Spektrums und für das Ultraviolett von ungefähr $370 \mu\mu$ ab und hat nur den Wert einer ungefähren Orientierung.¹⁾ Auch ist die Lichtquelle nicht konstant im strengeren Sinne, indem sie von der wechselnden Beschaffenheit der Kohlen und manchem anderen abhängig ist. Immerhin waren die erzielten Wirkungen (Schädigung des Invertins) bei gleicher Belichtungsdauer annähernd die gleichen wie die folgenden Tabellen ergeben.

I. Schädigung des Invertins bei Anwesenheit verschiedener Gase.

1. Versuche in Wasserstoff- und Sauerstoffatmosphäre in Quarz- und Glasgefäßen.

Der Wasserstoff wurde in einem Kipp'schen Apparate aus reinem Zink mit ausgekochtem Wasser und Salzsäure dargestellt. Er passierte zunächst eine Waschflasche mit Silbernitratlösung zur Absorption etwa vorhandener Spuren von SH_2 und eine Waschflasche mit alkalischer Pyrogallollösung, sodann ein Verbrennungsrohr, in welchem zwei blanke Kupferdrahtspiralen von je 12,5 cm Länge zum Glühen gebracht waren, und schließlich eine Waschflasche mit Wasser, um das Gas abzukühlen, mit Wasserdampf gesättigt in die Kuvetten zu führen und Konzentrationsänderungen in der Fermentlösung durch seine Durchleitung zu vermeiden. Die Waschflasche war an das Kuvettenzufuhrrohr direkt angeschmolzen. Die Verbindung mit dem Verbrennungsrohr aber mußte, da ein Anschmelzen nicht ausführbar war, durch einen kurzen neuen Gummischlauch von 4 mm Wandstärke und 3 mm Lumendurchmesser bewerkstelligt werden. Im übrigen wurden Verbindungen mit Kautschukschläuchen, soweit es nur irgend möglich war, durch

1) Nach P. Krüß, Über die Absorption organ. Farbstoffe im Ultraviolett. *Zeitschr. f. physik. Chemie* 51, 257 absorbiert eine Eosinlösung $\frac{1}{100}$ -n. in 1 mm Schichtdicke das Licht von der Wellenlänge $569-420 \mu\mu$ und einseitig von $367 \mu\mu$ an im Ultraviolett.

direktes Anschmelzen der Röhren etc. umgangen. Dasselbe gilt für die Versuchsanordnungen aller folgenden Tabellen.

Tabelle 2.

Die Belichtungsdauer betrug 25 Stunden, die Invertierung $10\frac{1}{2}$ Stunden. Der Sauerstoff wurde aus Kaliumchlorat entwickelt.

Art der Bestrahlung	Art der Gasfüllung	Drehung	Invertierung, Wasserstoffdunkelversuch = 100 gesetzt %	Schädigung des Invertins, Dunkelversuch = 0 gesetzt %
Durch Quarz	Sauerstoff	+ 6° 32'	17,3	83
"	Wasserstoff	+ 4° 51'	46,4	54
" Glas	Sauerstoff	+ 3° 48'	64,5	35
"	Wasserstoff	+ 1° 48'	99,1	0,9
Dunkelversuch	Sauerstoff	+ 1° 50'	98,6	1,4
"	Wasserstoff	+ 1° 45'	100	0

Resultat: Im ultraviolettfreien Lichte ist eine Schädigung des Fermentes in Wasserstoffatmosphäre in merkbarer Weise nicht eingetreten, die Differenz von 0,9% liegt noch innerhalb der Fehlerquellen. Die Schädigung bei Sauerstoffgegenwart hingegen beträgt 35%.

Bei Anwesenheit des ultravioletten Lichtes wurde sie bei O-Gegenwart auf 83% erhöht. Eine bedeutende Schädigung (54%) zeigte sich aber auch in Wasserstoffatmosphäre. Es braucht kaum erwähnt zu werden, daß diese Zahlen nur für die angewandte und im Eingange beschriebene Belichtungsquelle Geltung haben.

2. Versuch in Kohlensäure- und Sauerstoffatmosphäre.

Das Kohlenstoffdioxid wurde aus Marmor, mit ausgekochtem Wasser und reiner Salzsäure entwickelt und passierte eine Waschflasche mit Wasser und das Verbrennungsrohr mit Kupferspiralen. Belichtungsdauer 12 Stunden. Invertierungsdauer in Versuch 1 17 Stunden, in Versuch 2 15 Stunden. Die CO_2 wurde vorher nicht ausgetrieben; wegen der die Invertierung beschleunigenden (CO_2 -Wirkung (Säurewirkung)) sind daher die erhaltenen Drehungsabnahmen größer als in den anderen Versuchen.

Tabelle 3.

Art des Bestrahlungsgefäßes	Gasfüllung	Drehung	Invertierung, Mittel der Dunkelversuche = 100 gesetzt	Schädigung des Invertins, Dunkelversuch = 0 gesetzt	
1. Versuch	Quarz	Sauerstoff	+ 3° 55'	41,9	58
	"	Kohlensäure	+ 0° 59'	85,5	14
	Glas	"	- 0° 15'	100	0
	Dunkelversuch	"	- 0° 10'	100	0
2. Versuch	Quarz	Kohlensäure	+ 0° 28'	81,0	19
	"	"	+ 0° 23'	82,0	18
	Dunkelversuch	"	- 1° 10'	100	0
	"	"	- 1° 12'	100	0

Resultat: Die Schädigung des Invertins im ultravioletten Lichte zeigt sich auch in CO₂-Atmosphäre und betrug 14—19%, gegenüber 58% des gesamten Lichtes bei 0-Gegenwart. Im Vergleiche zu dem folgenden Versuche erscheint sie etwas stärker, was vielleicht dahin zu deuten ist, daß die CO₂ als Säure im ultravioletten Lichte einen gewissen Einfluß auf das Ferment hatte.

3. Versuch in Stickstoffatmosphäre.

Der Stickstoff wurde durch Erwärmung einer konz. Lösung von Ammoniumchlorid + Kaliumnitrit in einem Kolben mit Rückflußkühler entwickelt. Er passierte eine Waschflasche mit 10prozentiger Schwefelsäure, eine zweite solche mit Neßler's Reagens und eine dritte mit alkalischer Pyrogallollösung. Zwischen 1 und 2 war durch eine T-Verbindung eine 760 mm lange senkrechte Glasröhre eingeschaltet, welche an ihrem unteren offenen Ende in eine Schale mit Quecksilber tauchte. Sie diente als Ventil bei ev. vorübergehend einsetzender stürmischer N-Entwicklung.

Tabelle 4.

Belichtungsdauer 12 Stunden. Invertierungsdauer 15 Stunden.

Bestrahlungsgefäß	Gasfüllung	Drehung	Invertierung, Mittel der Dunkelversuche = 100 gesetzt	Schädigung des Invertins, Dunkelversuch = 0 gesetzt
Quarz	Stickstoff	+ 2° 35'	83,6	16
"	"	- 2° 37'	82,9	17
Glas	"	+ 1° 36'	100	0
Dunkelversuch	"	- 1° 34'	100	0

4. Gleichzeitiger Versuch in Stickstoff- und Wasserstoffatmosphäre.

Die Darstellung des N und H und die Vorlagen waren dieselben wie in Tabelle 2 und 4. Die Verbindung zwischen Verbrennungsrohr und Kuvette aber wurde mit Weglassung des bisher verwendeten dicken Kautschukschlauches und der zwischengeschalteten Wasserflasche dadurch bewerkstelligt, daß das ausgezogene Ende des Verbrennungsrohres mit einer Lage von Picein¹⁾ umkleidet, 5 cm weit in das Zuführungsrohr der Kuvette eingeschoben und durch Schmelzung des Piceins die gasdichte Verbindung hergestellt wurde.

Tabelle 5.

Belichtungsdauer 20 Stunden. Invertierungsdauer 15 Stunden

Bestrahlungsgefäß	Gasfüllung	Drehung	Invertierung, Mittel der Dunkelversuche = 100 gesetzt	Schädigung des Invertins, Dunkelversuche = 0 gesetzt
Quarz	Wasserstoff	+ 3° 07'	68,1	32
"	Stickstoff	+ 3° 10'	67,3	33
Dunkelversuch	"	+ 0° 51'	100	0

Resultat der Versuche Tabelle 4 und 5 ist: Die Schädigung des Invertins durch ultraviolettes Licht tritt auch in Stickstoffatmosphäre ein und ist ebenso groß wie in Wasserstoffatmosphäre.

II. Schädigung des Invertins in Wasserstoffatmosphäre bei Zusatz von sauerstoffabsorbierenden Mitteln.

Die vorausgegangenen Versuche ergaben, daß im ultravioletten Lichte eine Schädigung in mit H, CO₂, N gefüllten Quarzkuvetten eintritt, obwohl bei der Füllung mit derselben Sorgfalt zu Werke gegangen wurde wie in den in der früheren Abhandlung aufgeführten Versuchen in Glasgefäßen, in denen eine merkbare, über die Fehlergrenzen hinausgehende Schädigung mit Sicherheit bei der angewandten Lichtintensität und Belichtungsdauer nicht beobachtet werden konnte. Man könnte dem entgegenhalten, daß in beiden Versuchsreihen noch Spuren von Sauerstoff zugegen gewesen seien.

1) B. Walter, Über einen neuen Kitt für physikal. Apparate. Annal. d. Physik IV 18 1905.

welche aber nur in den Versuchen mit Quarzkuvetten entsprechend der größeren Energie der ultravioletten Strahlen sich geltend machen konnten. Bei näherer Betrachtung wird indes die Berechtigung dieses Einwandes sehr herabgedrückt. Erstens war das Invertierungsvermögen des Fermentes bei Belichtung in Glasgefäßen mit Wasserstofffüllung vollständig gleich geblieben, gleichgültig, ob ein fluoreszierender Stoff (Eosin) zugegen war oder nicht, was nicht möglich wäre, wenn Spuren von Sauerstoff zugegen gewesen wären, und zweitens ist in den Versuchen in Quarzkuvetten die Schädigung bei gleicher Belichtungsdauer sehr annähernd immer die gleiche, was kaum möglich wäre, wenn diese Schädigung nur der Ausdruck einer zufälligen Verunreinigung mit Sauerstoff wäre.

Um aber nichts unversucht zu lassen, wurden die folgenden Versuche mit Zusatz von Sauerstoffängern in das Belichtungsgefäß vorgenommen. Zu diesem Zwecke wurde das aus der Kuvette ableitende Glasrohr in folgender Weise umgeändert (Fig. 3). Ein T-Rohr wurde an ihm in einem Winkel von 45 Grad zur Ebene der Quarzplatte angeschmolzen. Das obere, zur Luftpumpe führende Ende a war offen und nur etwas eingezogen, um das spätere Abschmelzen zu erleichtern, das untere, kugelig erweiterte Ende b war zugeschmolzen und diente zur Aufnahme des Absorptionsmittels.

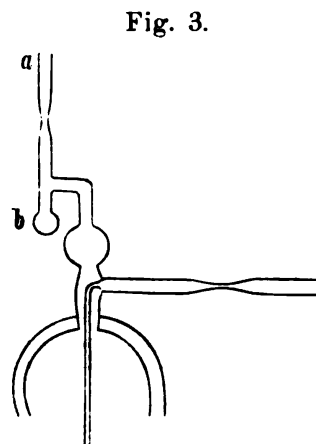


Fig. 3.

Man hatte es dadurch in der Hand, nach Belieben das Absorptionsmittel während der Belichtung unvermischt mit der in der Kuvette befindlichen Fermentlösung in der Absorptionskugel zu lassen oder dasselbe der Fermentlösung durch Herüberspülen zuzumischen. Vor der Belichtung wurden die Kuvetten in jedem Versuche 20 Stunden in Eis gepackt stehen gelassen, um dem Absorptionsmittel Zeit zur ev. Absorption des Sauerstoffs zu lassen. Die Belichtung dauerte bei allen Versuchen 15 Stunden, die Invertierung ebenfalls 15 Stunden.

1. Versuche mit Bisulfit.

Die Quarzkuvetten wurden zunächst in der üblichen Weise mit Fermentlösung gefüllt, einmal ausgepumpt und mit Wasserstoff gefüllt. Sodann wurde in die Absorptionskugel eine gewogene Menge von vollständig trockenem Natriumbisulfit rasch eingebracht

und noch zweimal ausgepumpt resp. mit Wasserstoff gefüllt und schließlich die zu- und abführende Röhre der Kuvette zugeschmolzen. Durch Neigen der Kuvette wurde hierauf etwas Fermentlösung in die Absorptionskugel fließen gelassen, um das Bisulfat zu lösen. In einem Versuche blieb die so hergestellte Lösung in der Absorptionskugel, in zwei anderen wurde sie in die Kuvette zurücklaufen gelassen. Die Mengen des angewandten Bisulfits waren nur kleine, da 1 mg Bisulfit bereits ungefähr 0,1 ccm Sauerstoff absorbiert. Es war daher nicht zu erwarten, daß diese Mengen, auch wenn sie zur Fermentlösung gelassen wurden, eine Schädigung derselben herbeiführten. Das Ergebnis der Dunkelkontrollversuche in Glasgefäßen, deren Ausführungsröhre in gleicher Weise wie bei den Kuvetten umgestaltet war, bestätigte diese Erwartung. In den 2 Dunkelversuchen bei Mischung der Sulfitlösung mit der gesamten Fermentlösung war die Invertierung sogar höher als in dem Dunkelversuche, in welchem die Sulfitlösung außen blieb. Es erklärt sich dies durch die Beschleunigung, welche der Invertierungsprozeß durch das sauer reagierende Bisulfit erfährt. In den folgenden Tabellen ist immer der Wert des korrespondierenden Dunkelversuches = 100 gesetzt.

Tabelle 6.

	Drehung	Invertierung, Dunkelversuch = 100	Schädigung des Invertins. Dunkelversuch = 100
Bisulfit 4 mg in die Quarzkuvette gespült, belichtet	+ 3° 00'	71,6	28
" 100 mg in der Absorp- tionskugel der Quarzku- vette belassen, belichtet	+ 3° 25'	76,2	24
" 4 mg in das Glasgefäß, dunkel	+ 1° 12'	100	0
" 100 mg in der Absorptions- kugel des Glasgefäßes be- lassen, dunkel	+ 1° 55'	100	0

Tabelle 7 (teilweise Wiederholung des Versuches 6).

Bisulfit 13 mg in die Quarzkuvette gespült, belichtet	-- 1° 58'	74,0	26
" " " in das Glasgefäß ge- spült, dunkel	-- 0° 01'	100	0

2. Versuche mit Phosphor.

Nach einmaliger Evakuierung und Füllung der Kuvette mit Wasserstoff wurde, während die Wasserstoffentwicklung noch im Gange war, ein zylindrisches Stück Phosphor von ca. 0,2 Gewicht, das unter Wasser bereit lag, rasch mit Filtrierpapier abgetrocknet und in die Ausflußröhre auf den Boden der Absorptionskugel fallen gelassen. Hieran schloß sich unmittelbar die 2. Evakuierung und Wasserstofffüllung usw. Nach dem Zuschmelzen der Leitungsröhren wurde der Phosphor durch vorsichtiges Erwärmen des Bodens der Absorptionskugel zum Schmelzen gebracht, so daß sich sein Dampf in der ganzen Kuvette verbreitete. Die Operation war im vollständig verdunkelten Zimmer vorgenommen. Es war keine Spur von Leuchten wahrnehmbar. Nach 20stündigem Stehen in Eis wurde 15 Stunden lang belichtet und die geschmolzenen Enden der Leitungsröhren im Dunkelmzimmer abgesprengt, sofort trat lebhaftes Leuchten in der Kuvette auf. Dasselbe war in der analog behandelten 2. Kuvette und im Dunkelkontrollversuch mit Phosphor der Fall. Durch die Lösungen wurde nunmehr zur Entfernung des Phosphordampfes Wasserstoff durchgeleitet und ihre Acidität bestimmt. Sie war überall dieselbe: 1 ccm Fermentlösung brauchte 0,8 ccm $\frac{1}{100}$ -n. Lauge, gleich der der 2. Dunkelkontrollflasche, welcher kein Phosphor beigegeben war. Es war somit infolge des Phosphorzusatzes keine neue Säure gebildet worden. Die geringe Acidität rührte von der ursprünglichen sauren Beschaffenheit des Präparates her.

Tabelle 8.

	Drehung	Invertierung, Dunkelversuch = 100	Schädigung, Dunkelversuch = 0
1. Quarzkuvette mit Phosphor	+ 2° 50'	79,7	22
2. Dunkelkontrollversuch mit Phosphor	+ 2° 53'	78,0	22
1. Dunkelkontrollversuch mit Phosphor	+ 1° 35'	100	0
2. dgl. ohne Phosphor	+ 1° 33'	100	0

Ergebnisse der Sulfit- und Phosphorversuche: Die Schädigung des Invertins durch das ultraviolette Licht in Wasserstoffatmosphäre bei Gegenwart von Bisulfit oder Phosphor ist ebenfalls vorhanden und zwar in annähernd gleicher Größe wie in den früheren Versuchen. Durch letzteres wird der Einwand ent-

kräftet, daß dieses Resultat die Folge einer schädigenden Einwirkung des Sulfits oder des Phosphors gewesen wäre, welche entgegen den Kontrollversuchen im Dunkeln nur im Lichte aufgetreten sei.

III. Verhalten des Invertins in Stickstoffatmosphäre bei Zusatz fluoreszierender Stoffe.

Es erhebt sich nun die Frage: kann die nach vorausgegangenen Versuchen nunmehr mit Sicherheit anzunehmende schädigende Wirkung des ultravioletten Lichtes in sauerstofffreier Atmosphäre durch Anwesenheit von fluoreszierenden Stoffen beschleunigt werden? Zur Beantwortung dieser Frage wurden zwei fluoreszierende Stoffe ausgewählt, deren Absorption im ultravioletten Gebiet bekannt ist. Es ist das von P. Krüß¹⁾ untersuchte Eosin und das dichloranthracendisulfonsaure Natron, deren ultraviolettes Absorptionsspektrum in einer früheren Abhandlung abgebildet ist.²⁾

Tabelle 9.
Versuch mit Eosin $\frac{1}{5000}$ -n.
Exposition 15 Stunden.

	Drehung	Invertierung, Dunkelversuch = 100 gesetzt
Quarzgefäß mit Eosin	+ 0° 43'	91,4
ohne "	+ 1° 31'	80,3
Glasgefäß mit Eosin	+ 0° 11'	98,0
ohne "	+ 0° 07'	99,0
Dunkelversuch mit Eosin	- 0° 01'	100
" ohne "	+ 0° 04'	100

Tabelle 10.
Versuch mit Dichloranthracendisulfonat $\frac{1}{500}$ -n.
Exposition 22 Stunden.

	Drehung	Invertierung, Mittelwert des Dunkelversuches = 100
Quarzgefäß mit Zusatz	+ 1° 08'	94,9
ohne "	+ 2° 45'	74,0
Dunkelversuch mit Zusatz	+ 1° 03'	100
" ohne "	+ 1° 05'	100

1) l. c.

2) Dieses Arch. Bd. 82, 222.

Ergebnis: Bei Zusatz von Eosin oder Dichloranthracendisulfonat ist die Schädigung des Invertins durch das Licht viel geringer als in den Versuchen ohne Zusatz. Im Eosinversuch ist das Verhältnis annähernd 1:2. Im Anthracendisulfonatversuch, wo die Belichtung länger dauerte, 1:5.

Hieraus folgt:

1. Die Wirkung des Ultraviolett bei Sauerstoffabwesenheit kann durch Zusatz fluorescierender Stoffe nicht beschleunigt (sensibilisiert) werden, im Gegenteil ihre Anwesenheit wirkt wohl infolge von Absorption eines Teiles der strahlenden Energie verzögernd.

2. In der Tatsache der Nichtsensibilisierung liegt ein neuer Beweis dafür, daß die Schädigung des Invertins in Wasserstoff, Stickstoff, Kohlensäure nicht durch Spuren von anwesendem Sauerstoff verursacht sein kann. Nachdem laut Versuch Tabelle 1 Eosin auch im Ultraviolett bei O-Gegenwart stark sensibilisiert, hätte der Versuch Tabelle 9 und 10 nicht in dieser Weise ausfallen können.

IV. Schlußbemerkungen.

Überblickt man die im Vorausgegangenen beschriebenen Versuche, so kann man sich des Eindruckes, daß ihre Resultate zwingende sind, nicht verschließen. Das Ergebnis der Versuche mit Zusatz von sauerstoffabsorbierenden Mitteln (Bisulfit und Phosphor) und von fluorescierenden Substanzen in die Belichtungskammer selbst lassen keine andere Deutung zu, als daß eine Lichtwirkung auch bei absolutem Sauerstoffausschluß statthat und man daher vor der Notwendigkeit steht, zwei Fälle von biologischer Lichtwirkung auseinanderhalten zu müssen. Selbstverständlich bezieht sich diese Unterscheidung nur auf die Bedingungen, unter welchen die Lichtwirkung zustande kommt und präjudiziert nichts über die nähere Art der Wirkung in beiden Fällen resp. die dabei stattfindende chemische Veränderung des Fermentes.

Der erste Fall tritt in sicher nachweisbarer Weise schon im sichtbaren Lichte ein und ist im ultravioletten entsprechend der größeren Absorption dieser Strahlen noch bedeutend erhöht. Er ist dadurch charakterisiert, daß die Gegenwart von Sauerstoff notwendige Bedingung ist und der Zusatz von fluorescierenden Substanzen um das Vielfache beschleunigend wirkt.

Der zweite Fall tritt in deutlich nachweisbarer Weise im sichtbaren Lichte noch nicht auf, sehr stark hingegen in jenem Lichte, das ultraviolette Strahlen enthält, wenigstens gilt dies für die von uns angewandte Lichtintensität resp. Bestrahlungsdauer (ca. 15 Stunden Sonnenlicht oder ihm gleichwertiges Kohlenbogenlicht) und dem von uns gewählten Versuchsobjekte.

Sauerstoffanwesenheit ist keine Bedingung für ihn und der Zusatz von fluoreszierenden Substanzen bewirkt keine Beschleunigung (Sensibilisierung), wenigstens nicht nach den bisherigen Versuchen.

Man kann es als wahrscheinlich bezeichnen, daß diese beiden Fälle von Lichtwirkung nicht bloß bei Invertin, sondern auch bei anderen Fermenten und bei Zellen resp. bei den in ihnen tätigen Enzymen statthaben, da unsere bisherigen Untersuchungen über die Wirkung des Lichtes bei diesen Objekten in den Hauptzügen jedesmal zu den gleichen Ergebnissen geführt haben.¹⁾ In dieser Beziehung ist es daher von Interesse, die Arbeiten, welche die Bakteriologen über die bakterizide Wirkung des Lichtes, insbesondere hinsichtlich der Frage, ob hierzu die Anwesenheit von Sauerstoff notwendig ist, unternommen haben, zur Besprechung heranzuziehen. Es haben sich zahlreiche Untersucher mit dieser Frage beschäftigt und die Ergebnisse fielen sehr widersprechend aus. Einige Forscher (Ledoux-Lebard, Buchner) sprachen dem O jede Bedeutung ab; allerdings sagte Buchner von seinen Versuchen selbst, daß bei seiner Versuchsanordnung von einem wirklichen Ausschlusse des Sauerstoffs keine Rede sein könne. Andere (Downes und Blunt, Ducleaux, Roux, Dieudonné) sprechen sich für die Notwendigkeit des O aus. Eine dritte Gruppe (Mamont, Kedzior) endlich vertritt die Ansicht, daß der O zwar die bakterizide Wirkung des Lichtes begünstige, aber keine notwendige Bedingung für dieselbe sei.

Der letzte Bearbeiter dieses Themas, V. Bie²⁾, hat in zahl-

1) Aus dieser Gleichheit folgt mit großer Wahrscheinlichkeit, daß die Wirkung des Lichtes eine direkte d. h. auf das Invertin selbst gerichtete ist und nicht sekundär durch chemische Veränderung einer die Invertinpräparate begleitenden Verunreinigung oder durch eine sonstige Nebenwirkung bedingt ist.

2) Mitteilungen aus Finsen's Lichtinstitut Heft 9, S. 5—74. Hier ist auch die Literatur ausführlich kritisch besprochen.

Die erst bei der Korrektur uns bekannt gewordene Arbeit von Thiele und Wolf: Über die Abtötung der Bakterien durch Licht. Arch. f. Hygiene 57, 29, 1906 konnte nicht mehr berücksichtigt werden.

reichen Versuchen die Wirkungen des Kohlenbogenlichtes im Finsenschen Konzentrationsapparat auf Kulturen des fakultativen anaeroben *Staphylococcus pyog. aureus* bei Durchleitung von Luft oder von Wasserstoff, welcher aus Zink und Schwefelsäure entwickelt und vor Eintritt in die Belichtungskammer durch ein glühendes mit Kupfer gefülltes Röhrchen geleitet worden war, untersucht und kommt zu folgenden Ergebnissen: „Enthält das Licht die äußersten ultravioletten Strahlen, die Glas nicht passieren können, so ist die bakterizide Wirkung nur in geringem Grade vom Vorhandensein des O abhängig. Der Unterschied zwischen der Widerstandskraft der Bakterien in Wasserstoff und in atmosphärischer Luft wird dadurch vergrößert, wenn das Licht dieser ultravioletten Strahlen beraubt wird, indem es durch Glas geht, je weniger chemische Strahlen das Licht enthält, desto mehr scheint demnach die bakterizide Wirkung von der Anwesenheit von O abzuhängen.“

Es muß hervorgehoben werden, daß die Versuche von Bie, so sorgfältig sie auch in der Mehrzahl der Anordnungen durchgeführt zu sein scheinen, nicht als völlig beweisend anzusehen sind. Denn erstens fehlt der Nachweis, daß der von ihm verwendete Wasserstoff wirklich frei von Sauerstoff gewesen ist, indem er keine Versuche mit Zusatz von sauerstoffabsorbierenden Mitteln in dem Belichtungsraum selbst angestellt hat und zweitens gehört die von ihm verwendete Bakteriumart möglicherweise zu jenen Bakterien, welche nach Pfeffer das Vermögen besitzen Sauerstoff aufzuspeichern und diesen Sauerstoff nur langsam an sauerstofffreie Räume abgeben. Es ist möglich, daß die von Bie gefundene, immerhin noch recht erhebliche Wirkung des sichtbaren Lichtes im Wasserstoffstrom z. T. auf diesen Fehlerquellen beruht. Im übrigen aber darf man wohl aus der Ähnlichkeit seiner und unserer Ergebnisse den Schluß ziehen, daß zwischen der Wirkung des Lichtes auf Invertin und auf Bakterien in der Hauptsache Wesensgleichheit besteht und auch bei letzteren die oben charakterisierten zwei Fälle von Lichtwirkung unterschieden werden müssen.

Was nun die chemische Veränderung, welche das Ferment oder die Zelle in diesen beiden Fällen erfährt, anlangt, so ist die Wirkung im ersten Fall wohl als ein Oxydationsvorgang aufzufassen, da Sauerstoffgegenwart eine notwendige Bedingung für sie ist. Bei dem zweiten konnte man, solange die Versuche sich nur auf Wasserstoff beschränkten, vielleicht an eine besondere Rolle desselben, gewissermaßen an eine Aktivierung denken. Nachdem aber besonders darauf gerichtete Versuche (Tab. 5) ergeben haben, daß

die Schädigung des Invertins in Stickstoff ebenso groß ist wie in Wasserstoff, hat diese Vorstellung keine weitere Berechtigung.

Unter den übrigen Möglichkeiten dürften die folgenden zunächst in Frage kommen: entweder es findet eine Sauerstoffabspaltung statt oder es spielt die Zerlegung (Aufspaltung) von Wasser eine wesentliche Rolle. Die erstere Annahme erscheint zufolge des Umstandes, daß eine Sensibilisierung auf Zusatz fluoreszierender Stoffe nicht beobachtet werden konnte, nicht sehr wahrscheinlich. letztere eröffnet vielleicht die Aussicht zu einer einheitlichen Auffassung der chemischen Vorgänge der biologischen Lichtwirkung zu gelangen.

Da die genannten Möglichkeiten einer experimentellen Prüfung zugänglich sind, so ist es angezeigt, ihre nähere Diskussion zu verschieben, bis weitere experimentelle Ergebnisse vorliegen.

XXI.

Über experimentelles, neurotisches Lungenödem.

Von

Dr. L. Jores,

Professor für patholog. Anatomie an der Kölner Akademie für prakt. Medizin.

Es ist bekannt, daß das Stauungsödem der Lunge vielfach dann vermißt wird, wenn es der Theorie nach am ehesten zu erwarten ist, so vor allem bei Mitralfehlern und bei brauner Induration der Lunge. Für die letztere, sehr auffällige Erscheinung, daß selbst die Stauungslunge in der Regel nicht zu Ödem führt, hat vor 2 Jahren Koester¹⁾ eine Erklärung gegeben. Er meint, es komme zunächst eine Verminderung der Transsudation aus den Lungenkapillaren in Betracht, die eine Folge der Erhöhung des Gewebsdruckes ist. Vor allem aber weist er darauf hin, daß die Stauung im kleinen Kreislauf sich anders verhält, als die bei behindertem Venenabfluß im großen Kreislauf, sie ist keine venöse Stauung. „Die mechanischen Verhältnisse liegen zwar wie bei venöser Hyperämie, aber das Blut, welches gestaut wird, ist nicht und wird nicht venös, sondern arteriell und zwar hocharteriell.“ Denn, so führt Koester weiter aus, durch die in das Alveolarlumen hineinragenden, erweiterten Kapillaren wird die Berührungsfläche mit der atmosphärischen Luft vergrößert und da außerdem die Strömung in den Kapillaren (wenigstens bei Inkompensation) verlangsamt ist, hat das Blut noch mehr als unter normalen Verhältnissen Gelegenheit, sich mit Sauerstoff zu sättigen. Koester meint nun weiter, daß im allgemeinen Drucksteigerung in den Kapillaren an sich nicht die Wand derselben durchlässiger mache für flüssige Bestandteile des Blutes. Bei arterieller Hyperämie sei die Transsudation nicht vermehrt, dagegen erfolge Ödem bei venöser Hyperämie mit Drucksteigerung und Verlangsamung der

1) Sitzungsber. d. Niederrh. Ges. f. Natur- u. Heilkunde zu Bonn 1903.

Strömung. Es sei die Rückwirkung des Gasaustausches und des Stoffwechsels, welche bei arterieller Hyperämie die Kapillarwand resistenter, bei venöser Hyperämie durchlässiger mache.

Trotzdem diese Anschauung Koester's nicht durch besondere Untersuchungen gestützt wird, sondern eine mehr theoretische Überlegung darstellt, schien sie mir eine gewisse Berechtigung und Wahrscheinlichkeit zu besitzen, und ich suchte sie zum Ausgangspunkt einer Untersuchung über das Lungenödem zu machen. Da nämlich zweifellos das Blut in den Kapillaren der Lunge unter pathologischen Verhältnissen mehr oder weniger stark venös werden, oder richtiger gesagt bleiben kann, nämlich wenn die Sauerstoffaufnahme durch irgendwelche Momente behindert ist, so kann man daran denken, die beiden Bedingungen Venosität des Lungenblutes und behinderter Abfluß desselben aus den Lungenvenen zu setzen, um im Experiment Ödem zu erzeugen.

Wenn man bedenkt, wie schwer es Welsch¹⁾ geworden ist, durch Stauung bei Tieren Lungenödem zu erzeugen, nämlich erst durch Unterbindung sämtlicher Venen beider Lungen, oder durch Verlegung fast aller großen, von der Aorta abführenden Gefäße, so liegt die Vermutung nahe, daß nur die andere Bedingung, nämlich die Venosität des Lungenblutes, gefehlt habe, um den Effekt auch bei weniger schweren Eingriffen am Zirkulationsapparat zu erreichen.

Freilich sind nun meine Bemühungen, auf dem genannten Wege Lungenödem zu erzeugen, nicht zum Ziele gelangt. Die technischen Schwierigkeiten sind sehr erhebliche und waren für mich lange Zeit schon aus Mangel an geeigneten Apparaten und Laboratoriumseinrichtungen unüberwindlich. Der weiter unten mitzuteilende Versuch (4), in welchem die erwähnten Bedingungen wohl getroffen wurden, ist überdies negativ ausgefallen. Indessen leitete mich ein Vorversuch, bei welchem starkes Lungenödem auftrat, auf einen anderen Weg, in dessen Verfolgung ich zu positiven Ergebnissen gelangt bin.

Versuchsreihe 1.

Venosität des Lungenblutes läßt sich durch Ausschaltung des Gasaustausches naturgemäß nur in einem Teile der Lunge hervorrufen, wenn das Leben des Tieres nicht gefährdet sein soll. Ich suchte dies zu erreichen, indem ich nach Art des Pflüger'schen Lungenkatheters eine Kanüle einführte, die einen Bronchus abschließt, so daß man durch die

¹⁾ Virchow's Archiv Bd. 72.

Kanüle ein nicht sauerstoffhaltiges Gas einatmen lassen kann, oder durch Verschuß derselben die Sauerstoffaufnahme für den abgesperrten Bezirk aufheben kann. Ich wählte zu diesem Zweck eine Glaskanüle, deren Ende kugelförmig aufgeblasen ist. Sie wird von der am Halse quer durchschnittenen Trachea aus eingeführt bis der Knopf in einem Bronchus stecken bleibt. Durch leichten Druck kann das kugelige Ende fest gegen die Bronchialwand gepreßt werden, so daß keine wesentliche Menge Luft nebenher ein- und ausgehen kann.

In dem ersten dieser Versuche (Hund) war die Glaskanüle mit einer Kohlensäure enthaltenden Flasche verbunden worden. Der Hund wurde 20 Minuten nach der Einführung durch Verbluten getötet (in späteren Versuchen durch Nackenstich). Bei der Sektion ergab sich, daß das Ende der Glasröhre in dem Bronchus des linken Unterlappens steckte. In dem unteren Teil der Kanüle befand sich Schaum. Der Unterlappen der linken Lunge sah stark dunkelrot gefärbt aus, während die anderen Lappen leichte rötliche Färbung zeigten und die rechte Lunge sehr blaßrot war. Bei einem Einschnitt in den Unterlappen der linken Lunge entleerte sich auf leichten Druck reichlich schaumige Flüssigkeit. Der Oberlappen der linken Lunge entleerte auf Druck ebenfalls schaumige Flüssigkeit, aber in weit geringerer Menge. Die rechte Lunge war gänzlich frei von Ödem.

Wir sehen also, daß durch eine die Sauerstoffaufnahme behindernde Kanüle ein starkes Ödem in demjenigen Lungenlappen auftritt, in dessen Bronchus die Kanüle steckt. Ein benachbarter Lappen derselben Lunge ist in geringerem Grade ebenso affiziert. Die andere Lunge aber ist gänzlich frei. Bei weiteren Wiederholungen des Versuchs stellt sich das Ödem regelmäßig ein, ist immer mit einer starken Hyperämie, zuweilen mit Hämorrhagie verbunden und es ergibt sich, daß es sehr schnell sich bildet. In einem Versuch tötete ich das Tier (Hund) nach 4 Minuten und fand die Ödembildung schon stark. Es entsteht also analog wie das akute Lungenödem des Menschen „plötzlich“ und ich habe, von der Überzeugung geleitet, daß, wenn man die richtigen Bedingungen trifft, das Lungenödem immer sehr schnell eintreten wird, alle noch hier mitzuteilenden Versuche nicht über 10 Minuten ausgedehnt.

Wie kommt nun das Lungenödem bei Einführung der Kanüle zustande? Seine Beschränkung auf diejenige Lunge, in welcher die Kanüle lag, und seine vorwiegende Entwicklung in dem zu dem betroffenen Bronchus gehörigen Lappen lassen von vornherein ausschließen, daß eine vom Herzen ausgehende Zirkulationsstörung die Ödembildung bedingt haben könnte. Das Ödem in unserem

Versuche ist ein lokales, übrigens das erste experimentelle Ödem, das nicht allgemein ist, und daher haben wir seine Ursache in lokalen Störungen zu suchen. Um diese aufzudecken, war zu prüfen, welche der verschiedenen bei der Kanüleneinführung gesetzten Störungen die Ödembildung im Gefolge habe.

Zunächst prüfte ich, ob die Ausschaltung der Sauerstoffaufnahme für das Zustandekommen des Ödems wesentlich ist. Dies schien mir anfänglich zutreffend. Zwar entsteht das Lungenödem auch, wenn eine offene Glaskanüle in den Unterlappen einer Lunge eingeführt wird, aber da in solchen Fällen dieser Unterlappen an der Atmung nicht mehr teilnimmt, keine Atemluft durch die Kanüle nachweislich austritt, so wäre ja auch hierbei das Moment gestörten Gasaustausches gegeben.

Die Annahme nun, daß Sauerstoffabschluß oder Kohlensäureinatmung allein zu Ödem führen könnte, war nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, da eine Giftwirkung der Kohlensäure in Frage kommen kann. Es ist nämlich eine Erfahrung, welche die Physiologen bei Studien über die Kohlensäureasphyxie gemacht haben, daß bei dieser häufig intensives Lungenödem auftritt. So fand *Benedicenti*¹⁾ als charakteristischen Befund bei der Sektion der Tiere, die an Kohlensäurevergiftung zugrunde gegangen waren, ein Lungenödem und eine „Absorptionspneumonie“. Auch *Winterstein*²⁾ begegnete dem Lungenödem mit Hyperämie bei seinen Versuchen über die Wirkung der Kohlensäure auf das Zentralnervensystem. Da *Winterstein* zu dem Ergebnis gelangt, daß die Kohlensäure außer ihrer lähmenden Wirkung auf das Zentralnervensystem auch erregend auf die peripheren Nerven der Organe einwirkt, erklärt er die Erscheinungen des Ödems ebenfalls als eine Reizerscheinung der Kohlensäure auf die Schleimhaut des Respirationstraktus.

*Mares*³⁾ hat dieser Auffassung widersprochen. Er beobachtete, daß auch nach langdauernder Atmung eines kohlenstoffreichen Gasmisches Ödem dann nicht eintritt, wenn man dafür sorgt, daß Erholung von der Kohlensäureasphyxie eintritt, selbst wenn diese Erholung durch künstliche Manipulationen erzielt werden muß. Ließ *Mares* jedoch das Tier in der Kohlensäureasphyxie sterben, dann zeigten sich die Lungen bei der Sektion hochgradig

1) Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiolog. Abteil. 1896.

2) Ebenda 1900, Suppl.-Bd.

3) Pflüger's Archiv Bd. 91.

ödematös. Dieses Ödem hält Mares demnach nicht, wie Winterstein annahm, für die Ursache der Erstickung, sondern für die Folge des Erstickungstodes durch Kohlensäure, indem die absterbenden Kapillaren und Epithelien für das Blutplasma durchlässig werden.

Versuchsreihe 2.

Bei einem Hunde wird von der am Halse quer abgeschnittenen Trachea aus eine Glaskanüle mit kugeligem Ende eingeführt. Die gewählte Glaskanüle ist dicker als in Versuch 1. Das freie Ende der Kanüle wird mit einem Gasometer, welcher Kohlensäure enthält, verbunden, doch so, daß mittels Ventilflaschen die Ausatemluft entweichen kann. Die Atmung ist sehr verstärkt, so daß der Verbrauch an CO_2 sehr stark ist. Da nach 8 Minuten das vorhandene CO_2 -Quantum nahezu erschöpft ist wird das Tier durch Einstich in die Medulla oblongata getötet. Bei der Sektion zeigt sich, daß das kugelige Ende der Kanüle in dem Hauptbronchus der rechten Lunge liegt, so daß die ganze rechte Lunge der Kohlensäureatmung ausgesetzt war. Die rechte Lunge unterschied sich aber in Farbe und Konsistenz gar nicht von der linken, beide sind blaßrötlich und Ödem ist nirgends vorhanden.

Derselbe Versuch wurde wiederholt, mit der Änderung, daß das freie Ende der eingeführten Kanüle einfach mit einer großen kohlensäurehaltigen Flasche verbunden war. Die Atemzüge waren bedeutend vertieft. Dauer des Versuchs 10 Minuten. Die Lage der Kanüle war dieselbe. Die rechte Lunge, welche Kohlensäure geatmet hatte, war etwas blutreicher als die linke. Ödem war in beiden Lungen nicht vorhanden.

Gleiche Versuche mit Einatmung reinen Stickstoffs waren ebenfalls negativ.

Es zeigte sich also, wenigstens in der angegebenen Zeit, die, wie oben schon erwähnt, genügen müßte, wenn die Bedingungen für die Ödembildung richtig gesetzt sind, kein Ödem. Ich halte demgemäß mit Mares die Giftwirkung der Kohlensäure auf die Kapillarwandung für unwahrscheinlich und jedenfalls ist in meinem obigen Versuch 1 die Ödembildung nicht von dem behinderten Gasaustausch abhängig.

Bei dieser zweiten Versuchsreihe war aber gleichzeitig noch eine andere, mir anfänglich unerheblich scheinende Änderung der Versuchsanordnung eingetreten. Während ich nämlich anfänglich in der Sorge, dem Tier durch Ausschaltung eines Teiles der Lunge zu wenig Sauerstoffzutritt zu gewähren, die Glaskanüle und deren kugeliges Ende dünn gewählt hatte, wandte ich jetzt dickere Kanülen an, welche nicht so tief eindringen, sondern in dem Bronchialsystem an der Stelle sich festlegten, wo die Teilung in

den Mittel- und Unterlappen vor sich geht. Zur Kontrolle holte ich dann mit solchen Kanülen auch den Versuch 1 nach und fand, daß dieser nun negativ ausfiel. Sofort trat aber wieder ein positives Ergebnis ein, wenn das Ende der Kanüle im Verhältnis zum Bronchiallumen so dünn gewählt wurde, daß es bis in den Bronchus des Unterlappens eindrang. Die Einführung in die feineren Bronchialverzweigungen muß also als wesentlich angesehen werden.

Bei Kaninchen hatte der Versuch 1 ebenfalls ein durchaus positives Resultat ergeben. Es war mir aber passiert, daß dabei Verletzungen des Lungengewebes eintraten, weil das Gewebe bei diesen Tieren sehr leicht zerreilich ist und einen Widerstand bei Einführung der Kanüle kaum bietet. Solche Verletzungen hatte ich bei der Sektion der Hunde zwar nicht bemerkt, glaubte aber doch prüfen zu müssen, ob diese Verletzungen etwa den Unterschied in der Wirkung der tiefer oder wenig tief eingeführten Kanüle bedingen könnte.

Versuchsreihe 3.

Eine Glaskanüle, die am freien Ende verschlossen ist, wird bei einem Hunde von einer Trachealwunde in die Bronchien eingeführt und mit Anwendung ziemlicher Gewalt so weit als möglich vorgeschoben. Die Atmung ist zunächst etwas beschleunigt, dann kaum merklich verändert. Nach 10 Minuten Versuchsdauer Tötung des Tieres durch Stich in das verlängerte Mark. Die Sektion ergibt, daß der Knopf der Kanüle am Beginn des Bronchus des linken Unterlappens liegt. Der Bronchus ist hier etwas erweitert und mit einer geringen Menge schaumigen Blutes gefüllt. Die Innenfläche des Bronchus zeigt an der Stelle, an welcher der Kanülenknopf lag, mehrfache kleine strich- und linsenförmige Blutaustritte. Das Lungengewebe selbst ist nicht verletzt. Der Unterlappen und das ganze übrige Lungengewebe überhaupt zeigt kein Ödem.

Spielt demnach die Gewebszerreiung keine Rolle, so war noch zu bedenken, daß durch eine tief in den Unterlappen eindringende Kanüle der untere Lungenabschnitt gegen das Zwerchfell leicht angedrängt und dadurch offenbar in seinen Atembewegungen behindert wurde. Eine Reihe von Versuchen habe ich der Frage gewidmet, ob eine solche Behinderung der Atemexkursionen in irgend einer Form Ödem veranlassen könnte. Ich führe diese Versuche, die meist an Kaninchen angestellt wurden, nur kurz an. So konnte Ödem nicht erzielt werden nach ein- oder doppelseitiger Durchschneidung des Phrenikus. Es entsteht auch nicht, wenn man durch Durchschneidung des unteren Halsmarkes und beider

Phrenici das Tier an Lähmung der Atemmuskulatur zugrundegehen läßt. Bei häufig hintereinander erzeugtem reflektorischen Atemstillstand, hervorgerufen durch Reizung der Nasenschleimhaut und durch Reizung der zentralen Enden der am Halse durchschnittenen Vagi sowie bei Aufblähung einer Lunge von einer in den Hauptbronchus eingeführten Tamponkanüle aus ergab sich keine Abweichung des Lungengewebes von der Norm.

Schließlich wäre noch zu bedenken, ob nicht in Versuch 1 zufällig mit dem kugeligen Ende der Kanüle eine lokale Zirkulationsstörung (Stauung) verursacht wird und somit also die Bedingungen gesetzt werden, die ich ursprünglich treffen wollte. Zu einer solchen Annahme liegt eigentlich wenig Veranlassung vor. Denn es ist nicht wahrscheinlich, daß die im Bronchus steckende Sonde die Venen im Hilus des Unterlappens so komprimieren sollte, daß trotz bestehender Anastomosen eine Behinderung des Abflusses des Venenblutes eintritt. Würde aber eine Kompression der basalen Teile des Unterlappens gegen das Zwerchfell als Ursache einer Zirkulationsstörung vermutet werden, so hätte das Ödem auf diese Portionen beschränkt sein müssen, was nicht der Fall war.

Immerhin habe ich auch diese Frage noch durch einen Versuch geprüft, zu dem ich Gelegenheit hatte dadurch, daß mir Herr Geheimrat Bardenheuer in freundlicher Weise die Benutzung der Sauerbruch'schen Kammer im Bürgerhospital gestattete.

Versuchsreihe 4.

In der Sauerbruch'schen Kammer wurde bei einem Hunde der rechte Thorax eröffnet. Von der außerhalb der Kammer gelegenen Tracheotomiewunde wurde durch einen Assistenten eine Glaskanüle eingeführt, welche an dem freien Ende durch den zugeklemmten Gummischlauch geschlossen war. Das andere kugelförmige Ende der Kanüle drang in die rechte Lunge vor und blieb an der Teilung der Bronchien des Mittel- und Unterlappens der Bronchialwand fest anliegend stecken. Es wurde nun mit den Fingern der Stiel dieser beiden Lappen leicht komprimiert. Die beiden Lappen nahmen deutlich eine dunklere bläulichrote Färbung an. Versuchsdauer ca. 8 Minuten. Tötung des Tieres durch Stich in das verlängerte Mark. Die Sektion ergab kein Ödem. Die betreffenden Lungenabschnitte der rechten Lunge waren nach dem Tode auch nicht sichtlich hyperämisch.

Ich will aus diesem Versuch nicht die Schlußfolgerung ziehen, daß die Koester'sche Ansicht über das Freibleiben der Stauungslunge von Ödem unrichtig ist. Dazu würde wohl die Versuchsanordnung nicht ausreichend sein. Wohl aber darf ich schließen, daß in dem obigen Versuch 1 das entstandene Ödem nicht als ein

durch Venosität des Blutes und lokale Stauung bedingtes Ödem anzusehen ist.

Nachdem ich somit eine Reihe von Möglichkeiten ausgeschlossen habe, kann ich also sagen, daß allein die Anwesenheit eines die Schleimhaut der kleineren Bronchien reizenden Fremdkörpers es ist, welche in kürzester Frist ein sehr starkes lokalisiertes Lungenödem hervorzurufen vermag. Daß dieses Ödem ein Stauungsödem ist, ist ausgeschlossen, es kann sich ebensowenig um ein toxisches oder infektiöses handeln, vielmehr bleibt nur übrig, anzunehmen, daß es auf dem Wege der nervösen Reizung zustande kommt, also ein neuropathisches Lungenödem ist.

Ist diese Annahme, zu welcher ich gewissermaßen per exclusionem gelange, richtig, so muß sich auch auf andere Weise durch periphere Reizung der Lungenerven Ödem erzeugen lassen. Und das ist, wie die folgenden Versuche zeigen, in der Tat der Fall.

Versuchsreihe 5.

Mit einer als Doppelnadel gebildeten Elektrode steche ich bei einem Kaninchen in einen Interkostalraum der rechten Lunge bis in die Pleurahöhle, und reize in kurzen Intervallen mit einem schwachen faradischen Strom. Dieses wird 10 Minuten lang fortgesetzt. Das mit Äther narkotisierte Tier atmet ruhig, die Erscheinungen eines Pneumothorax treten nicht auf. Tötung des Tieres direkt nach Beendigung des Versuches durch Nackenschlag.

Bei der Sektion stellt sich ebenfalls heraus, daß sich ein Pneumothorax nicht gebildet hat. Die Lungen zeigten beiderseits blutrote Flecke rechterseits aber zahlreicher wie links. Außerdem ist die hintere Partie des rechten Unterlappens diffus blutrot und etwas geschwollen. Auf dem Durchschnitt entleert sich aus diesem Abschnitt reichlich schaumige Flüssigkeit. Auch der Oberlappen der rechten Lunge, der zahlreiche kleinere rote Flecke auf Ober- und Schnittfläche zeigt, läßt geringe Menge schaumiger Flüssigkeit hervortreten. Die übrigen Portionen der rechten Lunge sind frei von Ödem, ebenso die linke Lunge mit Ausnahme der unteren hinteren Abschnitte, welche ganz schwaches Ödem, das ich kaum sicher als positiv ansehen konnte, zeigte.

Bei der Wiederholung dieses Versuches an einem zweiten Kaninchen kam es zur Bildung eines Pneumothorax. Das Ergebnis war aber im wesentlichen dasselbe.

In der Sauerbruch'schen Kammer wurde bei einem Hunde die rechte Thoraxhöhle eröffnet. Der Mittellappen der rechten Lunge lag in der Wundöffnung vor. Mit schwachen faradischen Strömen wurde die Oberfläche dieses Lappens gereizt, indem er mit der Elektrode berührt und bestrichen wurde. Eine direkte Wirkung der Reizung war nicht sichtbar. Nachdem der Versuch 10 Minuten gedauert hatte, wurde das Tier durch Nackenstich getötet. Die Sektion ergab folgendes: Der

Mittellappen der rechten Lunge war hyperämisch aber nicht ganz gleichmäßig, sondern mehr in der Weise, daß dichtstehende und konfluierende Flecke sich aneinander reibten. An dem Rande des Oberlappens und an dem des Unterlappens fand sich je eine kleine gerötete Partie. Die übrigen Abschnitte der rechten Lunge und die ganze linke Lunge war blaß. Auch auf der Schnittfläche des Mittellappens der rechten Lunge war die Hyperämie fleckweise und der Oberfläche nahe liegend. Auf Druck entleert sich auf der Schnittfläche dieses Lappens deutlich schaumige Flüssigkeit in mäßiger Menge. Auch die beiden hyperämischen Partien am Rande des Ober- und Unterlappens der rechten Lunge waren leicht aber deutlich ödematös, während die übrigen Partien der rechten Lunge und die ganze linke Lunge frei von Ödem waren.

In den letzten Versuchen ist also Ödem erzeugt worden dadurch, daß die Oberfläche der Lunge durch schwachen faradischen Strom gereizt wurde. Das Ödem, welches auch hier wieder wie in Versuch 1 auf dem Boden einer starken Hyperämie entsteht, ist örtlich streng an die gereizten Partien gebunden. Hierfür ist allerdings der Kaninchenversuch nicht maßgebend. Da bei der unkontrollierbaren Einführung der Elektrode in den Brustfellraum alle Teile der Lunge mit dem elektrischen Strom in Berührung kommen und da selbst eine Reizung der Lunge der entgegengesetzten Seite durch den sehr dünnen Mittelfellraum leicht möglich ist, ist das etwas multiple Auftreten der hyperämisch-ödematösen Partien erklärlich. Der Haupteffekt ist aber auch hier an dem der Elektrode zunächstliegenden Lungenabschnitt (rechter Unterlappen) aufgetreten. In dem am Hund angestellten Versuch aber ist der streng lokale Charakter des erzeugten Ödems besonders deutlich hervorgetreten. Denn es ist auf den Lappen beschränkt, welcher der Reizung ausgesetzt war. Die beiden kleinen hyperämisch-ödematösen Stellen am Rande der benachbarten Lappen erklären sich leicht, wenn man bedenkt, daß eine Berührung der anderen Lungenlappen mit der Elektrode infolge der Atembewegungen nur schwer vermieden werden konnte, namentlich dann, wenn bei Hustenstößen oder Störung der Narkotisierung die Atmung plötzlich stürmischer wurde.

Die Reizung, welche in der letzten Versuchsreihe ausgeübt wurde, ist unzweifelhaft eine vasomotorische und es liegt zunächst schon ein wesentliches Ergebnis dieser Arbeit in der Feststellung der Tatsache, daß durch peripher auf das Lungengewebe und die kleineren Bronchien einwirkende Reize eine vasomotorische Reaktion zustande kommen kann.

Freilich besteht für die letzte Versuchsreihe noch der Zweifel,

ob die Faradisierung der Lungenoberfläche auf die vasomotorischen Nerven oder direkt auf die Gefäßmuskulatur wirkt. Das letztere scheint mir unwahrscheinlich, weil dann eher eine Kontraktion der Muskulatur und nicht eine Dilatation erwartet werden dürfte.

Ich habe versucht, den genannten Zweifel zu heben, indem ich bei Kaninchen den rechten Vagus durchschnitt und nach 3 Wochen an der Lungenoberfläche rechts bei eröffnetem Thorax und künstlicher Atmung die Reizung vornahm. Aber auch hier erhielt ich Ödem. Dies spricht noch nicht gegen die Annahme von der Wirkung der Faradisation auf die Nerven, weil als vasomotorischer Nerv der Lunge auch der Sympathikus in Betracht kommt. Zur weiteren Aufklärung durchschnitt ich diesen beiderseitig und vernichtete ihn vom Halse abwärts so weit wie möglich. Gleichzeitig wurde der rechte Vagus durchgeschnitten. Die Tiere starben aber an pneumonischen Lungenveränderungen 5 Tage nach der Operation, so daß ich meine Absicht nach Degeneration der Nerven die Reizung der Lungenoberfläche vorzunehmen nicht ausführen konnte.

Die Frage, ob den Lungengefäßen vasomotorische Fasern zukommen, ist noch nicht völlig klargestellt. Hofmann¹⁾ hat die Literatur darüber zusammengestellt und faßt sein Urteil über diese Forschungen zusammen, indem er sagt: „Alles zusammengenommen ist heute die Existenz von Vasomotoren für die Lungengefäße ziemlich wahrscheinlich gemacht. Daß ihre Wirkung jedenfalls nur gering ist, darüber stimmen alle Autoren überein.“ Sind aber meine Versuche in der versuchten Weise zu deuten, so würde die Wirkung und Bedeutung der Lungenvasomotoren eine ganz erhebliche sein. Nun weisen auch schon eine Reihe von Mitteilungen in der Literatur darauf hin, daß die Vasomotoren der Lunge, und zwar speziell der Vagus, zur Ausbildung des Lungenödems in Beziehung steht.

Ich erinnere daran, daß schon v. Frey²⁾ erwähnt, daß Tiere, die an doppelseitiger Durchschneidung des Vagus zugrunde gehen, Lungenödem bekommen, bevor eigentliche Pneumonie sich ausbildet. Esser³⁾ fand, daß, wenn er eine Lunge dadurch, daß er sie atelektatisch machte, ausschaltete und an der anderen Seite den Vagus durchschnitt, dieselbe Wirkung eintritt wie bei doppelseitiger Vagusdurchschneidung und daß die Tiere dann meist schon nach einer Woche an einem Ödem der nicht atelektatischen Lunge zugrunde gehen.

1) In Nagel's Handbuch der Physiol. des Menschen Bd. I 1.

2) Die patholog. Lungenveränderungen nach Lähmung des Nervi vagi. Leipzig 1877.

3) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 49.

Auch Wolf¹⁾ erwähnt in seiner Arbeit über die Bedeutung des Vagus für die Atmung nebenher, daß er bei doppelseitiger Durchschneidung des Vagus oft schnell Lungenödem auftreten sah. Hauptsächlich aber möchte ich auf die Versuche von Tessier und Guinard²⁾ hinweisen. Während es diesen Forschern nicht gelang, durch mechanische Zirkulationsstörung, z. B. Unterbindung der Aorta in verschiedener Höhe, Lungenödem zu erzeugen, erhielten sie schwaches Ödem, wenn gleichzeitig die peripheren Vagusstümpfe oder der Plexus cardiacus gereizt wurde. Der Einfluß des Vagus zeigte sich noch deutlicher, wenn eine Intoxikation hinzugefügt wurde. Tessier und Guinard messen nach diesen Ergebnissen freilich den nervösen Einflüssen nur einen die Ödembildung begünstigenden Wert bei, erblicken ihn aber darin, daß durch die Nervenreizung eine vasodilatatorische Erweiterung der Lungenkapillaren herbeigeführt wird.

Können wir also mit Wahrscheinlichkeit Beziehungen des Vagus zum Lungenödem vermuten, so kennen wir bisher doch keinen Weg, durch Reizung oder Lähmung des Vagus mit einiger Regelmäßigkeit Ödem zu erzeugen. Von meinen vielfachen nach dieser Richtung zielenden Versuchen führe ich nur die Versuchsreihe mit positivem Ergebnis an.

Versuchsreihe 6.

Bei Kaninchen wurde einseitige (rechts) Vagusdurchschneidung ausgeführt und nach mehreren (3—9) Tagen auch der andere Vagus durchschnitten. Bei derselben Gelegenheit wurde der periphere Stumpf des früher durchschnittenen Vagus aufgesucht frei präpariert und 8—10 Minuten lang mit schwachen²⁾ faradischen Strömen gereizt in der Weise, daß mit kurzen Unterbrechungen sekundenlange Faradisierung stattfand. Nach Tötung des Tieres durch Nackenschlag zeigten die Lungen in der Regel mehrere tief dunkelrote Flecke, die nicht nur oberflächlich, sondern auch in der Tiefe das Parenchym durchsetzten. Auf Druck entleerte sich aus diesen Stellen deutlich schaumige Flüssigkeit.

Die Hyperämie schwankte an Intensität und Ausbreitung. Unter 5 Versuchen war sie nur einmal so spärlich und schwach und die Ödembildung so wenig deutlich, daß man zweifeln konnte, ob die Veränderung als ein positives Ergebnis anzusehen sei.³⁾

1) Pflüger's Arch. Bd. 105.

2) Journ. de Physiol. et de Pathol. génér. Bd. III 1901.

3) Der wechselnde Erfolg liegt zum Teil wohl daran, daß der Vagus nicht immer im gleichen Stadium der Degeneration war. Dann kann auch die Applikation des Reizes von Einfluß sein. In manchen Versuchen kam zu der elektrischen Reizung noch eine mechanische. Ich sach mich nämlich genötigt, den etwas kurzen Vagusstumpf mit der Pinzette zu fassen und während der Reizung

Wenn manchmal die rechte Lunge stärker befallen schien, so war die linke doch immer beteiligt, die Flecken lagen in beiden Lungen vielfach symmetrisch.

Kontrollversuche mit negativem Resultat bezüglich Hyperämie und Ödem der Lungen wurden angestellt und zwar:

1. Durchschneidung des linken Vagus nachdem der rechte mehrere Tage vorher durchschnitten war. Das Tier bleibt eine halbe Stunde lebend und wird dann getötet.

2. Reizung des peripheren Vagusstumpfes mehrere Tage nach der Durchschneidung bei intaktem Vagus der anderen Seite.

3. Reizung des peripheren Vagusstumpfes gleich nach der Durchschneidung, bei intaktem oder bei gleichzeitiger Durchschneidung des Vagus der anderen Seite.

Ich ging also bei dieser Versuchsreihe von der Tatsache aus, daß man die vasodilatatorischen Fasern reizen kann, wenn der sie enthaltende Nerv in Degeneration begriffen ist. Auch für den Vagus lassen sich in dieser Weise vasodilatatorische Fasern nachweisen; ihre Wirkung aber erstreckt sich auf beide Lungen, nicht bloß auf diejenige Seite, an welcher die Reizung stattfindet.

Hierfür eine Erklärung zu geben ist schwer, doch erinnert das Phänomen an die Angabe Plumier's, wonach beim Kaninchen die Vasomotoren des Sympathikus jeder Seite beide Lungen versorgen. Auch für den Umstand, daß zum Inkrafttreten der Vasodilatatoren die Durchschneidung beider Vagi erforderlich ist, vermag ich zunächst eine Erklärung nicht zu geben. Für das in dieser Arbeit aufgeworfene Problem genügt es, auch aus der zuletzt angeführten Versuchsreihe zu ersehen, daß ein partielles Ödem der Lungen als Wirkung der Gefäßnerven zustande kommt.

Fragen wir nun, in welcher Weise meine Versuchsergebnisse zur Klärung der Pathogenese des menschlichen Lungenödems verwertet werden können, so erblicke ich ihre Bedeutung kurz gesagt darin, daß wir berechtigt sind, neuropathische Einflüsse mit für die Erklärung der noch zweifelhaften Fälle heranzuziehen, wo immer dies nach Lage der Sache zulässig erscheint. Den nervösen Einflüssen würde nämlich bisher nur eine sehr bescheidene Rolle zugemessen. In den Zusammenstellungen der Lehrbücher ist viel-

mit leichtem Zug festzuhalten. Da es mir nur auf den groben Kausalnexus zwischen Nervenreizung und Odembildung ankam, habe ich diese Versuche mit gelten lassen, zumal mechanische Manipulationen am Vagus unter anderen Bedingungen, wie ich erfahren habe, nicht zu Ödem führen.

1) Travaux du labor. de Fredericq. 6, cit. nach Hofmann.

fach ein nervöses Lungenödem gar nicht aufgeführt, vielmehr wird das Lungenödem teils als Stauungsödem, teils und zwar hauptsächlich als entzündliches und toxisches gedeutet. Die Verhältnisse liegen aber so, daß solche Formen von Lungenödem, bei welchem weder Stauung vorliegen kann, noch eine entzündliche Ursache sicher nachzuweisen ist, in ihrer Pathogenese noch sehr unklar sind. Denn ich kann nicht so weit gehen wie Kockel¹⁾ und diffuses agonales Lungenödem deshalb als infektiös-entzündlich ansehen, weil sich in solchen Lungen pathogene Bakterien nachweisen lassen. Andererseits ist auch bei den meisten toxischen Ödemen die Annahme, daß die Gifte eine direkte Schädigung der Gefäßwand bewirken und diese durchlässig machen für flüssige Bestandteile des Blutes, ein Lehrsatz, der zwar nicht widerlegt werden kann, keineswegs aber auch als bewiesen gelten kann. Eine Vermittlung des Nervensystems scheint mir hier wie dort sehr naheliegend.

Es liegt indessen nicht in meiner Absicht, jetzt schon die gewonnenen Ergebnisse auf einzelne Formen des Lungenödems beim Menschen anzuwenden. Jedenfalls aber dürfen wir in Zukunft von dem neurotischen Lungenödem einen ausgedehnteren Gebrauch machen als bisher.

Ergebnisse:

1. Störungen des Gasaustausches sind von keinem Einfluß auf die Entstehung des Lungenödems. Auch die Kohlensäure führt nicht durch direkte Schädigung der Lungenkapillaren zu Ödem.

2. Es ist möglich, durch mechanische Reizung der Schleimhaut der kleineren Bronchien und Faradisierung des Lungengewebes lokalisiertes Lungenödem zu erzeugen, welches als neuropathisches Ödem gedeutet werden muß.

3. Es sind für die Lungengefäße vasomotorische Fasern vorhanden. Dieselben verlaufen zum Teil im Vagus oder sind wenigstens von demselben aus erregbar. Unter gewissen Kautelen kann man durch Reizung des peripheren Vagusstumpfes Lungenödem erzeugen.

4. Für die Erklärung des menschlichen Lungenödems ist die Tatsache, daß neuropathologisches Lungenödem möglich ist, mehr als bisher heranzuziehen.

1) Kockel, Naturforschervers. zu Frankfurt 1896.

XXII.

Aus der I. medizinischen Universitätsklinik zu München.
(Direktor: Obermedizinalrat Professor von Bauer.)

Zur Kenntnis des Schwefelstoffwechsels beim Phthisiker.

Von

Dr. W. Brasch,

Assistenzarzt.

(Mit 2 Kurven.)

Die Stoffwechselverhältnisse der Phthise sind durch Untersuchungen der neueren Zeit auf das Genaueste studiert¹⁾, jedoch finden sich bei Durchsicht der Literatur Lücken bei der Untersuchung über die Schwefelausscheidung. Eingehende Feststellungen über das Verhalten der sämtlichen Mineralbestandteile, und somit auch des Schwefels, liegen von Ott vor.²⁾ Er stellte Versuche bei 3 Phthisikern der Heilstätte Grünewald an und berücksichtigte dabei „alle drei Typen des Eiweißstoffwechsels: Stickstoffansatz, Stickstoffgleichheit und Stickstoffverlust“. Er stellte bei allen einen derartig hohen Schwefelverlust fest, daß pro Tag um ca. 0,7 g Schwefel mehr ausgeschieden wurde, als wie in der Nahrung enthalten war. Die Resultate, die Ott erhielt, sind sehr eigentümlich, weil er den Schwefelverlust sowohl bei Ansatz und Gleichgewicht von Stickstoff, wie bei Ansatz der anderen Mineralstoffe erhält. Eine zweifellose Erklärung hierfür konnte er nicht geben und die Annahme, daß dieses Verhalten eine spezielle Eigentümlichkeit des Phthisikerstoffwechsels sei, bedürfte noch sehr der

1) May, Der Stoffwechsel in Ott: Klin. Pathol. d. Tuberk.

2) Zeitschr. f. klin. Med. 50.

Anmerkung bei der Korrektur: Während der Drucklegung ist die Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels von Albu u. Neuberg (Julius Springer, Berlin 1906) erschienen, welche leider nicht mehr berücksichtigt werden konnte.

weiteren Untersuchungen und Bestätigungen. Ich unternahm es deswegen, die Verhältnisse in einer, der Ott'schen Versuchsanordnung ziemlich gleichen Weise nachzuprüfen und stellte deshalb bei 4 Phthisikern Untersuchungen an.

Als Nahrung wurde, ebenso wie bei den Versuchen von Ott, Plasmon in Form von Plasmonzwieback und Milch gegeben, da sich in dieser Form der eingeführte Stickstoff und Schwefel am leichtesten und ohne allzu große Fehler bestimmen ließ. Der Plasmonzwieback stammte von der Plasmongesellschaft in Neubrandenburg. Er ist sehr wohlschmeckend und wurde von fast sämtlichen Patienten gern genommen. Zum Zweck der Analyse wurde aus mehreren Paketen je ein Zwieback entnommen und mit dem pulverisierten Gemisch wurden die Bestimmungen gemacht. Die Milch wurde vor jedem Versuch in größeren Mengen sterilisiert und von der sterilisierten Milch wurden die Untersuchungen auf N und S angestellt.

Bei der Untersuchung der Milch stellte sich nun unerwarteterweise eine Schwierigkeit heraus, deren Beseitigung erst durch eingehende Versuche in dem Laboratorium der landwirtschaftlichen Zentralversuchsstation, welche mir die Liebenswürdigkeit des Herrn Professor v. Soxleth ermöglichte, zu beseitigen gelang. Es zeigte sich nämlich bei der Untersuchung der Milch auf Schwefel, daß die verschiedenen, zur Bestimmung des Gesamtschwefels angegebenen Methoden durchaus differente Resultate lieferten. Ich hatte dabei mehrfach Gelegenheit, mich zu überzeugen, daß die einfache Verbrennung des Trockenrückstandes der Milch mit Soda und Salpeter den niedrigsten und sicher falschen Wert für den Schwefelgehalt der Milch ergab. In Übereinstimmung mit Hammarsten's Untersuchungen über den Kaseinschwefel¹⁾ wurden dabei Zahlen erhalten, welche um 0,01 % zu niedrig waren. Auch die Hammarsten'sche Modifikation der Liebig'schen Methode, welche für Kasein ziemlich hohe Werte liefern soll, ergab bei der Milchanalyse zu niedere Werte. (Der Grund dieses merkwürdigen Verhaltens des Milchschwefels ist nicht klar, vielleicht entstehen bei derart ausgeführten Verbrennungen nicht bloß Sulfate, sondern auch Thiosulfate, welche sich der weiteren Bestimmung entziehen.) Nach längeren Versuchen hat sich folgendes Verfahren als brauchbar herausgestellt, welches auch bei den folgenden Milchbestimmungen zur Anwendung kam: 100 ccm Milch wurden auf

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie 9.

dem Wasserbade zur Trockene eingedampft und dann mit 40 g Ätzkali und 3 g Salpeter verbrannt. Eine plötzliche, explosionsartige Verbrennung, welche Hammarsten bei dieser Methode nicht verhindern konnte, habe ich bei den zahlreichen Untersuchungen nicht gesehen.

Vielleicht sind diese Erfahrungen geeignet, ein Licht auf die rätselhaften Werte Ott's zu werfen. Er erhielt nämlich bei seinen sämtlichen Milchanalysen für 100 ccm Milch 0,018 g Schwefel. Dieser Wert kann nicht richtig sein, wie aus folgender Berechnung hervorgeht. Wenn man den Eiweißgehalt der Milch auf 3,5 % und den Schwefelgehalt des Kaseins mit dem von Hammarsten¹⁾ angegebenen Mittelwert 0,758 % annimmt, so ergeben sich auf 100 ccm Milch allein 0,0265 g Kaseinschwefel. Dazu kommen noch 0,0033 g Sulfatschwefel und 0,00021 g S als Schwefelcyannatrium.²⁾ Nach dieser Berechnung muß der Gehalt der Milch an Gesamtschwefel auf ca. 0,030 % festgesetzt werden. Die nach der angegebenen Methode erhaltenen Werte nähern sich auch der theoretisch erhaltenen Zahl. Auch bei der Untersuchung des Schwefelgehaltes des Plasmonzwiebacks, welche in gleicher Weise vorgenommen wurde, waren die erhaltenen Werte höher als die von Ott gefundenen. Ich erhielt auf Grund mehrerer Analysen einen Mittelwert von 0,20 % S, höchstwahrscheinlich enthielt das zur Anfertigung des Zwiebacks verwandte Material in Spuren Schwefel.

Versuch I.

20jähriger Tagelöhner, seit 4 Monaten lungenkrank. Ernährungszustand reduziert, Körpergewicht 51 kg. Über dem rechten Oberlappen Verkürzung des Perkussionsschalls und zahlreiche, metallisch klingende Rasselgeräusche. Sehr wenig Sputum, welches Tuberkelbazillen enthält. Während des Versuchs kein Fieber (höchste Temperatur 37,3°). Der Kranke wurde mit Milch und Plasmonzwieback ernährt.

Im Zwieback war enthalten: N 3 % S 0,20 %.
Die Milch enthielt: N 0,74 % S 0,030 %.

Er nahm zu sich:

am Vortag	3750 ccm Milch	159 g Zwieback	75 g Kognak
" 1. Versuchstag	3250 "	300 "	75 "
" 2. "	2750 "	280 "	75 "
" Nachttag	2500 "	250 "	75 "

1) l. c.

2) Musso, Ber. d. chem. Ges. 11.

Es wurden damit zugeführt:

am 1. Tag	222,5 g Eiweiß	132 g Fett	300 g Kohlehydr.	(3276 Kalor.)
" 2. "	194,5 " "	110 " "	278 " "	(2878 ")

An Stickstoff und Schwefel nahm er:

am 1. Tag	33,0 N	1,59 S
" 2. "	28,7 N	1,38 S.

Während des Versuchs schied er aus:

am 1. Tag	N 18,24 g	S 0,9 g ¹⁾
" 2. "	N 18,24 g	S 0,78 g ²⁾
im Kot u. Sputum	N 0,42 g	S 0,033 g
¹⁾ davon	86,5 % Sulfat-S	und 13,5 % organ. S
²⁾ " 83	" "	17 "

Bilanz.

Einnahme	61,7 N	2,97 S
Ausgabe	36,8 N	1,71 S
	<u>+ 24,9 N</u>	<u>+ 1,26 S.</u>

Der Kranke hatte in der Woche, in welcher der Versuch stattfand, um 1 kg zugenommen.

Versuch II.

29-jähriger Tagelöhner, seit einem Jahre krank, stand schon vor $\frac{3}{4}$ Jahren wegen hämorrhagischer Pleuritis in unserer Behandlung. Ernährungszustand reduziert, Körpergewicht 62 $\frac{1}{2}$ kg. Ausgedehnte linksseitige Pleuraschwarte, über der linken Lungenspitze Schallverkürzung und Rasselgeräusche, im Sputum vereinzelte Tuberkelbazillen. Leichte Nachtschweiße, während der Untersuchung bestand kein Fieber.

Nahrung: Milch und Zwieback.

Die Milch enthielt: N 0,79 % S 0,031 %. Zwieback s. V. I.

Der Kranke nahm zu sich:

am Vortag	2250 ccm Milch	237 g Zwieback	75 g Kognak
" 1. Versuchstag	2750 "	200 "	75 "
" 2. "	2500 "	296 "	75 "
" Nachttag	2250 "	250 "	75 "

Es wurden damit zugeführt:

am 1. Tag	177,5 g Eiweiß	110 g Fett	230 g Kohlehydr.	(2620 Kalor.)
" 2. "	184,2 " "	100 " "	277,6 " "	(2747 ")

An Stickstoff und Schwefel nahm er:

am 1. Tag	26,7 N	1,25 S
" 2. "	28,6 N	1,37 S.

Während des Versuchs schied er aus:

am 1. Tag	N 15,4 g	S 0,80 g ¹⁾
" 2. "	N 11,36 g	S 0,62 g ²⁾
im Kot u. Sputum	N 1,80 g	S 0,24 g
¹⁾ davon	83 % Sulfat-S	und 17 % organ. S
²⁾ " 76	" "	24 "

Bilanz.

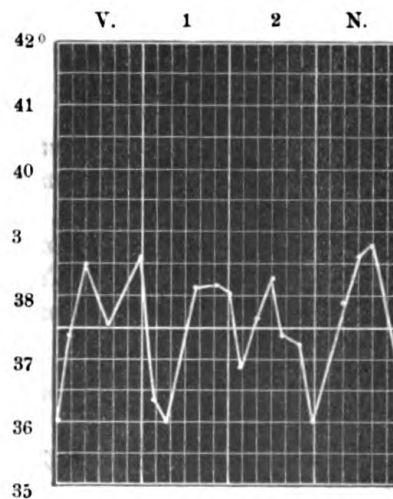
Einnahme	55,3 N	2,62 S
Ausgabe	28,6 N	1,66 S
	+ 26,7 N	+ 0,96 S.

Das Körpergewicht des Kranken hatte sich in der Woche, in der der Versuch vorgenommen wurde, nicht verändert.

Versuch III.

36-jähriger Schlosser, seit einem Jahre lungenkrank, vor $\frac{3}{4}$ Jahren Hämoptoe. Ernährungszustand reduziert. Rechts vorn unterhalb der Clavicula eine Kaverne. Über dem linken Oberlappen starke Dämpfung, auf beiden Lungen zahlreiche metallisch klingende Rasselgeräusche. Reichliches, fast rein eitriges Sputum, welches Tuberkelbazillen enthält. Temperaturen zeigt die Kurve.

Kurve 1.



Nahrung: Milch und Zwieback.

Die Milch enthielt: N 0,73 % S 0,028 %. Zwieback s. V. I.

Der Kranke nahm zu sich:

am Vortag	2000 ccm Milch	200 g Zwieback	
" 1. Versuchstag	2000 "	170 "	75 ccm Kognak
" 2. "	1500 "	150 "	75 "
" Nachttag	2000 "	200 "	75 "

Es wurden damit zugeführt:

am 1. Tag	134 g Eiweiß	80 g Fett	182 g Kohlehydrate	(1184 Kalor.)
" 2. "	105 "	60 "	150 "	(1560 ")

Im Urin waren enthalten:

am 1. Tag	N 19,7 g	S 0,90 g
" 2. "	N 15,3 g	S 0,72 g.

Der Kranke schied aus:

am 1. Tag	N 17,6 g	S 0,66 g ¹⁾
" 2. "	N 15,6 g	S 0,56 g ²⁾
im Kot u. Sputum	N 2,43 g	S 0,22 g
1) davon	91 % Sulfat-S	und 9 % organ. S
2) " 87 "	" 13 "	" "

Bilanz.

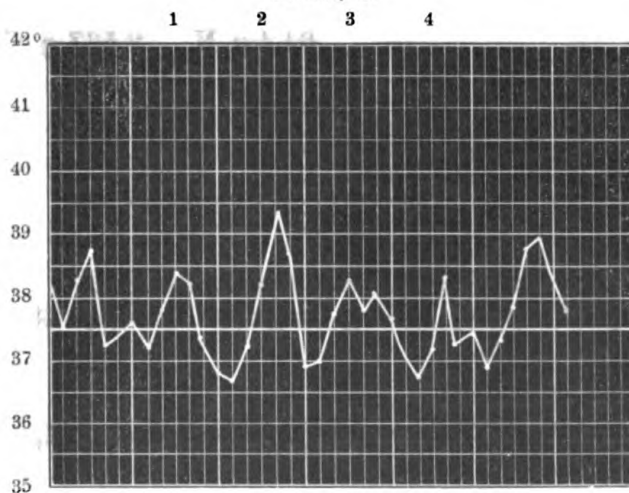
Einnahme	35,0 N	1,62 S
Ausgabe	35,63 N	1,44 S
	<u>- 0,63 N</u>	<u>+ 0,18 S.</u>

Das Körpergewicht blieb unverändert.

Versuch IV.

29-jähriger Brauer, seit $\frac{3}{4}$ Jahren krank, wurde vor 2 Monaten von einer Lungenheilstätte ins Krankenhaus geschickt. Ernährungszustand mittelmäßig. Über der linken Lungenspitze Schallverkürzung, Rasselgeräusche und Giemen. Über dem linken Unterlappen und über der rechten Lunge vereinzelte Rhonchi, rechts vorn, unterhalb der Clavicula kleinblasige Rasselgeräusche. Reichliches, fast rein eiteriges Sputum mit zahlreichen Tuberkelbazillen. Beide Stimmbänder gerötet und ulceriert, Stimme heiser. Temperatur siehe Kurve.

Kurve 2.



Bei dieser Untersuchung wurde an dem, dem Versuch vorangehenden und folgenden Tage der Stoffwechsel bei gemischter Kost bestimmt. Während der Versuchstage wurde nur Zwieback und Milch gegeben.

Die Milch enthielt: N 0,60 % S 0,027 %. Zwieback s. V. I.

Am 1. Tage der Untersuchung nahm der Patient:

240 g Weißbrot, 200 g mageres Fleisch (Rind), 100 g Kartoffeln, 500 ccm Milch.

Daraus berechnen sich:

Fett 22,5 g, Eiweiß 68,8 g (= 11 g N), Kohlehydrate 175,1.

Daraufhin schied Patient aus:

N 14,7 g S 0,78 g.

Er erhielt:

am 1. Versuchstag	1500 ccm Milch	160 g Zwieback	50 ccm Kognak
" 2. "	1500 "	150 "	— "
" 3. "	1250 "	111 "	30 "
" 4. "	750 "	79 "	50 "

Darin waren enthalten:

am 1. Tag	92 g Eiweiß	60 g Fett	156 g Kohlehydr.	(1532 Kalor.)
" 2. "	90 "	60 "	130 "	(1500 ")
" 3. "	68,2 "	50 "	116,6 "	(1189 ")
" 4. "	49,4 "	30. "	77,4 "	(777,2 -)

Es wurden damit eingeführt:

am 1. Tag	13,8 g N	0,72 g S
" 2. "	13,5 "	0,70 "
" 3. "	10,8 "	0,56 "
" 4. "	6,9 "	0,36 "

Der Kranke schied aus:

am 1. Tag	16,2 g N	0,85 g S
" 2. "	15,3 "	0,50 "
" 3. "	14,3 "	0,52 "
" 4. "	16,0 "	0,69 "
im Kot u. Sputum	2,6 "	0,007 "
	<hr/>	<hr/>
	64,4 g N	2,567 g N.

Bilanz.

Einnahme	45,0 N	2,340 S
Ausgabe	64,4 N	2,567 S
	<hr/>	<hr/>
	— 19,4 N	— 0,227 S.

Am 6. Tage der Untersuchung erhielt Patient:

277 g Weißbrot, 130 g mageres Fleisch, 180 g Kartoffeln,
500 ccm Milch.

Darin sind enthalten:

Fett 21,1 g Eiweiß, 64,3 (N = 10,3), Kohlehydrate 211,9, (1292 Kalor.)

Daraufhin schied er aus:

N 15,0 g S 0,72 g.

In den 4 vorliegenden Untersuchungen kamen alle 3 Arten der Ernährung zur Beobachtung und zwar in den ersten beiden Stickstoffansatz, im dritten Stickstoffgleichgewicht und im letzten Stickstoffverlust. Dabei war die Zufuhr in dem ersten Versuche eine sehr große, in dem zweiten eine mäßig große, im dritten eine gerade ausreichende und im vierten eine ungenügende. Das Resultat der 4 Versuche ist ein vollkommen eindeutiges, nämlich bei allen

ein ganz gleichmäßiger Gang der Stickstoff- und Schwefelausscheidung. In den Fällen, wo ein Ansatz stattgefunden hat, stand die N- und S-Retention fast in demselben Verhältnis, in welchem beide Elemente im Eiweiß enthalten sind. Bei N-Gleichgewicht bestand auch S-Gleichgewicht, bei N-Verlust auch S-Verlust und auch im gleichen Verhältnis wie beide im Eiweiß enthalten sind. Es hat sich ferner auch gezeigt, daß das Stadium der Phthise keinen Einfluß auf das Verhältnis N : S ausübt. Weiterhin dürfte das Resultat der Versuche auch dafür sprechen, daß keine nennenswerte Demineralisation bei der Phthise stattfindet und daß die Annahme von Harnack und Kleine¹⁾ zu Recht besteht, daß bei gleichartiger Ernährung dem Harnschwefel die gleiche Bedeutung für den Stoffwechsel beizumessen sei wie dem Harnstickstoff. Aus den angestellten Untersuchungen geht ferner noch hervor, daß bei der Phthise aus der Verteilung des Schwefels in neutralen und Sulfat-schwefel keinerlei Schluß auf abnormen Ablauf des Eiweißabbaues zu ziehen ist.

Die Resultate von Ott, die eine enorm gesteigerte Schwefelausscheidung bei 3 Phthisikern feststellten, erfahren also durch meine Versuche keine Bestätigung. Es ist deshalb auch die Annahme, daß die Mehrausscheidung von Schwefel für Tuberkulose charakteristisch sei, kaum haltbar. Der Grund der Differenz zwischen Ott's und meinen Versuchsergebnissen dürfte doch wahrscheinlich in den Werten für den Schwefelgehalt der Milch zu suchen sein. Diese Schwierigkeit, den Schwefelgehalt der Milch richtig zu bestimmen, ist wahrscheinlich auch bei Blauberg²⁾ der Grund der sonderbaren Resultate gewesen. Er fand in Versuch I eine Ausgabe von 0,9541 SO₃ gegenüber einer Einnahme von 0,9223 SO₃, was einer Bilanz von — 0,011 S entsprechen würde bei sonst im ganzen positiver Bilanz. Bei seinem Versuch III steht die SO₃-Einnahme von 0,8746 gegenüber einer SO₃-Ausgabe von 3,2518, was einen S-Verlust von ca. 0,95 g bedeuten würde. Auch bei diesem Versuch fand ein Ansatz von Mineralbestandteilen statt. Ebenso kam Tangl³⁾ bei seinen, an einem Säugling angestellten Stoffwechseluntersuchungen bei positiver N- und sonst positiver Mineralstoffbilanz zu einer negativen Bilanz von S. Er fand bei Ansatz von N 2,40 bzw. 3,33 einen S-Verlust von 0,0407

1) Zeitschr. f. Biol. 1899.

2) Zeitschr. f. Biol. 40.

3) Pflüger's Archiv Bd. 104.

bzw. 0,0106. Die Erklärung dafür findet sich wohl auch bei ihm in den Werten, die er für den Milchwechsel erhielt. Er fand in Kuhmilch $S = 0,018\%$ und in nach Szekely hergestellter Kindermilch 0,013 bzw. 0,017% S. Vergleichen wir zum Schluß noch unsere Resultate mit denen, die bei anderen pathologischen Zuständen gefunden wurden, so ist die Arbeit Moraczewsky's¹⁾ zu erwähnen, der in einem Falle von perniziöser Anämie bei positiver N-Bilanz (+ 0,591) einen Verlust an N konstatierte (— 0,04). Welcher Grund hier das verschiedene Verhalten von N und S veranlaßt, dafür kann jetzt noch keine strikte Erklärung gegeben werden.

1) Virch. Arch. 159.

XXIII. Besprechungen.

1.

Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge. Handbuch für die gesamte ärztliche Praxis. Von Dr. L. Lewin, Professor in Berlin, und Dr. H. Guillery, Oberstabsarzt in Köln. (2 Bände, zusammen 1903 Seiten.)

Es gibt keine Krankheit des menschlichen Körpers außer der durch mechanische Ursachen entstandenen, die nicht durch von außen eingeführte reaktive Stoffe gleichfalls hervorgerufen werden kann. In der Wechselwirkung zwischen chemischen Stoffen beruht die Krankheit aus inneren Ursachen wie die Wirkung der Arzneimittel und Gifte. Der Verlauf einer Krankheit muß sich wie der Verlauf der Vergiftung nach chemischen Gesetzen vollziehen. Die Individualität eines Menschen spielt aber hierbei eine große Rolle. Wie eine Krankheit nicht bei jedem Menschen gleich verläuft, so ist auch die Wirkung der Arzneimittel bei verschiedenen Menschen verschieden. Es ist daher von größter Wichtigkeit möglichst viele individuelle Reaktionsmöglichkeiten kennen zu lernen.

Dem „Handbuch der Nebenwirkungen der Arzneimittel“ und dem Buche über die „Fruchtabtreibung durch Gifte“ folgt nun das Werk über „Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge“.

Auf Grund vorhandener Beobachtungen und eigener Versuche wurden hier die Wirkungen von Substanzen, die das Auge verändern, mitgeteilt. Die Versuche an Menschen sind dabei fast ausschließlich Selbstversuche. Gerade die klinischen Beobachtungen weit mehr als Tierversuche lehren die individuelle Verschiedenheit des Verlaufes der Störungen und geben dem Arzte Aufklärung in konkreten Fällen, und durch die empirische Sicherstellung der Beziehungen der Augenleiden zu anderweitigen Körperstörungen und den Einfluß der letzteren auf das Auge wird die nosologische Erkenntnis erweitert.

Das ist ungefähr der Inhalt des Vorwortes, welches die Autoren Prof. Lewin und Oberstabsarzt Guillery ihrem großen Werke mit auf den Weg geben und ist zugleich die Erklärung für das, was das Werk will.

Der Inhalt der beiden Bände wird in folgende Kapitel geteilt:

- Stoffe, die auf das Nervensystem lähmend wirken.
- Stoffe, die auf das Nervensystem erregend wirken.
- Stoffe, welche chemisch oder physikalisch in die Umsetzung des lebenden Eiweißes eingreifen.
- Stoffe, welche Fieber vermindern und antiseptisch wirken.
- Stoffe, welche Eingeweidewürmer töten.
- Stoffe, durch welche die Funktion des Herzens, der Gefäße und der Niere geändert wird.
- Stoffe, welche indirekt oder mechanisch auf das Auge einwirken.

Es ist unmöglich, hier des näheren auf das einzelne einzugehen, denn wo sollte man bei der Reichhaltigkeit des Werkes anfangen, wo aufhören!

Das Buch ist nicht nur für den Augenarzt geschrieben, auch in der Bibliothek eines jeden anderen Arztes sollte es nicht fehlen, Aufklärung in so vielen wichtigen Fragen bietend. Landolt-Straßburg.

2.

Carl Weigert, *Gesammelte Abhandlungen*, unter Mitwirkung von Ludwig Edinger und Paul Ehrlich, herausgegeben und eingeleitet von Robert Rieder. Berlin, Verlag von Julius Springer 1906.

Zum 60. Geburtstage hatten Weigert's Schüler die Herausgabe seiner gesammelten Abhandlungen in Aussicht genommen. Sein plötzlicher Tod hat die Ausführung verhindert; doch seine ihm am nächsten stehenden Freunde und Kollegen in Frankfurt haben den Plan nicht fallen lassen, und zwei stattliche Bände in prächtiger Ausstattung liegen als das Resultat ihrer Bemühungen vor. Sie enthalten das ganze Lebenswerk W.'s geordnet nach Materien in 5 Abteilungen: 1. Bioplastik, 2. pathologische Anatomie, 3. pathologische Histologie, 4. Bakteriologie, 5. Neurologie und Mikrotechnik; zum Schlusse noch eine Reihe kleinerer Aufsätze allgemeinen Inhalts. Im ersten Teile bringt die Sammlung ein nachgelassenes Manuskript: 15 Kapitel des Werkes, das W. in seinen letzten Lebensjahren fast ausschließlich erfüllte, betitelt „Versuche einer allgemeinen pathologischen Morphologie auf Grundlage der normalen“. Jeder, der diese Kapitel liest, wird bedauern, daß dieses gedankenreiche Werk, das auf einer für einen Pathologen erstaunlichen Kenntnis der modernen Biologie fußt, unvollendet bleiben mußte.

Der Sammlung vorangeschickt sind zwei kurze Aufsätze von Edinger und Ehrlich — vermutlich Reden bei W.'s Leichenfeier —, dessen Verdienste um Neurologie und Histologie behandelnd, und eine biographische Skizze von Robert Rieder, dem langjährigen Assistenten W.'s, der ihm auch in seiner späteren Lebensstellung eng verbunden geblieben ist. Sie enthält, außer einer Analyse der Arbeiten W.'s einige recht interessante in seinem Nachlaß vorgefundene Manuskripte — Briefentwürfe etc. Das Leben hat W. manches versagt, nach dem er sich gesehnt hat; der Tod hat ihm dafür etwas geboten, um das ihn mancher beneiden wird, einen Biographen, der sich mit liebevoller Sorgfalt in seine Arbeiten vertieft hat, und dem es gelungen ist, eine Analyse derselben zu geben, deren Lektüre ein großer Genuß ist. Niemand wird es bereuen, wenn er die Originalarbeiten W.'s liest, auch die alten unter ihnen sind moderner, als vieles, was heute geschrieben wird. Wer das nicht mag, dem kann die Rieder'sche biographische Skizze einen Einblick in W.'s Forschen und Denken verschaffen, und sie wird ihm zeigen, einen wie gedankenreichen, tief angelegten Forscher wir in ihm verloren haben.

Vielleicht ist es Rieder gelungen, Weigert nach seinem Tode die allgemeine Anerkennung zu erzwingen, die er selbst bei Lebzeiten sich nicht erkämpfen konnte.

Lichtheim.

XXIV.

Aus der kgl. mediz. Klinik zu Königsberg.
(Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Lichtheim.)

Über die durch Nebennierenpräparate gesetzten Gefäß- und Organveränderungen.

Von

Dr. J. Biland,
gew. Assistenten der Klinik.

Seitdem Josué im November 1903 über die von ihm bei Kaninchen durch intravenöse Adrenalininjektionen erhaltenen atheromatösen Veränderungen berichtet hat, sind seine Resultate vielfach nachgeprüft und erweitert worden. So von Erb jun., Lissauer, v. Rzentkowski, Külbs, Scheidemann, B. Fischer, Hedinger, Ziegler. Sowohl durch intravenöse als durch intratracheale (Külbs) und subkutane Injektionen (Hedinger) gelang es, identische Veränderungen des Gefäßsystems hervorzurufen. Diese Veränderungen bestehen in zirkumskripten Verdickungen der Gefäßwände, in kleineren und größeren beetartigen Verkalkungsherden und in linsen- bis bohnen großen, mehr oder weniger regelmäßig begrenzten aneurysmatischen Ausbuchtungen oder mehr diffusen Ektasien derselben. Von dem Prozeß werden nur die größten Arterien ergriffen, vorzugsweise die Aorta, dann auch die Carotis, Liaca, die Nierenarterien (Erb), der Hauptstamm der Pulmonalis (Ziegler). Die mittleren und kleinen Arterien bleiben frei. Bei raschem Ansteigen zu hohen Dosen bekam Fischer hochgradige sack- und spindelförmige Aneurysmen der Aorta. Aneurysma dissecans sind verschiedentlich beobachtet worden. Die beschriebenen Veränderungen konnten schon nach kurzer Versuchsdauer erhalten werden; Ziegler sah schon nach 7 Injektionen Verkalkungen der Aorta auftreten.

Histologisch besteht der Prozeß in der Nekrose und der Verkalkung der Gefäßmedia, deren innere und mittlere Teile vorwiegend betroffen werden. Im Bereich mehr oder weniger scharf

abgesetzter Herde gehen die Mediaelemente zugrunde; die Kerne sind nicht mehr oder nur spärlich vorhanden und zeigen dann die Zeichen der Degeneration (Hedinger). Meistens kommt es frühzeitig zu Kalkablagerungen in die nekrotischen Bezirke. Die elastischen Fasern, die primär nicht beteiligt sind, rücken an der Stelle der Veränderungen dicht zusammen und verlaufen gestreckt (infolge des Wegfalls der Kontraktionsfähigkeit der Gefäßwand (Ziegler) oder unter dem Einfluß des erhöhten Blutdrucks (Hedinger)). Sie setzen sich in den nekrotischen Teil hinein fort, später reißen sie ein und fallen dem bröckeligen Zerfall anheim. Die Gefäßwand wird an diesen Stellen dünner. In der Folge stellen sich reaktiv entzündliche Veränderungen ein (Ziegler; Fischer beobachtete dieselben erst nach längerer Versuchsdauer), wie man sie bei Gegenwart von Fremdkörpern im Gewebe auftreten sieht, nämlich: Auswanderung von Lymphocyten, Leukocyten, Bildung von Riesenzellen; Wucherungserscheinungen von seiten des Bindegewebes, der Muskelfasern und besonders der elastischen Fasern (nach Ziegler). Die Zerfallsprodukte werden z. T. durch die phagocytäre Tätigkeit der Lymphocyten weggeschafft; stärkere Verkalkungsherde widerstehen aber der Resorption. Die Intima ist nach Ziegler häufig verdickt, infolge einer Verbreiterung ihrer subendothelialen Zellage. Das Endothel selbst ist intakt. Ziegler faßt diese Veränderungen als kompensatorische Erscheinungen auf, die die Verminderung der Widerstandsfähigkeit der Wand zu ersetzen oder auszugleichen berufen sind. Sind die Nekrosen ausgedehnt, so entstehen durch den Blutdruck aneurysmatische Ausbuchtungen. Dieselben können sich, wenn der äußere Anteil der Media noch intakt ist, post mortem zurückbilden, wobei es zu den beetartigen Vorwölbungen der Verkalkungen in das Gefäßlumen hinein kommt (Fischer). Größere Aneurysmen bleiben bestehen. Fischer glaubt, daß die Verkalkung der nekrotischen Gefäßteile, in die dann die elastischen Fasern gleichsam verankert erscheinen, der Gefäßwand einen gewissen Schutz vor der Ruptur verleiht. In dem von ihm beobachteten Aneurysma dissecans lagen nur ausgedehnte Nekrosen ohne Verkalkungen vor.

Meine Versuche beziehen sich auf 18 Kaninchen, deren Alter innerhalb 5 und 12 Monaten schwankte. Zu den intravenös in die Ohrvene vorgenommenen Injektionen wurde Suprareninum hydrochloricum in 1⁰/₁₀₀ Lösung verwendet.¹⁾ Die Injektionen wurden

1) Das Präparat wurde mir in zuvorkommenster Weise von den Farbwerken vorm. Meister Lucius & Brüning in Höchst a. M. zur Verfügung gestellt.

täglich vorgenommen. Bei 8 Kaninchen wurde in therapeutischer Absicht gleichzeitig Kalium jodatum subkutan verabreicht. Die Zahl und die Dosen der Injektionen und das Resultat der Versuche ist in Tabelle I, A u. B zusammengestellt, mit Ausnahme der Nierenveränderungen, auf die ich noch etwas ausführlicher eingehen werde. Die Tiere waren nach den Injektionen teils aufgeregt, teils, besonders im Verlauf der Versuche, apathisch. Ein Teil zeigte geringe Freßlust und magerte ab. Ein Kaninchen (Nr. 7) ging unmittelbar nach der Injektion an einer Lungenblutung zugrunde, 2 weitere (Kaninchen 15 und 16) starben über Nacht; die übrigen wurden getötet.

Ich gehe auf die in der Tabelle angeführten Gefäßveränderungen nicht näher ein. Sie stimmen in pathologisch-anatomischer Hinsicht vollständig mit den Beobachtungen der früheren Forscher überein.

Überraschend war, daß die Gefäßveränderungen bei gleichzeitiger subkutaner Injektion von Suprarenin und Jodkali bedeutend stärker ausgesprochen waren, wie bei der alleinigen Injektion von Suprarenin. So zeigten die Kaninchen 13, 14 und 15 bei weitem die stärksten Veränderungen, die wir beobachten konnten. Und dies bei Kaninchen 15 schon nach 13 Injektionen; und zwar war hier der ganze Aortenbogen diffus erweitert, durch dichte Aneinanderlagerung von konvex nach außen vorgebuchteten Kalkplatten in ein starres dünnes Rohr umgewandelt. Im Bereich der Aorta thoracica und abdominalis fanden sich kleinere und größere sackförmige Aneurysmen und beetartige Verkalkungen in großer Zahl vor. Auch die Arteriae iliacae, subclaviae und die Carotis communis waren vom Prozeß ergriffen. Die Arteriae renales waren frei. Ebenso die Hirnarterien. Das Herz zeigte starke exzentrische Hypertrophie.

Bei den 10 nur mit Suprarenin injizierten Kaninchen, beschränkten sich die Veränderungen der Gefäßwand ausschließlich auf die Aorta. Bei 4 von ihnen fanden sich bei der Sektion überhaupt keine Veränderungen vor; das eine starb allerdings schon ganz im Beginn der Behandlung (Kaninchen 7). Die 3 anderen aber hatten während 5—10 Wochen tägliche Injektionen erhalten. Von den Tieren der Gruppe B (Suprarenin + Jodkali) wies nur ein Tier keine Gefäßveränderungen auf (Kaninchen 18). Diese individuelle Resistenz der Tiere gegenüber den Nebennierenpräparaten ist in den früheren Arbeiten ebenfalls schon erwähnt; auf was sie beruht, ist bis jetzt nicht aufgeklärt.

Tabelle I.
A. Mit Suprarenin behandelte Tiere.

№	Alter	Zahl und Dosis der Injektionen	Tod	Veränderungen des Gefäßsystems	des Herzens	der übrigen Organe ¹⁾
1	8 Monate	30 Injektionen à 0,03—0,5 mg	Nach 5 Wochen	Keine	Keine	Keine Besonderheiten.
2	8 Monate	34 Injektionen à 0,2—0,5 mg	Nach 6½ Wochen	Einige kleine leicht konvex vorgebuchtete Verkalkungen in der Aorta thoracica	Keine	Hyperämie. Lungen- ödem.
3	8 Monate	38 Injektionen à 0,2—0,7 mg	Nach 10 Wochen	In der Aorta thoracica und abdominalis zwei zur Längsachse der Aorta parallel gestellte Aneurysmen mit Verkalkungen. Keine Veränderungen der peripheren Gefäße	Geringe exzentrische Hypertrophie	Hyperämie.
4	8 Monate	60 Injektionen à 0,2—0,7 mg	Nach 10 Wochen	Keine	Keine	Kleine subseröse Blutungen. Hyperämie.
5	8 Monate	60 Injektionen à 0,2—0,8 mg	Nach 10 Wochen	Vom Arcus aortae bis Aorta abdominalis kleine beetartige Verkalkungen. In der Aorta abdominalis mehrere längsgestellte durch niedrige Leisten abgeteilte Aneurysmen mit Kalkplatten. Keine Veränderung der peripheren Gefäße	Exzentrische Hypertrophie (Gew. 15 g)	Starke Hyperämie der Abdominal-Organen. Subseröse Blutungen Lungenödem.
6	5 Monate	54 Injektionen à 0,1—0,5 mg	Nach 9 Wochen	Eine Anzahl beetartig erhabener Verkalkungen in der Aorta ascendens und im Arcus aortae	Leicht hypertrophisch	Hyperämie.
7	5 Monate	4 Injektionen à 0,1 mg	Nach 4 Tagen	Hämoptoe unmittelbar nach der Injektion und Exitus. Keine Gefäßveränderungen	Keine	Starke Hyperämie.
8	6 Monate	58 Injektionen à 0,05—0,5 mg	Nach 8¼ Wochen	Keine	Keine	Hyperämie. Subseröse Blutungen an Lunge und Nebennieren. Lungenödem.
9	6 Monate	60 Injektionen à 0,05—0,5 mg	Nach 8½ Wochen. Abmagerung	Eine Reihe kleiner aneurysmatischer Ausbuchtungen der Wand der Aorta thoracica mit Verkalkungen. Keine Veränderungen der peripheren Gefäße	Keine	Hyperämie, Lungen- ödem.
10	6 Monate	57 Injektionen à 0,05—0,5 mg	Nach 8¼ Wochen	Im unteren Teil der Aorta thoracica an der linken Wand ein 12 mm langes, durch niedrige Leisten abgeteiltes Aneurysma mit Kalkplatten	Exzentrische Hypertrophie	Hyperämie.

鼠 ノ 子	Alter	Suprarenin Zahl und Dosis der Injektionen	Kalium jodat Zahl und Dosis der Injektionen	Tod	Veränderungen des Gefäßsystems	des Herzens	der übrigen Organe ¹⁾
11	5 Monate	55 Injektionen à 0,1—0,7 mg	55 Injektionen à 0,1—0,3 g	Nach 8 Wochen	Kleine Nekrosen ohne Verkalkungen in der Aorta ascendens, beartigte Verkalkungen in der Aorta thora- cica und abdom.	Keine	Hyperämie. Lungen- ödem.
12	5 Monate	30 Injektionen à 0,03—0,05 mg	30 Injektionen à 0,3 g	Nach 5 Wochen	Keine Veränderungen	Keine	Hyperämie. Lungen- ödem.
13	5 Monate	56 Injektionen 0,3—0,7 mg	56 Injektionen à 0,3—1,0 g	Nach 8½ Wochen	Hochgradige Veränderungen: große Verkalkungen mit Blutungen in der Aorta thoracica und abdom., kleinere und größere Aneurysmen mit Verkalkungen. In der Aorta thoracica ein 1½ cm langes Aneu- rysm a disseicans mit Kalkplatten	Leichte Hypertrophie	Hyperämie. Lungen- ödem.
14	12 Monate	60 Injektionen à 0,1—1,0 mg	60 Injektionen à 0,6—2,0 g	Nach 10 Wochen starke Ab- magerung	In der ganzen Aorta bis zu den Art. iliacae hochgradiges Atherom, dichtstehende, beartigte Kalk- platten und zahlreiche Aneurys- men. In beiden Carotiden bis zur Teilungsstelle kleine Ver- kalkungen.	Keine deut- lichen Verän- derungen	Hyperämie. Verkalkungs- herd im r. Unterlappen.
15	12 Monate	13 Injektionen à 0,1 mg	13 Injektionen à 1,0 g	Nach 13 Tagen	Starke Erweiterung und diffuse Ver- kalkung des ganzen Aortenbogens. Beartigte Verkalkungen, kleinere u. größere Aneurysmen in großer Zahl in der übrigen Aorta, in den Art. iliacae, subclaviae, Carotis communis beiders. Art. renales frei	Exzentrische Hypertrophie (Gew. 15 g)	Hyperämie. Lungen- ödem.
16	6 Monate	45 Injektionen à 0,03—0,1 mg	45 Injektionen à 0,3—0,6 g	Nach 7 Wochen	Kleine Verkalkungen im Arcus aortae und in der Aorta thoracica	Geringe Hypertrophie	Hyperämie und Lungenödem.
17	8 Monate	58 Injektionen à 0,05—0,7 mg	58 Injektionen à 0,7—1,5 g	Nach 9 Wochen. Abmagerung	In der Aorta thorac. u. abdom. zahlr. kleinere u. größere längsgestellte Aneurysmen z. T. mit niedrigen Leisten. Zahlreiche Kalkplatten. Keine Veränd. d. periph. Gefäße	Keine	Hyperämie der Ab- dominalorgane. Geringes Lungen- ödem.
18	8 Monate	58 Injektionen à 0,05—0,8 mg	58 Injektionen à 0,5—1,5 g	Nach 9 Wochen	Keine Veränderungen.	Keine	Hyperämie, kleine sub- seröse Blutuntersuch. an den Nebennieren.

1) Makroskopische Veränderungen.

Ob die Ursache der Veränderung der Gefäßwand in mechanischen oder toxischen Momenten liegt, ob und wie die eigentümliche Lokalisation der Nekrosen in der Aorta zustande kommt, ist noch nicht sicher entschieden. Gegen die Annahme einer mechanischen, in der blutdrucksteigernden Wirkung der Nebennierenextrakte begründeten Ursache sprechen die Versuche von Lissauer, der trotz lange fortgesetzter Injektion von Koffein keine Gefäßveränderungen hervorrufen konnte; dann die von Braun, der nachwies, daß die Kombination von Adrenalin mit Amylnitrit keinen Einfluß auf das Entstehen der Veränderungen ausübt. Fischer hat ferner gezeigt, daß sehr verschiedene Gifte (wie Salzsäure-, Milchsäure-, Phosphorsäure- und in neuester Zeit Digaleninjektionen) die nämlichen Gefäßerkrankungen (Nekrosen und Verkalkungen) hervorrufen können. Bei fortgesetzten Digaleninjektionen kam es auch zur Bildung von Aneurysmen. Überdies beobachtete Fischer bei kachektisch zugrunde gegangenen Kaninchen, daß die Erkrankung auch spontan, wenn auch nicht in so hohem Grade, auftreten kann. Was die gefäßverengernde und damit blutdruckerhöhende Wirkung der Nebennierenpräparate anbelangt, so hat Gottlieb dieselbe auf das Doppelte des normalen Druckes berechnet. Nach 10—15 Minuten sinkt der Blutdruck wieder zur Norm ab, nach Erb sogar unter die Norm. Ich habe bei 9 Tieren am Ende der Versuchszeit Blutdruckmessungen vorgenommen. Ich möchte an dieser Stelle Herrn Geheimrat Hermann in Königsberg für die Benutzung der Apparate und Herrn Privatdozent Dr. Weiß für die liebenswürdige Unterstützung während der Ausführung der Versuche meinen verbindlichsten Dank aussprechen. Es wurde den Tieren in der gewöhnlichen Art und Weise eine Glaskanüle in die eine Carotis eingeführt und mit dem Manometer des Kymographion in Verbindung gebracht. Eine 2. Kanüle wurde in die eine Vena jugularis eingebunden. Der Blutdruck, den die, wie sich bei der nachher vorgenommenen Sektion ergab, zum Teil hochgradig erkrankten Tiere aufwiesen, bewegte sich zwischen 90 und 130 mm Hg. Nicht vorbehandelte Kontrolltiere wiesen einen Blutdruck von 85 und 110 mm Hg auf. Die erhaltenen Werte bewegten sich somit teilweise innerhalb normaler Grenzen, teilweise überschritten sie dieselben.¹⁾ Die Kurven zeigten normalen Typus. Wenn so auch der Blutdruck bei einem Teil der Tiere erhöht ist, so bin ich doch der Ansicht, daß dies nicht die Folge der Gefäßveränderungen ist

1) Anm. b. d. Korr. Nach Erb's neuester Arbeit können diese Werte noch als normale angesehen werden.

da nach meinen Befunden kein Parallelismus zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Grad der Gefäßveränderungen bestand. So wies das Kaninchen 14 z. B. mit den hochgradig veränderten Gefäßen nur einen Blutdruck von 95 mm Hg auf. Ein Unterschied zwischen den Kaninchen der Gruppe A und B fand sich nicht vor. Auf die Injektion einer Suprareninlösung (es wurde jeweilen zuerst eine $\frac{1}{10}$ ‰ Lösung benutzt) in die Vena jugularis stieg 5—10 Sekunden nachher der Blutdruck — nahe dem Gipfel der Kurve unter großen Vaguspulsen — rapid in die Höhe, bis auf 180—222 mm Hg; und kehrte dann unter allmählichem Übergang in die normale Form der Kurve innerhalb 5—7 Minuten zu den früheren oder häufig etwas tiefer liegenden Werten zurück. Wurde sofort nach dem Absinken des Blutdrucks die Suprarenininjektion in der nämlichen Dosis wiederholt, so stellte sich wieder dieselbe Reaktion ein, mit dem Unterschied, daß die Blutdrucksteigerung nur selten die frühere Höhe erreichte, sondern meistens um 20—30 mm Hg darunter zurückblieb; dabei dauerten die Vaguspulse gewöhnlich länger an. Auch die Injektion der 10fachen oder 40fachen initialen Dosis (4 ccm der 1 ‰ Lösung) vermochte die 'unmittelbar vorangegangene Blutdrucksteigerung nicht mehr hervorzubringen. Im Einklang mit den anderen Forschern fanden somit auch wir, daß mit jeder der aufeinanderfolgenden, in steigender Dosis gemachten Injektionen der Ausschlag des Manometers als Ausdruck der zunehmenden Ermüdung ein geringerer wurde; nach der 4. Injektion trat bei demselben Tier nur noch eine kaum bemerkbare Blutdrucksteigerung auf. — Wurde andererseits die 2. Injektion in die V. jugularis ausgeführt, bevor der durch die 1. Injektion gesteigerte Blutdruck zur Norm zurückgekehrt war, so trat weder eine Veränderung des Blutdrucks, noch eine solche in der Form der Kurve auf. Die Injektion war vollkommen wirkungslos. Suprareninmengen von 4 und 6 ccm der 1 ‰ Lösung wurden von den aufgebundenen Tieren meist gut vertragen.

Die Versuche bestätigen somit, daß der Blutdruck durch die Suprarenininjektionen nur ganz vorübergehend gesteigert wird, zeigen ferner, daß er auch durch das Zustandekommen hochgradigen Atheroms keine dauernde Erhöhung erfährt.

Was die Herzhypertrophie anbelangt, die auch wir bei einigen Tieren beobachten konnten, so haben wir sie als Arbeitshypertrophie aufzufassen, die durch erhöhte Widerstände an der Peripherie des Kreislaufs zustande kommt. Wir müssen sie auf die vorübergehende blutdrucksteigernde Wirkung der Suprarenininjek-

tionen zurückführen, da die Gefäßveränderungen ihrer Lokalisation wegen wohl schwerlich eine Hypertrophie des Herzens verursachen können. Einem Teil unserer Tiere verabreichten wir subkutan Kalium jodatum, da wir, wie bekannt ist, in ihm ein Mittel besitzen, das die Viskosität des Blutes bei längerem Gebrauch (Müller, Inada) herabsetzt und das imstande ist, bis zu einem gewissen Grad die Erschwerung der Zirkulation auszugleichen. Statt eines therapeutischen Erfolges haben wir aber, wie oben erwähnt — was ebenfalls gegen die Erklärung der Gefäßveränderungen auf mechanischem Wege spricht —, bei der kombinierten Verabreichung von Suprarenin und Kalium jodat. viel stärkere Veränderungen der Gefäßwand erhalten, als bei der bloßen Injektion von Suprarenin. Das Jodkalium erhöht den schädigenden Einfluß des letzteren auf die Gefäßwand und seine Wirkung wäre demnach gleichzusetzen derjenigen der Nebennierenpräparate und nach Fischer denen der Salzsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, des Digalens. Meine Absicht, Tieren nur Jodkalium zu injizieren, führte ich nicht weiter aus, weil anderwärts diese Untersuchung schon im Gange war.

Daß das Jodkalium die Herzhypertrophie nicht zu beeinflussen imstande war, ist bei der oben gegebenen Erklärung derselben selbstverständlich. Mit der Annahme der toxischen Wirkung des Jodkaliums auf die Gefäßwand steht im Einklang der Befund der histologischen Untersuchung der Nieren, die bei den Kaninchen der Gruppe B bedeutend stärkere Veränderungen nachwies, Veränderungen, welche nur auf toxischer Basis beruhen können (siehe unten).

Mit der menschlichen Arteriosklerose hat der Prozeß nur insofern Ähnlichkeit, als er Analogie mit der Moenckeb erg'schen reinen Mediaverkalkung der Extremitätenarterien, mit luetischer Mesaortitis und der neurotischen Angiosklerose zeigt.

Um das herdweise Auftreten der Gefäßveränderungen und deren Beschränktbleiben auf die großen Gefäße zu erklären, nehmen Erb, Lissauer etc. eine Schädigung der Vasa vasorum dieser Gefäße, also besonders der Aorta, an, die zu sekundären Ernährungsstörungen der leicht lädierbaren Media führt. Auch Ziegler erblickt in denselben die Vermittler des schädigenden Agens. Nach Ziegler ist die Gefäßwand der großen Gefäße infolge der Einlagerung der elastischen Membranen bei ihrer Ernährung ganz besonders auf die Vasa vasorum angewiesen.

Von den übrigen Organen sind Veränderungen des Herzens nachgewiesen worden, meist in Form von Hypertrophie und Dilation; sodann wurde fleckweise Induration, anämische Infarkte

(Fischer fand Verkalkungen innerhalb der Nekrosen) und Ödem des Herzmuskels beobachtet. Hedinger wies bei einer Anzahl Kaninchen schwere Veränderungen der Ganglienzellen des Herzens nach. Hypertrophie des Herzens fand sich auch, wie aus der Tabelle ersichtlich, bei einer kleinen Zahl unserer Tiere vor. In den übrigen Organen wurden keine ausgesprochenen Veränderungen gefunden. In der Leber fanden Külbs und Ziegler Blutungen in der Peripherie der Acini und Nekrosen der Leberzellen. Hedinger wies mehrfach Pigmentanhäufung in den Leberzellen und den Kupffer'schen Sternzellen nach. Dieselben Befunde konnten auch wir erheben. In den Markzellen der Nebennieren sah er ziemlich große Vakuolen auftreten. In den Nieren fand Ziegler in einem Fall neben Hyperämie kleinzellige Lymphocytenherde. Erb beobachtete Hirnerweichungen.

Die Nieren unserer sämtlichen Kaninchen wurden einer genauen Untersuchung unterworfen. Das Resultat findet sich in den folgenden Tabellen für beide Gruppen der behandelten Tiere zusammengestellt (Tab. II). Die Veränderungen bestanden teils in mehr oder weniger ausgedehnten, meist fleck-

Tabelle II.
Gruppe A.

Nr.	Rinde der Niere	Mark der Niere	Gefäße
1	Keine Veränderungen	Hyperämie	Keine Veränderungen
2	"	Starke Kleine Hämorrhagien	"
3	"	Nichts besond.	"
4	Starke Hyperämie	Starke Hyperämie	"
5	Ausgedehnte Nekrosen der Epithelien der Tubuli contorti, ohne Reaktion des Stromas. Kapselräume stellenweise mit amorphen Massen und desquamierten Epithelien erfüllt	"	"
6	Keine Veränderungen	Hyperämie mäßigen Grades	"
7	"	"	"
8	Stellenweise Erweiterung der Tubuli contorti und recti	Hyperämie	"
9	Keine Veränderungen	Kalkablagerungen im Lumen der Tubuli recti. Hyperämie	"
10	"	Hyperämie	"

Gruppe B.

Nr.	Rinde der Niere	Mark der Niere	Gefäße
11	Ziemlich ausgedehnte Nekrosen der Epithelien der Tubuli contorti, ohne Beteiligung des Stromas	Hier und da Nekrose der Epithelien der absteigenden Henle'schen Schleifen. Starke Hyperämie	Keine Veränderungen.
12	Keine Veränderungen	Hyperämie	"
13	Verkalkungen im Lumen des Tubuli contorti. Stellenweise Desquamation der Epithelien der Bowmann'schen Kapsel.	"	"
14	Verkalkungen der Tubuli contorti (inkl. Epithelien) mit leichter Reaktion des Stromas. Verkalkungen mit Vorliebe subkapsulär. Kalkablagerungen im Stroma zwischen den Tubuli	Sehr starke Hyperämie	"
15	Ausgedehnte Nekrosen der Epithelien der Tubuli contorti und Kalkablagerungen im Lumen derselben	Hyperämie	"
16	Geringe Kalkablagerung im Lumen der Tubuli contorti und der Bowmann'schen Kapsel, Eiweiß in den Bowmann'schen Kapseln.	Ausgedehnte Kalkanhäufungen in den Tubuli recti und den Harnkanälchen. Starke Hyperämie, stellenweise kleine Blutungen	"
17	Fleckweise Nekrose der Epithelien der Tubuli contorti. Hier und da Kalkablagerungen in ihrem Lumen. Keine Veränderung des Stromas.	Starke Hyperämie	"
18	Ziemlich ausgedehnte Nekrosen der Epithelien der Tubuli contorti, zellreiche Glomeruli. In den Kapselräumen einzelner Glomeruli geronnenes Eiweiß.	Hyperämie	"

weisen Nekrosen, vorzugsweise der Epithelien der Tubuli contorti, seltener der der Henle'schen Schleifen, teils in Kalkablagerungen, am häufigsten im Lumen der Tubuli contorti oder der Tubuli recti und den Sammelröhren. Seltener fanden sich Kalkablagerungen im Stroma zwischen den Kanälchen und im Kapselraum der Glomeruli. Die Kalkablagerungen fanden sich meistens frei im Lumen der Kanälchen, in Form rundlicher „zylinder“artiger oder unregelmäßig zackiger, mit Hämalan sich intensiv blau färbender Massen; die an sie an-

stoßenden Epithelzellen waren teilweise ziemlich gut erhalten; auf den Schnitten, wo diese Veränderungen am ausgesprochensten vorkamen, war der ganze Raum der Tubuli contorti, inklusive Epithelien, auf lange Strecken von Kalkmassen eingenommen. Nur selten fanden sich im Stroma der Nachbarschaft der verkalkten Kanäle herdweise Lymphocytenanhäufungen vor; gewöhnlich war das Stroma nicht verändert. Diese Veränderungen waren bei der Gruppe B, also bei den mit Suprarenin und Jodkali behandelten Kaninchen, viel konstanter und stärker; sie fanden sich bei 7 von 8 Tieren vor, währenddem sich bei der Gruppe A bei nur einem Tier ausgedehnte Nekrosen, bei einem zweiten Kalkablagerungen innerhalb der Tubuli recti nachweisen ließen. Bei den übrigen 8 Tieren fanden sich keine Veränderungen vor, außer starker, zuweilen von kleinen Hämorrhagien begleiteter Hyperämie des Marks, ein Befund, der bei fast allen Tieren erhoben wurde, außer stellenweiser Desquamation der Epithelien der Bowman'schen Kapseln der Glomeruli und der Epithelien der Harnkanälchen, und, ferner außer der Anwesenheit amorpher Massen (Albumen) im Lumen derselben. Veränderungen der Gefäßwände konnten nicht beobachtet werden. Die Oberfläche der Nieren zeigte vollkommen normales Verhalten; die Kapsel ließ sich ohne Schwierigkeiten abziehen. Verödungsvorgänge, wie wir sie bei der arteriosklerotischen Atrophie der Niere sehen, ließen sich nirgends nachweisen.

Es ist bekannt, daß Ablagerungen von Kalksalzen in den Nieren bei lebhaften Resorptionsvorgängen im Skelett, dann bei verschiedenen Intoxikationen, vor allem mit Sublimat, Aloin, Glycerin etc. vorkommen. Hier erfolgt die Ablagerung hauptsächlich in bereits nekrotischen Epithelien, namentlich derjenigen der Tubuli contorti; abgelöste, verkalkte Epithelien können Kalkzylinder bilden. Die Kombination von fleckweisen Nekrosen und von Verkalkungsherden im Parenchym der Nierenrinde spricht nach unseren Befunden durchaus für die Annahme einer Giftwirkung. Es würde sich somit um denselben Prozeß handeln, der zur Kalkablagerung in den nekrotischen Elementen der Gefäßmedia und des Myokards (Fischer) führt.

Daß der Urin der Tiere sehr toxisch war, ging daraus hervor, daß intravenöse Injektionen von 0,5 und 1 ccm Urin, herrührend von wochenlang, z. T. noch direkt a. exp. mit großen Suprarenindosen (6 ccm) behandelten Tieren, den sofortigen Tod frischer Tiere unter tetanischen Krämpfen herbeiführte. Dabei fiel der Blutdruck, wie Versuche mit dem Kymographion lehrten, augenblicklich ab.

Bei Injektion kleinerer Urinmengen kam es nur zu einem akuten Sinken des Blutdrucks; die Tiere erholten sich wieder. Diese Versuche zeigten uns des ferneren, daß Suprarenin als solches nicht in den Urin übergegangen war, jedenfalls nicht in größeren Mengen. Welcher Art diese toxischen Substanzen sind, entzieht sich vorläufig noch unserer Beurteilung.

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Lichteim, gestatte ich mir für die Anregung zu dieser Arbeit und für das der Arbeit entgegengebrachte Interesse meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

- Erb, Verhandlungen des XXI. Kongr. f. innere Medizin. Leipzig 1904.
Ders., Münchener med. Wochenschr. 1905 Nr. 17.
Ders., Archiv für sp. Path. u. Pharmakologie 1906.
B. Fischer, Münchener medic. Wochenschr. 1905 Nr. 1.
Ders., Münchener med. Wochenschr. 1905.
Ders., Deutsche med. Wochenschr. 1905.
Hedinger, Korrespondenzbl. für Schweizer Ärzte 1905.
Josué, La presse medicale 1903.
Külbs, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1905.
v. Rzentkowski, Berliner klin. Wochenschr. 1904 Nr. 31.
Scheidemantel, Virchow's Archiv 1905.
Ziegler, Ziegler's Beiträge für patholog. Anatomie 1905.
Gottlieb, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1897.

Nachtrag bei der Korrektur. In der deutschen med. Wochenschrift Nr. 17 1906 berichtet v. Koranji über die Wirkung des Jods in Form von Jodipininjektionen auf die durch Adrenalin erzeugte Arterionekrose bei 11 Kaninchen und kommt im Gegensatz zu meinen Resultaten zu dem Schluß, daß die Adrenalinarteriosklerose durch gleichzeitige Jodbehandlung wirksam bekämpft werden könne. Boveri (ebenda Nr. 22) fand bei 4 mit Jodipin und Adrenalin behandelten Kaninchen geringere Gefäßveränderungen als bei den nur mit Adrenalin injizierten Kontrolltieren.

XXV.

(Aus der medizinischen Klinik zu Leipzig.)

Über Harnsäurebestimmung durch direkte Fällung.

Von

Dr. Meisenburg,

ehemaligem Assistenten der Klinik.

Im Jahre 1901 wies His (1) auf eine neue, auf den von ihm und Paul (2) ausgeführten Untersuchungen basierte Methode zur Bestimmung der Harnsäure im Urin hin. Auf seine Anregung unternahm ich es, die Methode an einem größeren Material zu prüfen und mit der Silberfällungsmethode nach Salkowski-Ludwig zu vergleichen.

Herrn Prof. His, der mich bei meinen Versuchen in uneigennütziger Weise mit Rat und Tat unterstützte, spreche ich dafür auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aus, desgleichen danke ich meinem verehrten früheren Chef, Herrn Geheimrat Curschmann für das Interesse, das er dieser Arbeit stets entgegenbrachte.

Diese Methode beruht auf folgender Überlegung: Wenn die Harnsäure im Urin als Salz gelöst ist, so muß sie sich ausfällen lassen, sobald ein Überschuß von Säure, d. h. von freien Wasserstoffionen vorhanden ist. Darauf beruhte die Methode von Heintz (3). Diese viel benutzte Methode ist von Salkowski (4) als unzuverlässig erkannt worden. Der Grund dafür konnte darin liegen, daß die Harnsäure nicht als Salz, sondern als komplexe, durch Säure-

Anmerk. Die Arbeit des Herrn Dr. Meisenburg wurde 1900—1901 an der medizinischen Klinik zu Leipzig auf meine Anregung ausgeführt. Äußere Gründe hinderten deren Fortsetzung; und so sind einzelne Versuche im Stadium der Orientierung geblieben. Da Untersuchungen in gleicher Richtung jetzt von mehreren Seiten geplant sind, so ist es angebracht, daß Dr. Meisenburg sich durch Publikation seiner Arbeit die Rechte der Priorität wahrt. Prof. W. His.

überschuß nicht fällbare Verbindung im Harn auftrat. Eine solche hatte His in der Diformaldehydharnsäure erkannt und im Urin nach Einnahme von Diformaldehydharnsäure nachweisen können. Im normalen Urin hatte er indessen derartige komplexe Verbindungen nicht nachzuweisen vermocht. Immerhin mußten diese Versuche an einem größeren Material wiederholt und der Urin nach Einverleiben von Medikamenten auf das Vorkommen komplexer Harnsäureverbindungen untersucht werden.

Andererseits zeigen die Lösungen der Harnsäure und ihrer Salze namentlich bei Gegenwart anderer Stoffe große Neigung zur Übersättigung. Auf dieser beruhte die unvollkommene Ausfällung bei Anwendung der Heintz'schen Methode. „Diese Übersättigung (His, l. c. 1) ist aber nicht dauernd, wenn der gelöste Körper in festem Zustande zugegen ist. Alsdann muß der Überschuß der gelösten Substanz zur Abscheidung kommen, bis die Löslichkeitsgrenze erreicht ist. Dann erst tritt Gleichgewicht ein. Dieser Vorgang beansprucht eine geraume Zeit; diese ist um so geringer, je größer die Oberfläche des festen Körpers und je inniger die Berührung derselben mit allen Teilen der Lösung ist.“

Die Versuche wurden also folgendermaßen angeordnet: Zu 180 ccm Harn wurden 20 ccm Salzsäure vom spez. Gewicht 1,14 in einem Erlenmeyerkolben zugesetzt, darauf wurde dieser Mischung eine gewogene Menge feingepulverter, gereinigter Harnsäure, etwa 0,2—0,3 g zugefügt, der Kolben fest geschlossen und bei konstanter Temperatur von 18° C im Wasserbade mittels eines kleinen Motors um eine Achse langsam während 24 Stunden rotiert.¹⁾ Dann wurde die Mischung auf gewogenem Asbestfilter filtriert, bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und gewogen. Die Gewichts-differenz des beschickten und unbeschickten Filters, abzüglich der zugesetzten Harnsäure ergibt die Menge der aus dem Harn ausgefallenen Harnsäure. Zu dieser Zahl ist noch für je 100 ccm Flüssigkeit 2,5 mg Harnsäure zu addieren, die in der Flüssigkeit in Lösung bleiben.

Als Kontrollversuch diente die Bestimmung nach Salkowski-Ludwig, ebenfalls mit Wägung der ausgefallenen Harnsäure auf Asbestfilter. Jeder Versuch wurde doppelt angesetzt, die Resultate nur verwertet bei genügender Übereinstimmung der beiden Bestimmungen.

Tabelle I ergibt das Resultat dieser Versuchsanordnung.

1) Die genaue Beschreibung des Apparates siehe bei Paul u. His, l. c. 2, S. 23.

Tabelle I.

Durch Rotation	Nach Salkowski-Ludwig	+ Differenz bei Salkowski	- Differenz bei Salkowski
0,0699	0,0548	—	0,0151
0,0098	0,0096	—	0,0002
0,0517	0,0648	0,0131	—
0,0256	0,0237	—	0,0019
0,1027 ¹⁾	0,0766	—	0,0261
0,0261	0,0236	—	0,0025
0,0302	0,0312	0,0010	—
0,0659	0,0581	—	0,0078
0,0276	0,0303	0,0027	—
0,0120	0,0097	—	0,0023
0,0941	0,0908	—	0,0033
0,0779	0,0750	—	0,0029

Die Übereinstimmung beider Methoden ist, wie man sieht, in den meisten Versuchen ziemlich gut; in anderen finden sich freilich große und nicht zu vernachlässigende Differenzen, so in Versuch 3 ein Minus von 13 mg, in Versuch 5 ein Plus von 26 mg im Vergleich zur Bestimmung nach Salkowski-Ludwig.

Daß letztere Methode keine absolut genauen Werte liefert, zeigen Doppelbestimmungen, die zuweilen auch bei sorgsamster Ausführung Differenzen von einigen Milligrammen aufweisen. Es ist bei dieser Methode sowohl ein Verlust durch Zersetzung in alkalischer Lösung, als auch ein Zuviel durch eingeschlossenen Schwefel oder Farbstoff möglich, wenigstens wenn die Harnsäure durch Wägung und nicht durch N-Bestimmung der ausgefallenen Kristalle bestimmt wird.

Unsere Methode dagegen könnte zuviel ergeben, wenn die Kristalle größere Mengen von Farbstoff oder anderen Harnsubstanzen einschließen, wozu ja bekanntlich Harnsäurekristalle besonders neigen, oder zu wenig, wenn die Ausfällung unvollkommen und noch Harnsäure in übersättigter Lösung vorhanden war.

Um die erste Möglichkeit zu vermeiden, wurde in zwei Versuchen die ausgefallene Harnsäure mittels Lithionkarbonat nochmals gelöst und aus kleinem Lösungsvolum durch Übersättigung mit Salzsäure ausgefällt.

Versuch 33. Aus 180 ccm angesäuertem Harn fielen beim
 Rotieren aus 0,0566 g
 Diese in Lithion carbonicum gelöst und mit HCl
 gefällt ergaben 0,0355 „
 0,0422 „

1) Niederschlag sehr stark gebräunt.

während nach Salkowski-Ludwig gefunden wurden	0,0527 g 0,0515 „
Versuch 35. Aus 180 ccm angesäuertem Harn fielen beim Rotieren aus	0,0362 g 0,0349 „
Nach Auflösen mit Lith. carb. und Übersättigung mit HCl wurden nach 24 Stunden gewonnen	0,0267 „ 0,0244 „
Salkowski-Ludwig ergab	0,0417 „

Man erhält also durch Ausfällen der Harnsäure kleinere Werte, doch sind sie, wie Vergleich mit Salkowski-Ludwig zeigt, zu klein, d. h. es ist Harnsäure wahrscheinlich durch unvollkommene Ausfällung mit HCl in Verlust gekommen.

Die Erzielung eines Gleichgewichtszustandes zwischen gelöster und fester Harnsäure ist, wie erwähnt, abhängig von der Zeit und der Innigkeit der Berührung. Bei der Heintz'schen Methode muß bei genügender Zeit schließlich der Gleichgewichtszustand erreicht werden, sobald überhaupt nur ein einziger Kristall als Kristallisationskern vorhanden ist. Rascher muß die Ausfällung erfolgen, wenn Flüssigkeit und Kristalle durch ständige Bewegung in möglichst innige Berührung gebracht werden.

Entsprechend angestellte Versuche ergaben folgende Resultate:

Aus 180 ccm angesäuertem Harn fielen bei Zusatz von gewogener Harnsäure und 24stündiger Rotation	0,0517 g
Aus demselben Harn fielen aus bei Zusatz von 20 ccm HCl in der Ruhe in 24 Stunden	0,0061 „
Bei Zusatz von 20 ccm HCl und 24stündiger Rotation dagegen	0,0510 „
In einem zweiten Versuch fielen aus: bei Rotation des Harns mit HCl + Harnsäure	0,0256 „
bei Rotation mit HCl ohne Zusatz von Harnsäure	0,0217 „

Ferner mußte geprüft werden, in welcher Zeit bei unserer Methode das Gleichgewicht erreicht werde. Zu diesem Zwecke wurden die Versuche so angestellt, daß eine Portion desselben Urins durch 24 Stunden, eine zweite durch 48 und eine dritte durch 72 Stunden der Rotation unterworfen wurde.

Tabelle II.

24 Stunden	48 Stunden	72 Stunden
0,0796	0,0872	0,0868
0,0302	0,0327	0,0328
0,0659	0,0668	—
0,0605	0,0626	—
0,0573	0,0583	—

Es erfolgte also ganz konstant eine, wenn auch geringe Harnsäureabscheidung noch zwischen der 24. und 48. Stunde, während darüber hinaus kein weiterer Ausfall stattfand. In den folgenden Versuchsreihen wurde deshalb — wenn nichts anderes angegeben — stets eine Rotationszeit von 48 Stunden gewählt.

Nach den Bestimmungen von His und Paul (l. c. 2 p. 70 ff.) ergab sich, daß die ältere Angabe, daß Harnsäure in starken Säuregemischen leichter löslich sei als in Wasser, irrig sei; daß im Gegenteil schon eine minimale Konzentration der H-Ionen die ohnedies schon geringe Löslichkeit in Wasser durch Rückdrängung der Dissoziation noch vermindern mußte, daß schon die Acidität des genuinen Harns genügen müßte, die Harnsäure zur Ausfällung zu bringen, falls nur durch genügende Kristallisationskerne und ständige Bewegung der Übersättigung entgegengewirkt wird. Es wurde also zu einer Portion Harn gewogene Harnsäure, zu einer zweiten des gleichen Harns HCl + Harnsäure zugesetzt und dann rotiert. Um eine Zersetzung der nicht übersäuerten Harnportion zu verhüten, wurden dieser einige Körner Thymol zugefügt, nachdem wir uns durch einen Vorversuch überzeugt hatten, daß dieses keinen hindernden Einfluß auf die Ausfällung der Harnsäure besitzt. Um dies festzustellen, wurde eine wässrige Lösung von saurem harnsaurem Natron, die 0,0868 g berechnete Harnsäure enthielt, mit Thymol rotiert, hierbei fielen 0,0840 Harnsäure aus, in einem zweiten Versuch, bei dem die Rotation ohne Thymolzusatz vorgenommen wurde, fielen von 0,0829 berechneter Harnsäure 0,0804 aus, addieren wir hierzu die bei 180 ccm in Lösung bleibenden ca. 4 mg, so haben wir in beiden Fällen einen quantitativ vollkommenen Ausfall. Über die Versuche mit Harn gibt Tabelle III Auskunft.

Diese zeigt, daß unsere obige Voraussetzung in der Tat zutrifft, d. h. daß bei einer Temperatur von 18° in manchen normalen Harnen die Harnsäure als solche, nicht als

Salz in (übersättigter) Lösung sich befindet. Wegen des Verhaltens der Phosphate darf dieses Resultat freilich nicht auf die Temperatur des Körpers und damit auf die Bedingungen der Uratsteinbildung angewandt werden, hierüber wären besondere Bestimmungen noch notwendig.

Tabelle III.

Durch Rotation		Nach Salkowski-Ludwig
ohne HCl mit Thymolzusatz	mit HCl	
0,0929	0,1027	0,0767
0,0108	0,0098	0,0090
0,0313	0,0261	0,0236
a. 0,0740	0,0647	—
b. 0,0516	0,0643	—
a. 0,0189	0,0216	—
b. 0,0235	0,0238	—
c. 0,0258	—	—

Wenn somit durch einen minimalen Zusatz von Säuren bei normalem sauer oder amphoter reagierendem Harn die Harnsäure vollständig ausgeschieden werden kann, so war doch ein Einfluß der Acidität auf die Zeit, in welcher der Gleichgewichtszustand der Lösung erreicht wurde, möglich. Um dies festzustellen, wurde folgende Versuchsanordnung getroffen: Je eine Portion desselben Urins wurde mit 1, 2, 5 und 10 ccm einer $\frac{n}{2}$ Salzsäurelösung, eine weitere mit 20 ccm HCl vom spez. Gewicht 1,14 versetzt und dann 24 bzw. 48 Stunden rotiert.

Tabelle IV.

1 ccm $\frac{n}{2}$ HCl		2 ccm $\frac{n}{2}$ HCl		5 ccm $\frac{n}{2}$ HCl		10 ccm $\frac{n}{2}$ HCl		20 ccm $\frac{n}{2}$ HCl 1,14		Salkowski-Ludwig
24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.	
1. 0,0611	0,0622	0,0605	0,0626	0,0612	0,0594	0,0573	0,0593	—	0,0591	0,0505
2. 0,0484	0,0508	0,0418	0,0518	0,0434	—	0,0498	0,0523	—	0,0500	0,0450
3. 0,0308	0,0330	0,0358	0,0378	0,0309	0,0390	0,0305	0,0306	—	0,0276	0,0303

Diese Versuche zeigen, daß schon eine ganz geringe Säuerung des Urins genügt, um bei 48 stündiger Rotationszeit ziemlich konstante Werte zu erhalten, zwar ist in Versuch 2 bei 2 ccm $\frac{n}{2}$ HCl-Zusatz, der Unterschied im Ausfall bei 24 stündiger und 48-stündiger

Rotationszeit auffallend groß, doch stimmen in allen anderen Versuchen die Werte, so überein, daß wir auch für die Zeit, in der das Gleichgewicht erzielt wird, einen wesentlichen Einfluß der Quantität der zugesetzten Salzsäure nicht konstatieren können. Die späteren Versuche wurden so angestellt, daß 5 ccm einer Salzsäure vom spez. Gewicht 1,14 zugesetzt wurden.

Wie schon zu Beginn dieser Arbeit gesagt, war die zu unseren Rotationsversuchen zugesetzte Harnsäuremenge ziemlich bedeutend, 0,2—0,3 g. Theoretisch muß nach Ostwald nun in übersättigter Lösung befindliche Substanz kristallinisch ausfallen, sobald nur in dieser Lösung Spuren dieser Substanz in fester Form vorhanden sind. Bedingung ist dabei, daß diese Spuren sich in beständiger Bewegung in der Flüssigkeit befinden. Hiernach müßte man also für unsere Harnsäurebestimmung die Harnsäuremenge, welche dem Harn zugesetzt wird, so klein wählen können, daß sie für die Wägung überhaupt nicht mehr in Betracht käme, hierdurch würde bei der Bestimmung eine Wägung vermieden. Da nun so sehr kleine Mengen Harnsäure schwer zu handhaben sind, kann man nach dem Vorgang von His ein Gemisch von feinst verteilter Harnsäure in einem indifferenten Medium, z. B. Milchzucker, herstellen. Dieses Gemisch bezeichnen wir als „Keimsalz“.

Herstellung des Keimsalzes: 5 mg Harnsäure werden unter leichtem Erwärmen mit ca. 1—2 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH in Lösung gebracht. Diese Lösung wird mit 20 g reinem Milchzucker in der Reibschale zu dickem Brei angerührt. Hierzu wird 1 ccm mehr als NaOH angewandt war $\frac{n}{10}$ H₂SO₄ zugesetzt und der Brei bei gelinder Wärme völlig getrocknet, sodann in der Reibschale auf das feinste gepulvert und mindestens 15 Minuten hindurch andauernd verrührt. 1 g dieses Keimsalzes enthält 0,25 mg Harnsäure, also eine für unsere Bestimmung zu vernachlässigende Größe.

Die Versuchsanordnung gestaltete sich dann folgendermaßen: Zu 180 ccm Urin wurden 5 ccm Salzsäure (1,14) mit ca. 1 g unseres Keimsalzes hinzugesetzt, dann wieder die Mischung 48 Stunden rotiert, zur Kontrolle wurde derselbe Harn mit gewogener Harnsäuremenge rotiert und gleichzeitig eine Bestimmung nach Salkowski-Ludwig vorgenommen.

Tabelle V.

Keimsalz	Gewogene Harnsäure	Salkowski-Ludwig	Keimsalz	Gewogene Harnsäure	Salkowski-Ludwig
0,0050	0,0116	0,0097	0,0477	0,0596	0,0578
0,0048	0,0120		0,0488	0,0575	
0,0892	0,0941	0,0908	0,0568	0,0630	—
0,0896	0,0936		0,0594	0,0658	
0,0826	0,0799	0,0750	0,0625	0,0681	0,0568
0,0848	0,0779		0,0626	0,0677	
0,0701	0,0651	0,0577	0,0245	0,0280	0,0260
0,0696	0,0722		0,0253	0,0284	
0,1029	0,1000	0,0874	0,0648	0,0672	0,0656
0,0974	0,1024		0,0651	0,0674	
0,0928	0,0931	0,0853	0,0616	0,0620	0,0527
0,0922	0,0927		0,0611	0,0622	

Wir sehen also bei diesen Versuchen, daß die Zahlen, die wir bei der Rotation mit Keimsalz erhalten, bei 48stündiger Rotation durchweg niedriger sind als die mit gewogener Harnsäure. Da die Annahme nahe lag, daß bei der geringen Menge des Harnsäurezusatzes ein Gleichgewicht in 48 Stunden noch nicht erzielt sei, wurde in den folgenden Versuchen derselbe Urin unter Keimsalzzusatz 48 und 72 Stunden rotiert. Hierbei ergaben sich dann in Versuch 2 und 3 nach 72stündiger Rotation Werte, die analog unseren Versuchen mit Zusatz von gewogener Harnsäure die Werte nach Salkowski-Ludwig erreichten bzw. übertrafen.

Tabelle VI.

Rotation mit Keimsalz		Salkowski-Ludwig
R.-Z. 48 Std.	72 Stunden	
0,0168	0,0195	0,0242
0,0199	0,0196	0,0266
0,0297	0,0314	0,0314
0,0264	—	
0,0286	0,0277	0,0227
0,0262	0,0270	

Wir haben also in dem Keimsalz ein Mittel in der Hand, das uns bei Ersparung einer Wägung die quantitative Harnsäurebestimmung durch Rotation ermöglicht, doch erkaufen wir diese Ersparnis mit einer Verlängerung des Versuchs um 24 Stunden. Aus diesem Grunde wurde das Keimsalz fallen gelassen und die

späteren Versuche wieder mit gewogener Harnsäure angestellt, nur wurde deren Menge geringer, nämlich ca. 0,1 g, gewählt.

Als das Resultat dieser verschiedenen Versuche ergibt sich also, daß wir in der Rotationsmethode eine Methode besitzen, die uns eine genaue quantitative Bestimmung der Harnsäure im Harn ermöglicht, und die in ihren Resultaten mit der Bestimmung nach Salkowski-Ludwig innerhalb gewisser Grenzen übereinstimmt. Die genauesten Werte gibt die Methode, wenn man zu dem zu untersuchenden Harn 5 ccm Salzsäure (spez. Gewicht 1,14) und eine gewogene Menge Harnsäure, ca. 0,1 g, zusetzt und wenn man diese Mischung bei konstanter Temperatur 48 Stunden hindurch in Bewegung hält.

Wir haben dafür die Temperatur von 18° gewählt, weil für diese allein eine genaue Bestimmung der Löslichkeit der Harnsäure durch His und Paul vorgenommen ist und bei der Korrektur der in Lösung bleibenden Harnsäure in Rechnung gezogen werden kann. Es ist nach His und Paul (l. c.) löslich:

in 1 l reinsten Wassers	0,028 g Harnsäure
„ 1 l normaler Salzsäure	0,024 „ „
„ 1 l 13,7 % Salzsäure	0,026 „ „

Die Korrektur beträgt somit für 100 ccm saurer Flüssigkeit 2,5 mg.

Für weniger genaue Bestimmungen kann das Einhalten einer völlig konstanten Temperatur entbehr werden, da nach den vorliegenden, wenn auch nicht ganz exakten Angaben von Nicolaier (5) die Löslichkeit bei 37° nur wenig größer ist als bei 18°.

Die Frage, ob unsere Rotationsmethode der Harnsäurebestimmung nach Salkowski-Ludwig vorzuziehen ist, läßt sich nicht so ohne weiteres beantworten. Ungünstig bei dieser Rotationsmethode ist einmal ihre lange Dauer, zweitens die unumgänglich notwendige Anschaffung des eingangs beschriebenen kostspieligen Apparates. Für die allgemeinen quantitativen Bestimmungen wird deshalb die Salkowski-Ludwig'sche Methode nach wie vor den Vorrang verdienen. Der große Vorteil der Methode liegt auf anderem Gebiete. Dadurch, daß die Rotationsmethode nur die als solche in Lösung befindliche Harnsäure zum Ausfallen bringt, alle anderen ev. vorhandenen komplexen Harnsäureverbindungen nicht zur Fällung bringt, während sie durch die Silber-Magnesia-Bestimmung zur Ausfällung gebracht werden, eröffnet sie uns die Möglichkeit, zu prüfen, ob gewisse Arzneimittel imstande sind, die Harnsäure in komplexe Verbindungen überzuführen und somit

andere, vielleicht für die Therapie brauchbare Lösungsbedingungen herbeizuführen.

Von diesem Gesichtspunkte ausgehend untersuchte ich eine Reihe von Arzneimitteln auf ihre Fähigkeit, Harnsäure zu binden, d. h. sie der Fällbarkeit durch HCl zu entziehen. Da bei diesen vorläufigen orientierenden Versuchen die Gesamtausscheidung von Harnsäure belanglos war und es nur darauf ankam, die ev. Bindung von Harnsäure durch das gereichte Medikament zu ermitteln, wurde der Harn von beliebigen Kranken ohne Rücksicht auf Ernährung und Diagnose genommen. Nach Einnahme des betreffenden Medikamentes wurde der Urin 24 Stunden gesammelt und der Versuch an einer Probe des Mischharns angestellt. Tabelle VII gibt über das Resultat dieser Versuche Auskunft.

Tabelle VII.

Medikamente	Bestimmung durch Rotation	Nach Salzkowski-Ludwig	Medikamente	Bestimmung durch Rotation	Nach Salzkowski-Ludwig
4 g Natr. salicyl.	0,1598 0,1595	0,1158	3 g Diuretin	0,0561 0,0605	0,0913
do.	0,0894 0,0910	0,0937	0,6 Koffein (in Mixtur)	0,0960	0,1120
do.	0,0782 0,0784	0,0300	2,0 Koffein (in Pulvern)	0,0170 0,0176	0,0307
3 × 10 Tr. Tinct. Colchici	0,0373 0,0397	0,0325	300 g Thymusdrüse	0,1246 0,1294	0,1115
do.	0,0404 0,0386	0,0470	do.	0,0896	0,0760
3 g Diuretin	0,0840 0,0906	0,1131	5,0 g Nucleinsäure (aus Hefe)	0,0742 0,0749	0,0792
			10,0 g do.	0,0737 0,0755	0,0600

Diese Versuche ergeben das auffallende Resultat, daß Thymusdrüse und Nucleinsäure, von denen man am ehesten eine komplexe Bindung der Harnsäure erwarten konnte, die Menge der durch Salzsäure fällbaren Harnsäure nicht verminderten, während die Versuche mit den Methylester-Xanthinen Koffein und Diuretin durchweg ein Minus an fällbarer Harnsäure aufweisen. Das Koffein bindet bei einer Zufuhr von 0,6 g $\frac{1}{7}$, bei Zufuhr von 2 g beinahe die Hälfte der ausgeschiedenen Harnsäure.

Ein diesbezüglich unternommener Reagensglasversuch führte zu folgendem Resultat:

0,1530 g Harnsäure wurde in möglichst wenig NaOH klar

gelöst, dann ungefähr die gleiche Menge Koffein 0,1330 als salzsaures Salz zugesetzt, das Ganze mit HCl übersättigt und 48 Stunden rotiert, nach 48 Stunden waren ausgefallen 0,1414 Harnsäure, also 0,0126 oder ca. 9% unausfällbar geworden.

Dasselbe Resultat ergab ein zweiter Versuch mit Coffeinum purum:

0,1556 U gelöst wie oben + 0,1346 Coffeinum purum
+ HCl 48 Stunden rotiert ergab 0,1431 Harnsäure, mit-
hin betrug das Defizit wiederum fast 9%.

Für die Nucleinsäure wissen wir aber bereits durch die Versuche von Kossel (6), Goto (7) und Minkowski (8), daß sie eine Verbindung mit der Harnsäure eingeht, die nach Minkowski allerdings auch mit der Silbermagnesia-Fällungsmethode nicht mehr völlig nachweisbar ist. Bloch (9) konnte in seinen neuen Versuchen wohl eine Verminderung der mit HCl fällbaren Harnsäure nach Nucleineinnahme im Blute und im Reagensglasversuch, aber ebenfalls nicht im Urin nachweisen. Dieses Verhalten bedarf weiterer Untersuchungen.

Von besonderem Interesse war es, den Harn nach Einnahme von Urotropin, als einem im Blut und Harn Formaldehyd abspaltenden Körper, auf das Vorhandensein freier und gebundener Harnsäure zu untersuchen. Daß hierbei eine Bindung zustande kommt, die die Harnsäure durch Salzsäure unfällbar macht, wiesen Nicolaier (l. c. 5) und His (l. c. 1) bereits nach.

Die gesunde Versuchsperson M. nahm am 10. August 1901 zwischen 5 Uhr nachmittags bis Mitternacht 4,0 g, am 11. August bis 11 Uhr vormittags 2,0 g Urotropin, der vom 10.—11. 7 Uhr nachmittags gesammelte Harn maß 1900 ccm, war sauer und klar.

200 ccm enthalten nach Salk.-Ludw.	0,1059 g Harnsäure
mit HCl und freier U rotiert	0,0795 „ „
	Differenz 0,0264 g Harnsäure

In 200 ccm angesäuertem Harn konnten	
gelöst sein	0,0050 „ „
Somit mußten in gebundener, nicht	
durch HCl fällbarer Form vor-	
handen sein	0,0214 „ „

Auf die für den 24stündigen Urin berechnete Harnsäuremenge von 1,006 g entfielen somit 0,2033 g gebundene Harnsäure, also über 20%. Dagegen ergab ein zweiter Versuch, bei dem an 2 Tagen neben gemischter Kost je 3 g Urotropin genommen wurde, kein

deutliches Resultat. In den 2 Tagen wurde im ganzen 1,213 g Harnsäure ausgeschieden; 200 ccm des gemischten Urins ergaben

nach Salkowski-Ludwig	0,1270 g Harnsäure
mit HCl und \bar{U} rotiert	0,1173 „ „
	also 0,0097 „ „

weniger, eine Zahl, die noch in die Grenzen der zwischen beiden Methoden ohne Urotropindarreicherung beobachteten Differenzen fällt.

Die Versuche sind noch zu wenig umfangreich und z. T. auch noch zu widersprechend, um schon weitere Schlüsse auf ihre Bedeutung für die Beurteilung unserer therapeutischen Erfolge zu gestatten. Sie scheinen mir aber der systematischen Fortsetzung wert.¹⁾

Nicht nur nach der Darreichung von Medikamenten, sondern auch bei Anwendung rein physikalischer Methoden in der Gichtbehandlung könnte uns die Rotationsmethode möglicherweise über Änderungen der chemischen Bindung der Harnsäure Aufschluß geben. Auch die von Freudweiler (10) schon ausgesprochene Vermutung, daß der Anteil der Phagocyten bei der Resorption der Tophi möglicherweise auf einer chemischen Bindung des Nucleins der Leukocyten mit der Harnsäure beruht, kann durch die Rotationsmethode am ehesten zur Entscheidung geführt werden.

Literatur.

1. Therapie der Gegenwart, Oktober 1901.
2. Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 31 1900.
3. Müller's Archiv 1846 p. 383 und Liebig's Annalen Bd. 130 p. 179.
4. Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 14 p. 31.
5. Zeitschrift für klinische Medizin 1899 Bd. 38 p. 366.
6. E. du Bois-Reymond's Archiv für Physiologie 1893 p. 157. Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 22 p. 74.
7. Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 30 1900 p. 473.
8. Deutsche medizinische Wochenschrift 1902 Nr. 28.
9. Deutsches Archiv für klinische Medizin Bd. 83 1905.
10. Deutsches Archiv für klinische Medizin Bd. 63 p. 266.

1) Anm. während der Korrektur: Ich habe die Versuche inzwischen wieder aufgenommen und werde demnächst über die weiteren Ergebnisse berichten.

XXVI.

Aus der Königl. medizinischen Universitätsklinik zu Königsberg Pr.
(Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Lichtheim).

Über Mastzellenleukämien.

Von

Privatdozent **Dr. G. Joachim,**

I. Assistenten der Klinik.

(Mit Tafel II.)

Bei der Mehrzahl der bisher publizierten „atypischen Leukämien“ handelt es sich entweder um Kombinationen von Leukämie und Anämie oder um Erkrankungen mit gleichzeitiger myelämischer und lymphämischer Blutbeschaffenheit. In folgendem sollen 2 Fälle von Leukämie mitgeteilt werden, die ebenfalls als „atypisch“ zu bezeichnen sind, jedoch in ganz anderem Sinne. Das Atypische in diesen beiden Fällen liegt in der ganz exzessiven Vermehrung der Mastzellen im Blut; ihre Mitteilung dürfte um so eher gerechtfertigt erscheinen, als bei dem zweiten von ihnen die anatomische Untersuchung möglich war, die eine Reihe interessanter Tatsachen zutage förderte.

Ich lasse zunächst einen Auszug aus den Krankengeschichten folgen:

Fall I. L. T., 52 jähr. Zimmermann. Familienanamnese ohne Belang. Keine ernstere Krankheiten in der Vorgeschichte. Seit 10 Monaten Schmerzen im Abdomen, Entstehung einer Verhärtung in der linken Bauchseite, Abmagerung, Appetitlosigkeit, allgemeines Schwächegefühl. Seit 5 Monaten war Pat. bettlägerig. Vor 3 Monaten begannen die Beine anzuschwellen, die Auftreibung des Leibes nahm zu. Keine Fiebererscheinungen.

Bei der Aufnahme (2. Jan. 1902): Stark reduzierter Ernährungszustand, blasse Hautfarbe. Kein Fieber. Puls 84. Geringe Ödeme an beiden Unterschenkeln. Kyphoskoliose der Brustwirbelsäule. Atmung leicht beschleunigt (28 pro Min.). Diffuser feuchter Katarrh beider Lungen. Normaler Herzbefund. Leber glatt, etwas vergrößert (unterer Rand überragt den Rippenbogen in der rechten Mamillarlinie um 2 Quer-

finger). Milz enorm vergrößert, reicht nach unten bis zum Lig. Poupartii, nach rechts bis zur linken Parasternallinie, nach oben bis zur 9. Rippe. Glatte Oberfläche, mäßige Druckempfindlichkeit. — Im Abdomen ganz geringe Mengen freier Flüssigkeit nachweisbar. — Leichte Schwellung der Axillar-, Inguinal- und Cubitaldrüsen.

Mehrere Hämorrhagien in der Retina des rechten Auges; beiderseits eine Anzahl kleiner grauer Herde.

Normaler Urinbefund.

Blutbefund:

Hb = 32 %.

R = 1 436 000, W = 189 400. $\frac{W}{R} = \frac{1}{7,6}$.

P = 9,8 % = 18561, große Ly = 3,8 % = 7197,
kleine Ly = 13,4 % = 25380, Mo = 0,7 % = 1326,

Ma = 53,6 % = 101518, Eos = 0,4 % = 758,

My = 18,3 % = 31915.

Sehr viele Normoblasten, wenig Megaloblasten. Ziemlich starke Aniso- und Poikilocytose sowie Polychromatophilie. Sämtliche Leukozytenformen zeigten das gewöhnliche Aussehen und tinktorielle Verhalten. Beim Faulenlassen schossen aus dem Blute massenhaft Charcot-Neumann'sche Kristalle auf.

Während seines Aufenthaltes in der Klinik zeigte Pat. fast an jedem Abend leichte Temperatursteigerungen, die aber über 38,3 nie hinausgingen. Vorübergehend traten stärkere katarrhalische Erscheinungen über dem rechten Oberlappen auf. In dem dabei expektorierten schleimig-eitrigen Sputum fanden sich vorzugsweise polynucleäre, neutrophile Zellen, nur ganz vereinzelte Mastzellen.

In dem Inhalt einer beim Pat. erzeugten Kantharidenblase wurden ebenfalls fast ausschließlich polynucleäre neutrophile Zellen gefunden, in einem Gesichtsfeld höchstens 1—2 Mastzellen, ganz spärliche neutrophile Myelocyten, vereinzelte kleine Lymphocyten.

Die Therapie bestand aus Einspritzungen von Natr. arsenicosum. Die Größe der Milz und der Leber blieb dabei etwa die gleiche, das Allgemeinbefinden wurde eher schlechter als besser; die Ödeme der Beine nahmen zu. — Auch die Änderung des Blutbefundes war eine unbedeutende, wie aus folgender Tabelle ersichtlich:

Datum	Hb	R	W	$\frac{W}{R}$	P	gr. Ly	kl. Ly	Mo	Ma	Eos	My
2. I.	32 %	1 436 000	189 000	$\frac{1}{7,6}$	9,8	3,8	13,4	0,7	53,6	0,4	18,3
4. "		1 414 000	199 600	$\frac{1}{7,08}$							
6. "			174 000								
7. "			168 000								
8. "			185 000		11,8	11,6	17,9	0,5	36,3	0,8	21,0
10. "			174 000		10,6	13,7	13,4	0,8	38,9	0,3	23,0
11. "			168 000								
14. "	32 %	1 644 000	172 800	$\frac{1}{9,5}$							

Datum	Hb	R	W	$\frac{W}{R}$	P	gr. Ly	kl. Ly	Mo	Ma	Eos	My
16. I.			181 600								
19. "			174 000								
28. "	30%	1 680 000	168 800	$\frac{1}{9,9}$	27,7	10,1	8,0	0,8	34,9	0,4	18,1
5. II.	34%	1 632 000	156 000	$\frac{1}{10,4}$							

Nach ca. 5 wöchigem Aufenthalt in der Klinik wurde Patient entlassen. Über sein weiteres Schicksal ist uns nichts bekannt.

Fall II. E. P., 33 jähriger Schutzmann. In der Kindheit Masern. Vor 5 Jahren luetische Infektion; einmalige Schmierkur. 7 Monate vor der Aufnahme in die Klinik gesellten sich bei dem Patienten, der sich vorher völlig gesund gefühlt hatte, die ersten Erscheinungen seines Leidens ein; er mußte häufig, namentlich morgens, schleimige Massen erbrechen, abends fieberte er, nachts schwitzte er sehr stark. Pat. wurde zunächst wegen Magenleidens behandelt, jedoch ohne Erfolg; er verlor den Appetit und kam immer mehr herunter. Vor ca. 4 Monaten bemerkte er ein Spannungsgefühl in der Oberbauchgegend, das von da an beständig zunahm. Er konsultierte schließlich einen hiesigen Magenspezialisten (Herrn Dr. Hensel). Derselbe stellte eine Vergrößerung der Milz und eine enorme Vermehrung der Leukocyten fest und stellte daraufhin die Diagnose: Leukämie. Wie mir Herr Dr. Hensel freundlichst mitgeteilt hat, betrug die Zahl der Leukocyten damals ca. 500 000 in 1 cmm. Die Therapie bestand einstweilen in innerlicher Arsendarreichung; vom 20. Oktober v. J. ab wurden dann Röntgenbestrahlungen der Milz vorgenommen; es fanden vor der Aufnahme in die Klinik im ganzen 22 Bestrahlungen von 10—20 Minuten Dauer statt. Unter dieser Behandlung soll die Milz etwas kleiner geworden sein, auch die Zahl der Leukocyten sank auf die Hälfte ihres ursprünglichen Wertes; das Allgemeinbefinden des Kranken besserte sich jedoch keineswegs; Pat. wurde im Gegenteil immer schwächer und fieberte nach wie vor recht hoch. Bis zu seiner Aufnahme in die Klinik will Pat. seit dem Beginn der Krankheit 60 Pfund abgenommen haben. — Seit 4 Wochen bildeten sich Anschwellungen der Leistendrüsen, später auch der Hals- und Achseldrüsen.

Bei der Aufnahme in die hiesige Klinik (18. November 1905) machte Pat. einen recht schwerkranken Eindruck. Der Ernährungszustand war dürftig, die Hautfarbe blaß. Temperatur 38,1°; Puls 100. An der den Röntgenstrahlen ausgesetzten Partie des Abdomens bestand eine ganz leichte Dermatitis.

Beiderseits in der Fossa supraclavicularis und am hinteren Rande des M. sternocleidomastoideus befanden sich sehr zahlreiche, bohnen- bis haselnußgroße, ziemlich derbe Drüsen; in der rechten Achselhöhle einige walnußgroße Drüsen, in der linken Achselhöhle zahlreichere, ca. bohnen große Drüsen. Auch in beiden Leistenbeugen waren ziemlich

zahlreiche, z. T. über walnußgroße Drüsen zu konstatieren; eine noch größere Drüse lag oberhalb des linken Lig. Poupartii, intraabdominal. Die Tonsillen sowie die Zungenbalgdrüsen erschienen nur wenig vergrößert.

Der Augenhintergrund wies außer einer beträchtlichen Erweiterung und Schlingelung der Blutgefäße eine Anzahl flacher Hämorrhagien in der Retina auf.

Mäßiger Klopfeschmerz des Sternums, der Rippen und der Tibien.

Der Lungenbefund war normal. An allen Ostien des Herzens bestand ein weiches, systolisches Geräusch.

Aurikulärer Venenpuls. Nonnensausen. Blutdruck 126 (nach Riva-Rocci).

Das Abdomen war leicht meteoristisch aufgetrieben, freier Flüssigkeitserguß war nicht nachweisbar.

Die Milz zeigte eine sehr beträchtliche Vergrößerung. Sie reichte nach oben bis zur 8. Rippe, nach unten überragte sie den Rippenbogen um 15 cm. Ihre Oberfläche war glatt. Druckempfindlichkeit bestand nicht.

Auch die Leber war vergrößert. Ihr unterer Rand stand 5 cm unterhalb des rechten Rippenbogens (in der r. Mammillarlinie).

Der Urin war stark sauer und durch Urate intensiv getrübt; er enthielt eine Spur Albumen, keine Zylinder, keine spektroskopisch nachweisbare Mengen von Urobilin. Die im Laufe von 24 Stunden ausgeschiedene Harnsäuremenge betrug 3,0 g, während die Phosphorsäurebestimmung nur 1,35 g P_2O_5 ergab.

Die Untersuchung des Blutes ergab folgendes Resultat:

Spezifisches Gewicht 1042.

Hb = 66 %.

$R = 2330000, W = 237000. \quad \frac{W}{R} = \frac{1}{9,8}$

Im frischen Blutpräparat sieht man außer den gewöhnlichen Elementen des leukämischen Blutes sehr zahlreiche große, runde Zellen, welche spärlichere oder zahlreichere, glänzende Granula von verschiedener Größe aufweisen. Auf dem geheizten Objektisch sind an diesen Zellen keine Bewegungen wahrnehmbar, während die polynucleären, neutrophilen Leukocyten sich lebhaft bewegen.

In einem nach Jenner gefärbten Präparat (Abbildung 1) erscheint die Mehrzahl dieser Granula blau, ohne den violetten Farbenton der gewöhnlichen Mastzellengranula. Ihre Größe ist eine sehr verschiedene; zum Teil sind sie erheblich größer als alle bekannten Granula, zum Teil sind sie kaum so groß wie neutrophile Granulationen. An einzelnen Zellen sieht man an Stelle der Granula große Lücken im blaugefärbten Protoplasma.

In anderen Zellen wiederum sind Lücken und Granula nebeneinander vorhanden. Durch längeres Auswaschen eines nach Jenner gefärbten Präparates wird ein großer Teil der Granula zum Verschwinden gebracht; am besten gelingt ihre Darstellung, wenn man das gefärbte Präparat nur wenige Sekunden in destilliertem Wasser abspült.

Der Kern dieser Zellen ist groß, rund oder leicht gelappt; einige Zellen haben knopfförmige Protoplasmafortsätze, in denen sich ebenfalls die genannten Granula befinden.

Neben diesen eben beschriebenen Zellen findet man auch typische Mastzellen, sowie die verschiedensten Übergangsformen zwischen beiden Zellarten.

Derartige basophile Granulationen sind auch in einer Reihe kleiner und kleinster Elemente, sog. Zwergkörperchen anzutreffen, die den oben erwähnten knopfartigen Zellauswüchsen sehr ähnlich sehen.

Um der Natur der beschriebenen Granula nachzuforschen, wurden noch mehrere andere Färbungsmethoden versucht.

Nach Giemsa (Azur-Eosinmischung) färbten sie sich zwar auch, aber lange nicht so intensiv und vor allem viel ungleichmäßiger als nach Jenner.

Mit wässriger Borax-Methylenblaulösung färbten sich nur sehr wenige, während die meisten als helle Lücken im Protoplasma erschienen. Auch in einem Triacidpräparat sah man an Stelle der Granula nur Lücken. Ein mit Hämalaun-Eosin gefärbter Blutaussstrich zeigte keine Abweichung von dem gewöhnlichen leukämischen Blutbild.

Mit Lugol'scher Lösung war, nach vorheriger Fixierung in Methylalkohol, keine Färbung der fraglichen Granula zu erzielen. — In einem zuerst mit Äther behandelten und dann nach Jenner gefärbten Präparat färbten sie sich ebenfalls gar nicht.

Sehr intensiv und distinkt färbten sie sich hingegen mit alkoholischer Methylenblaulösung (Abbildung 2), allerdings erst nach mehrstündiger Einwirkung. In einem solchen Präparat war eine sichere Unterscheidung der fraglichen Zellen von Mastzellen nicht möglich.

Fast ebensogut gelang die Färbung mit konzentrierter Lösung von Thionin in 50% Alkohol. Die Granula färbten sich damit zwar etwas weniger distinkt als mit alkoholischer Methylenblaulösung, dafür nahmen sie aber einen rotvioletten Farbenton an, zeigten also ausgesprochene Metachromasie.

Erheblich schwächer färbten sie sich mit polychromem Methylenblau und mit alkoholischer Bismarckbraunlösung.

Bemerkenswert war ferner, daß das Protoplasma der besprochenen Zellen im Verhältnis zum Kern an Masse sehr zurücktrat; an der Mehrzahl der Zellen bildete es nur einen schmalen Saum um den Kern; letzterer färbte sich an allen diesen Zellen nach Jenner auffallend intensiv, jedesfalls intensiver, als es sonst bei Mastzellenkernen zu geschehen pflegt. Außerdem färbte er sich an einzelnen Exemplaren nicht rein blau, sondern etwas violett.

Während wir anfänglich über die Natur dieser Zellen im Zweifel waren, da uns derartige Elemente im Blut noch nie begegnet waren, kamen wir schließlich doch zu der Ansicht, daß es sich um Mastzellen handele, trotz der vielfachen Abweichungen von dem gewöhnlichen Aussehen letzterer. Zu dieser Ansicht bestimmte uns vor allem das Aussehen der Zellen nach Färbung mit alkoholischer Methylenblau- und Thioninlösung, insbesondere die bei der Thioninfärbung recht deutlich hervortretende Metachromasie. Demgemäß bezeichneten wir bei den Tarierungen des Blutes die betreffenden Zellen als **Ma**.

Das Resultat der Bluttarierung am Tage der Aufnahme war folgendes:

$P = 26,4\%$, große $Ly = 3,0\%$, kleine $Ly = 1,3\%$, $Mo = 0,1\%$, $\ddot{U} = 0,7\%$, **Ma** = $56,4\%$, $Eos = 0,5\%$, eos. $My = 0,1\%$, n. $My = 11,5\%$. Auf 1000 weiße Zellen kamen 2 Normoblasten. Die roten Blutkörperchen zeigten unbedeutende Polychromatophilie, Aniso- und Poikilocytose.

Die Untersuchung des Blutes wurde schließlich noch dadurch vervollständigt, daß ein frisches Präparat in der feuchten Kammer zum Faulen aufgestellt wurde. In diesem Präparat schossen innerhalb 48 Stunden massenhaft Charcot-Neumann'sche Kristalle auf; dieselben lagen größtenteils frei; ein kleinerer Teil von ihnen schien jedoch innerhalb von grobgranulierten Zellen zu liegen, bzw. mit einem Ende in diesen Zellen zu stecken.

Was nun die Wahl der Behandlungsmethode betraf, so mußten wir zwar von vornherein die Befürchtung hegen, daß die Röntgentherapie in diesem Falle die an zahlreichen anderen Leukämien erprobte glänzende Wirkung nicht haben würde, weil die 22 außerhalb der Klinik vorgenommenen Bestrahlungen zwar von einem Rückgang der Leukocytenzahl, gleichzeitig aber auch von einer erheblichen Verschlechterung des Allgemeinbefindens begleitet

gewesen waren; andererseits aber wußten wir aus der Beobachtung anderer Leukämiefälle, daß die bei der Bestrahlung bisweilen auftretende Verschlechterung des Allgemeinbefindens unter Umständen eine vorübergehende ist, die bei Fortsetzung der Behandlung schließlich einer raschen Besserung Platz macht; und schließlich glaubten wir auch dem Umstande Rechnung tragen zu müssen, daß der Patient, der seine ganze Hoffnung auf die Röntgentherapie setzte, sicher die Klinik verlassen haben würde, wenn er nicht bestrahlt worden wäre.

Es wurde daher vom 5. Tage seines Aufenthaltes in der Klinik an die Röntgenbehandlung eingeleitet; und zwar wurden zunächst, mit Rücksicht auf die an der Abdominalhaut schon bestehende leichte Dermatitis, die Inguinal- und Achseldrüsen im ganzen täglich 20 Minuten, später, nachdem die Dermatitis fast verschwunden war, die Milzgegend täglich 15 Minuten bestrahlt. Der übrige Körper wurde sorgfältig mit Blei abgedeckt.

Das Befinden des Patienten besserte sich bei dieser Behandlung nicht, sondern wurde im Gegenteil immer schlechter. Der Appetit war gering, das Körpergewicht nahm ab. Fast allnächtlich stellte sich mehr oder weniger reichliches Nasenbluten ein.

Etwa eine Woche nach der Aufnahme bildeten sich über den Lungen beiderseits hinten unten intensive Dämpfungen heraus, welche durch Pleuraergüsse bedingt zu sein schienen, was die Autopsie später auch bestätigte. Die Probepunktion ergab jedoch auf beiden Seiten ohne erkennbare Ursache ein negatives Resultat.

Ab und zu hatte Patient etwas eitrigen Auswurf, der ausschließlich neutrophil gekörnte Zellen, keine Mastzellen enthielt. Die Harnsäureausscheidung hielt sich auf hohen Werten (1,8 g); die Phosphorsäureausscheidung stieg sogar bis 7,85 g P_2O_5 an.

Die Ergüsse in den Pleuren nahmen an Größe noch etwas zu. Patient wurde sichtlich schwächer und fieberte andauernd; bisweilen stieg die Temperatur über 40°. 17 Tage nach der Aufnahme trat nach kurzer Agone der Exitus ein.

Während dieser ganzen Zeit wurde das Blut des Kranken täglich, und zwar morgens vor der ersten Nahrungsaufnahme, untersucht.

Die Untersuchungsergebnisse, die in Form einer Tabelle zusammengestellt sind, zeigen erstens, daß die Gesamtzahl der Leukozyten schon eine Woche nach der Aufnahme rasch abzunehmen begann und schließlich unter die Hälfte der bei der Aufnahme ge-

fundenen Zahl sank. Diese Abnahme geschah aber vorwiegend auf Kosten der neutrophilen polynukleären Zellen und der Myelocyten, während die Mastzellen erheblich weniger abnahmen, so daß ihr procentuales Verhältnis sogar anstieg von 56,4 bis auf über 80%. Die Prozentzahlen der übrigen Leukocytenarten blieb annähernd die gleiche.

Die Zahl der roten Blutkörperchen sowie der Hämoglobingehalt zeigten nur eine unbedeutende Abnahme; dagegen nahm die Zahl der Normoblasten in den letzten 8 Tagen etwas zu; am Todestage wurden auch einzelne Megaloblasten gefunden.

Die Sektion (Prof. Beneke) konnte aus äußeren Gründen leider erst 17 Stunden nach dem Tode ausgeführt werden.

In folgendem ein Auszug des Sektionsprotokolls:

Blasse Hautfarbe, Lippen leicht cyanotisch. Am Zahnfleisch ausgedehnte eiternde Gingivitis, namentlich am Rande umgeben von dunkelroten, stärker geschwollenen Partien. Fettgewebe stark abgemagert, dunkelgelb. Muskulatur schinkenrot, trocken. Meteorismus.

Herz sehr atrophisch. Im Lig. gastrocolicum eine Anzahl verdickter Lymphdrüsen, weich, stark hämorrhagisch infiltriert. Die Milz ragt 10 cm unter dem Rippenbogen hervor, die Leber 3 Querfinger breit. In der Bauchhöhle 300 ccm rötlichgelbe, trübe Flüssigkeit. Die Lymphdrüsen der Inguinalgegend wölben sich als große Knollen subserös hervor. Auf Magenlymphdrüsen hochgradig vergrößert.

In der linken Pleura 2 Liter stark blutige Flüssigkeit mit vielen fetzigen Fibrinteilchen. Linke Lunge hochgradig komprimiert. In der rechten Pleura 500 ccm einer weniger blutigen, stark trüben Flüssigkeit. Im Herzbeutel etwa 50 ccm einer hellen, leicht getrüben Flüssigkeit.

Im rechten Vorhof einige weiche, brüchige Speckgerinnsel, wenig flüssiges Blut. Die übrigen Herzabschnitte fast leer. Herzmuskulatur frei von Fettzeichnung; Klappen normal, bis auf einige kleine gallertige Exkreszenzen an der Mitralis. Linke Lunge hinten total atelektatisch, vorne lufthaltig. Lungengewebe überall leicht ödematös, ziemlich hell. Einige, etwas festere Partien auffällig hell. Rechte Lunge lufthaltiger als die linke.

Lymphdrüsen im oberen Abschnitte des Mediastinums stark vergrößert, erreichen aber keineswegs die Dimensionen der Inguinaldrüsen. Am Halse, längs der Trachea aufwärts, ziehen ebenfalls vergrößerte Lymphdrüsen, die ein weißgraues, nur leicht gerötetes, sehr weiches, markiges Gewebe zeigen. Tonsillen stark vergrößert. Follikel des Zungengrundes gleichfalls mäßig vergrößert.

Milz in den hinteren Abschnitten leicht verwachsen durch diffus infiltriertes, am Hilus gelegenes, hartes, graugelbliches Gewebe. Ihre Größe beträgt $29 \times 16 \times 13$ cm. Unter der Kapsel zahlreiche größere und kleinere gelbrötliche Flecke, welche zahlreichen weißgrauen Nekroseherden mit intensiv hämorrhagisch infiltriertem Rande entsprechen. Die

größten und zahlreichsten Nekroseherde in der Nähe des oberen Poles der Milz. Pulpa fast leberähnlich gezeichnet durch sehr breite, grauweiße Stränge, zwischen denen rotes Pulpagewebe nur ganz beschränkt hervortritt. Gewicht der Milz 2100 g.

Leber erheblich vergrößert, 5400 g, prall, hell. Auf der Schnittfläche Acini groß, mit hellrötlichem, breitem Zentrum und schmaler grauweißer Peripherie. Zeichnung etwas verwaschen.

Nieren ziemlich groß; Kapsel adhärent; Rinde breit, Zeichnung verwaschen. Subkapsuläre, auf der Schnittfläche sehr verwaschene, hellgraue, kleine Herdchen.

Retroperitoneale Lymphdrüsen längs der Aorta hochgradig verdickt, auffällig fest mit der Wirbelsäule verbunden. Ihre Kette setzt sich unmittelbar in die Reihe der Lymphdrüsen des hinteren Mediastinums fort. Die Drüsen sind sehr weich und brüchig. Die großen Inguinaldrüsen sind ganz besonders weich und von zahlreichen frischen Blutungen durchsetzt.

Das Mark des Femur erweist sich bis zu den Knien herunter tiefrot; Fettgewebmassen sind jedoch überall noch nachweisbar, namentlich in den mittleren Abschnitten des Femur. Der Blutgehalt des Markes ist am stärksten im unteren Drittel; in den oberen Dritteln ist das Mark mehr hellgraurot, zerfließend weich.

Magenschleimhaut zeigt im Fundus leichte lymphomatöse Verdickung. Magenlymphdrüsen vergrößert, Mesenterialdrüsen normal. Lymphatischer Apparat des Darmes normal. —

Die Autopsie ergänzte den schon in vivo erhobenen Befund insofern, als sie zeigte, daß die Schwellung der inneren Lymphdrüsen der äußeren gleichkam, daß ferner die Vergrößerung von Leber und Milz zum Teil auf der Einlagerung eines grauweißen Gewebes beruhte, über dessen Natur natürlich erst die mikroskopische Untersuchung Aufschluß geben konnte. Sie zeigte ferner, daß das Knochenmark weder die für Myelämien noch die für Lymphämien typische Beschaffenheit hatte, sondern gewissermaßen eine Übergangsstufe, eine Kombination beider Veränderungen darbot. — Außerdem wurde unsere Annahme doppelseitiger Pleuraexsudate bestätigt. Der bei der Autopsie gefundene kleine Erguß im Herzbeutel war klinisch nicht nachweisbar gewesen.

Zur Vervollständigung des anatomischen Befundes war selbstverständlich die mikroskopische Untersuchung erforderlich. Es wurden daher in erster Linie Ausstriche von Milz und Lymphdrüsen sowie vom Rippen- und Femurmark gemacht und nach dem beim Blute angewandten Methoden gefärbt. Von den in den serösen Häuten gefundenen Flüssigkeitsansammlungen wurde zur cytologischen Untersuchung der perikardiale Erguß gewählt, weil er der einzige nicht hämorrhagische war. In Ausstrichen von dem Sedimente dieser Flüssigkeit wurden außer massenhaften Endothelien, spärlichen neutrophilen polynukleären Zellen und Lymphocyten auch einige neutrophile Myelocyten und vor allem Mastzellen gefunden. Die Zahl der Mastzellen war entschieden größer, als man sie sonst in serösen Ergüssen zu finden pflegt. In jedem Gesichtsfeld eines nicht zu dicken Ausstriches waren (bei Ölimmersion) durchschnittlich 2—3 Mastzellen zu finden.

Die Ausstriche des Knochenmarkes, vor allem des Rippenmarkes (Fig. 3) zeigten, daß die Mastzellen in ihnen an Zahl alle anderen Zellen weitaus übertrafen. Das ganze Präparat erschien von basophilen Granulis übersät, die teils in wohl erhaltenen Zellen lagen, in großer Menge aber auch frei zwischen den Zellen zu finden waren. Gegen die Mastzellen treten die übrigen Zellen an Zahl ganz zurück. Nur ab und zu fand man in einem Gesichtsfeld einen neutrophilen oder eosinophilen Myelocyten. Die Zahl der Erythroblasten war eine sehr bescheidene. Mitosen waren nicht so reichlich vorhanden, wie man hätte erwarten sollen. Da ihre Darstellung nur mit Hämalaun gelang, konnten wir uns kein sicheres Urteil darüber verschaffen, wieviel Mitosen sich in Mastzellen, wieviel in anderen Leukocyten befanden.

Auch die Milz- und Lymphdrüsenausstriche ergaben eine ganz erstaunliche Zahl von Mastzellen neben den gewöhnlichen Organelementen.

Bei allen Ausstrichen wurde darauf geachtet, daß das den Organen anhaftende Blut durch Abspülen möglichst entfernt wurde.

Sodann wurden von Leber, Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark eine Reihe von Ausstrichen frisch untersucht, nachdem ebenfalls das Blut möglichst abgespült war. Dabei wurde konstatiert, daß geradezu massenhafte Charcot-Neumann'sche Kristalle aufgeschossen waren, anscheinend in noch größerer Anzahl, als es beim Blute der Fall gewesen war.

Zwecks genauerer histologischer Untersuchung wurden Milz, Leber, Lymphdrüsen, Niere und Lunge sowie ein Stück Bauchhaut von der bestrahlten Partie teils in Alkohol, teils in Formalin fixiert und nach Einbettung in Paraffin bzw. Celloidin geschnitten.

Zur Färbung wurden sowohl gewöhnliche Kernfärbemethoden (Hämalaun-Eosin, van Gieson), insbesondere aber spezifische Mastzellenfärbungen benutzt. Wie ich gleich vorausschicken will, erwies sich die Mastzellenfärbung in diesem Falle als recht schwierig, so daß unter ungezählten Präparaten nur wenige einigermaßen brauchbar waren. Worin diese Schwierigkeit begründet war, vermag ich nicht mit Sicherheit zu entscheiden; vielleicht war die Leiche bei der Entnahme der Organe schon etwas zu alt, vielleicht machte sich auch hier wieder der schon bei der Blutfärbung gefundene Umstand geltend, daß die Mastzellengranula sich außerordentlich leicht entfärbten, namentlich gegen Wasser sehr empfindlich waren.

Die besten Resultate ergab noch die Färbung mit Unna's polychromem Methylenblau, wengleich auch hiermit die Färbung der Granula oft wenig distinkt und vor allem an ein und demselben Präparat oft recht ungleich wurde. Insbesondere war der Grad der Metachromasie ein sehr verschiedener; es gab Übergänge von blauvioletten bis zu hellroten Granulafärbungen. Störend wirkte ferner, daß der Kern der Mastzellen in den Schnitten sich immer ziemlich intensiv färbte und zwar zum Teil etwas metachromatisch, so daß auch dadurch die Erkennung der Granula erschwert wurde.

Was nun die einzelnen Organe betrifft, so war der Befund in gewisser Hinsicht ein gleichförmiger. Die schon makroskopisch in Milz, Leber und Niere erkennbaren grauweißen Massen erwiesen sich als An-

häufungen von Zellen, deren Gros ganz sichere Mastzellen waren, während die Zahl der neutrophilen und eosinophilen Zellen, soweit man es an Triacidpräparaten beurteilen konnte, sowie der Lymphocyten eine viel geringere war. An den Mastzellen war außer ihrem schon erwähnten tinktoriellen Verhalten ihre sehr verschiedene Größe auffallend; es gab Zellen, die nur einen ganz schmalen Protoplasmasaum zeigten, in welchem die Granula nur schwer zu sehen waren, und wieder andere, deren Protoplasma den Kern an Masse um ein Vielfaches übertraf und deren Granula dann meistens besser sichtbar waren.

Ferner bildeten einen auffallend häufigen Befund Mitosen in Mastzellen, bisweilen 2—3 in einem Gesichtsfeld. Die in den Gefäßen liegenden Mastzellen unterschieden sich von den Mastzellen des Gewebes dadurch, daß sich ihre Granula im allgemeinen noch schlechter färbten und daß ihr Protoplasma immer auf einen schmalen Saum beschränkt war, während solche große Zellen, wie sie im Gewebe vorkommen, in den Gefäßen gar nicht gefunden wurden.

Einen in anderer Hinsicht bemerkenswerten Befund bot die Leber (Fig. 4). Abgesehen von den Zellinfiltraten, welche ausschließlich um die Verzweigungen der Pfortader und der Gallengänge herum, also periacinös lagen, waren das Auffallendste an ihr außerordentlich große Zwischenräume zwischen den Leberzellbalken; die Breite dieser Zwischenräume betrug an manchen Stellen fast das Dreifache von der Breite der Leberzellbalken. Diese Räume kennzeichneten sich durch einen hier und da noch nachweisbaren Endothelbelag als die stark erweiterten Blutkapillaren. In den Kapillaren sah man neben roten und weißen Blutkörperchen eine große Anzahl großer, scharf begrenzter, heller Gebilde von wabenartiger Struktur, die größtenteils rund oder oval waren, hier und da aber auch eine leicht ausgebogene Form zeigten. In dem Innern dieser Gebilde war stets nur ein Kern zu sehen, der etwa so groß war wie ein Leberzellkern, aber sich bei weitem nicht so intensiv färbte. Diese Gebilde machten am ehesten noch den Eindruck von gequollenen Zellen. Wie mir Herr Professor Benøke, der den Fall ebenfalls anatomisch untersucht hat, freundlichst mitteilte, fanden sich ganz ähnliche Zellen auch in der Milz, allerdings in nicht so großer Anzahl. Diese in der Milz befindlichen Zellen enthielten zum Teil Charcot-Neumann'sche Kristalle. Uns selbst ist der Nachweis der Kristalle in den Zellen nicht gelungen, vielleicht infolge von Abweichungen im Härungsverfahren.

Unter den in den Blutkapillaren gelegenen Leukocyten war ein großer Teil, wie ja zu erwarten war, Mastzellen; hier und da sah man auch Mastzellen in kleinen Ausbuchtungen der Leberzellbalken liegen, so daß es so aussah, als ob sie etwa analog den Osteoklasten an der Zerstörung des Lebergewebes arbeiteten.

In der Milz war die Zellinfiltration an keine anatomisch präformierte Bahnen gebunden, sondern durchsetzte regellos das Milzgewebe, abwechselnd mit nekrotischen Partien und Blutungen. Innerhalb der Nekroseherde sah man eine Anzahl von kleineren und größeren Körnern, die eine Andeutung von Metachromasie zeigten. Ob es sich um Kern-

reste oder um erhaltene Mastzellengranula handelte, war nicht zu entscheiden.

Die in der Niere zu konstatierenden Infiltrationen hielten sich in relativ bescheidenen Grenzen. Sie fanden sich ausschließlich in der Rinde, stellenweise unmittelbar subkapsulär.

Auch in den Lymphdrüsen waren innerhalb des lymphatischen Drüsengewebes hier und da versprengte Herde des oben beschriebenen Gewebes zu konstatieren.

Eine noch geringere Ausdehnung zeigte die Zellinfiltration in der Lunge. Zwar war das Lungengewebe stellenweise beträchtlich luftarm, jedoch anscheinend mehr infolge von Kompressionsatelektase als infolge von Zellinfiltration. Wo eine solche vorhanden war, beschränkte sie sich auf die Einlagerung einzelner Mastzellen und bewirkte nur eine mäßige Verdickung des interstitiellen Gewebes.

Die Haut zeigte histologisch keine hochgradigen Veränderungen außer einem Schwund des subkutanen Fettes und einer starken Abschilferung der Epidermis. Unmittelbar unter der Epidermis sowie in der Umgebung der Haarbälge und Schweißdrüsen fanden sich einige basophil gekörnte Zellen, deren Granula sich auffallend distinkt und wenig metachromatisch färbten.

Beide hier mitgeteilte Leukämiefälle zeichnen sich durch eine so ungewöhnliche Vermehrung der Mastzellen im Blute aus, daß man sie wohl kurz als „Mastzellenleukämien“ bezeichnen darf. Es fragt sich nun, ob man das Recht hat, diese Art von Leukämien als eine besondere Gruppe den übrigen Leukämieformen gegenüberzustellen. A priori scheint diese Trennung eigentlich nicht ganz gerechtfertigt. Denn in beiden Fällen ähnelt das klinische Bild so sehr dem der gewöhnlichen Myelämie, daß ohne genauere Untersuchung des Blutes eine Unterscheidung unmöglich gewesen wäre. Außerdem ist bekanntlich die Vermehrung der Mastzellen eine regelmäßige Erscheinung bei Leukämie, ja sogar eines der Ehrlich'schen Postulate für die Diagnose dieser Erkrankung, und es ist jedenfalls nicht leicht, eine Grenze für die Zahl bzw. das Prozentverhältnis der Mastzellen festzusetzen, über die hinaus eine Sonderung von der gewöhnlichen Myelämie erforderlich ist.

Trotzdem glaube ich, daß man nicht sowohl aus theoretischen, als aus praktischen Gesichtspunkten den Mastzellenleukämien doch eine gewisse Sonderstellung einräumen muß, und zwar vornehmlich auf Grund ihres Verhaltens gegenüber der Röntgentherapie.

Der erste unserer beiden Fälle kam vor der Einführung der Röntgentherapie zur Beobachtung, kann uns in dieser Hinsicht also nichts sagen. Der zweite Fall jedoch zeigte ein Verhalten,

das mit unseren bisherigen Erfahrungen bei der Röntgenbehandlung Leukämischer nicht in allen Punkten übereinstimmt.

Während bei den zahlreichen, bisher in der hiesigen Klinik mit Röntgenstrahlen behandelten Leukämien neben dem Leukocytenabfall schließlich immer eine Besserung des Allgemeinbefindens eintrat, bisweilen allerdings nach vorübergehenden Verschlechterungen, ging hier zwar auch die Gesamtzahl der Leukocyten zurück, noch rascher aber der Kräftezustand des Patienten. Eine erhebliche Zunahme der Anämie wurde dabei nicht beobachtet, wenigstens keine solche, die den raschen Verfall des Kranken erklären könnte.

Auffallend war es ferner, daß die absolute Zahl der Mastzellen nicht in gleichem Maße zurückging wie die Gesamtzahl der Leukocyten, so daß auf diese Weise eine prozentuale Vermehrung der Mastzellen erfolgte. Die Mastzellen schienen also gegen den Einfluß der Röntgenstrahlen ganz besonders resistent zu sein, oder, wenn man den Röntgenstrahlen lediglich einen Einfluß auf das blutbildende Gewebe zuerkennen will, die Bildung der Mastzellen im Gewebe wurde durch die Bestrahlung weniger beeinträchtigt als die Bildung anderer Zellen. Ähnliche Beobachtungen betreffend die höhere Resistenz der Mastzellen gegen Röntgenstrahlen haben wir zwar auch bei einer Reihe anderer Myelämien gemacht, z. B. in dem ersten von uns mit Röntgenstrahlen behandelten Fall.¹⁾ Doch trat dann dieses Verhalten der Mastzellen wegen ihrer viel geringeren Zahl weniger kraß in die Erscheinung als bei unserem jetzigen Falle und wurde daher nur als interessantes, aber praktisch unwichtiges Detail gewürdigt.

Immerhin ist in unserem Falle die absolute Zahl der Mastzellen trotz ihrer erhöhten Resistenz doch nicht unbeeinflusst geblieben; sie betrug bei der Aufnahme des Kranken in die Klinik 133 668, am Todestage 78 800, hat also um 54 868 abgenommen, was man nicht unbeachtet lassen darf. Denn wenn man bedenkt, daß auch bei gewöhnlichen Myelämien unter der Röntgentherapie in der Periode des stärksten Leukocytenzerfalles mitunter Alterationen des Allgemeinbefindens auftreten und wenn man annimmt, daß diese Alterationen vielleicht mit dem Zerfall der Leukocytensubstanz in ursächlichem Zusammenhang stehen, so könnte man fast auf den Gedanken kommen, ob nicht hier der Zerfall der

1) Joachim u. Kurpjuweit, Über die Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen. Deutsche med. Wochenschr. 1904 49.

Mastzellen eine ganz besonders deletäre Wirkung auf den Organismus ausübte, mit anderen Worten, ob nicht die zerfallenden basophilen Granula eine Toxinwirkung entfalteten, die die der neutrophilen überträte. Doch entbehrt diese Theorie einstweilen so sehr jedes Fundaments, daß ich sie hier nur mit aller Reserve erwähnt haben möchte. Meiner Ansicht nach fehlt sogar ein zwingender Beweis dafür, daß die Röntgenbehandlung in diesem Falle überhaupt schädlich gewirkt hat, da uns keine Erfahrungen darüber zu Gebote stehen, ob Mastzellenleukämien nicht auch ohne Röntgenbehandlung aus anderen, in der Natur der Krankheit liegenden Gründen einen auffallend raschen ungünstigen Verlauf nehmen können. Unser erster Fall ist in dieser Hinsicht nicht gut verwertbar, weil er nur relativ kurze Zeit in unserer Beobachtung war.

Aus dem klinischen Bilde der beiden Mastzellenleukämien möchte ich noch hervorheben das so außerordentlich reichliche Aufschießen von Charcot-Neumann'schen Kristallen aus dem Blut. Die Bildung dieser Kristalle im faulenden myelämischen Blute ist zwar ein nahezu konstanter Befund, jedoch haben wir selbst bei schwersten Myelämien noch nie eine derartig massenhafte Bildung von Charcot-Neumann'schen Kristallen beobachtet. Man nahm bisher an, daß ein gewisser Zusammenhang zwischen den eosinophilen Zellen und den Charcot-Neumann'schen Kristallen bestehe, teils weil man die Kristalle direkt in den eosinophilen Zellen liegen sah, teils wegen des Aufschießens der Kristalle in dem an eosinophilen Zellen reichen Sputum von Asthmatikern. Vereinzelte Beobachtungen zeigten allerdings, daß die Kristalle auch in neutrophil gekörnten Zellen entstehen können.¹⁾ Von einem Zusammenhang zwischen ihnen und den Mastzellen war jedoch meines Wissens bisher noch nichts bekannt. In diesen Fällen läßt sich ein solcher Zusammenhang wohl kaum leugnen. Denn abgesehen davon, daß im Blute beider Kranken die eosinophilen Zellen nur recht spärlich vertreten waren, ist das Zusammentreffen der beiden Phänomene (exzessive Mastzellenvermehrung und abnorm reichliche Kristallbildung) in beiden Fällen doch zu auffallend, als daß es als rein zufällig aufgefaßt werden könnte. Vielleicht wäre diese Beobachtung als ein neuer Beweis für die schon aus anderen Gründen angenommene chemische Verwandtschaft zwischen eosinophilen und basophilen Granulis anzuführen.

Ich möchte an dieser Stelle nochmals auf das abweichende

1) Th. Cohn, Zentralblatt f. allg. Path. u. path. Anat. 1894.

färberische Verhalten der Mastzellen des zweiten Falles zurückkommen, ein Verhalten, welches zuerst den Gedanken aufkommen ließ, daß die genannten Granula mit gewöhnlichen Mastzellenkörnern nicht identisch seien. Vor allem machten uns die geringe Metachromasie der Granula, die starke Tingierbarkeit des Kerns, die geringe Menge des Protoplasmas im Verhältnis zum Kern stützig. Wir dachten eine Zeitlang sogar daran, daß diese merkwürdigen Granula nur als durch Röntgenbehandlung erzeugte Artefakte, vielleicht als Degenerationserscheinungen in dem Protoplasma großer Lymphocyten aufzufassen seien; da uns das Blutbild, wie es vor der Behandlung gewesen, aus eigener Anschauung nicht bekannt war, lag ein direkter Beweis gegen diese Annahme nicht vor. Zu der Auffassung dieser Zellen als degenerierende große Lymphocyten hätte uns vielleicht die in den letzten Wochen eingetretene auffällige Drüsenschwellung verleiten können. Trotz alledem kamen wir auf Grund verschiedener Färbemethoden dennoch schließlich zu der Überzeugung, daß es sich um nichts anderes als Mastzellen, allerdings atypische Mastzellen handele. Wie schon erwähnt, bestimmte uns dazu in erster Linie das Aussehen von Präparaten, die mit alkoholischer Methylenblau- bzw. Thioninlösung gefärbt waren. Nach der ersteren Methode tingierten sich die Granula sehr stark und distinkt, der Kern nur schwach, so daß das typische Aussehen der Mastzellen vorhanden war, während bei der Thioninfärbung auch die Metachromasie der Granula zur Geltung kam, wenn auch nicht so stark wie in Vergleichspräparaten mit gewöhnlichen Mastzellen.

Ein weiteres Moment, das für die Deutung als Mastzellengranula sprach, war ihre Empfindlichkeit gegen Wasser; da diese Empfindlichkeit in unserem Falle sogar ganz erheblich gesteigert war, konnten wir mit Michaelis¹⁾ annehmen, daß es sich hier um Jugendformen von Mastzellen handelte, daß also ihre Produktion eine sehr rege war. Vielleicht bildet die Jugend dieser Zellen auch eine ausreichende Erklärung des abnormen tinktoriellen Verhaltens. Sehr plausibel erscheint mir aber dieser Erklärungsversuch schon deshalb nicht, weil auf Knochenmarkausstrichen die Mastzellen eher typischer aussahen als auf Blutausstrichen, während man im Knochenmark doch erst recht „Jugendformen“ erwarten müßte.

Schließlich sei noch des Verhaltens der Mastzellen in Exsu-

1) Michaelis, Über Mastzellen, Münch. med. Wochenschr. XLIX 6 1902.

daten, Sekreten etc. hier gedacht. Das Vorkommen von Mastzellen, und zwar mitunter in großer Menge, in Exsudaten¹⁾ bei normalem Blutbefund ist bekannt und spricht für eine aktive Emigrationsfähigkeit der Mastzellen. Es ist daher eigentlich auffallender, daß nicht mehr Mastzellen in der Kantharidenblase bzw. im Herzbeutel erschienen, als daß sich darin überhaupt solche vorfanden. Es scheint demnach doch so, als ob nur oder wenigstens hauptsächlich die Art des an der betreffenden Stelle wirksamen chemotaktischen Reizes für das cytologische Verhalten des Exsudates ausschlaggebend sei, nicht etwa die Beschaffenheit des Blutes.

Soweit von den klinischen Eigentümlichkeiten unserer beiden Fälle.

Was den anatomischen Befund des zweiten Falles betrifft, so war es zunächst schon von Interesse, nach etwaigen auf die Röntgentherapie zurückzuführenden Veränderungen zu forschen. Als solche sind wohl mit einiger Wahrscheinlichkeit die zahlreichen Nekroseherde der Milz anzuführen. Zwar befand sich die Mehrzahl dieser Herde in der oberen Hälfte der Milz, wo das Organ vor den Röntgenstrahlen durch die Brustwand geschützt war; trotzdem erscheint mir ihr ursächlicher Zusammenhang mit der Röntgentherapie wahrscheinlich, weil ein solches massenhaftes Auftreten von Nekrosen in nicht bestrahlten leukämischen Milzen meines Wissens noch nicht beobachtet ist.

Ein zweiter auffallender Befund, bei dem der Zusammenhang mit der Bestrahlung aber wohl noch fraglicher ist, ist die schwielige Induration des Gewebes in der Umgebung der Milz; das Gewebe war, wie schon erwähnt, stellenweise so fest, daß das Herausnehmen der linken Niere erhebliche Schwierigkeiten machte, was bei der rechten Niere nicht der Fall war.

Die histologische Untersuchung ergab zur Frage der Bestrahlungswirkung nichts, was nicht schon makroskopisch zu sehen gewesen wäre. Insbesondere konnte ein elektiver Zerfall der Milzfollikel, wie Heinecke ihn im Tierexperiment gesehen hat, nicht konstatiert werden. Allerdings war die Struktur der Milz im ganzen so undeutlich, daß überhaupt von einer sicheren Unterscheidung der Follikel keine Rede sein konnte; man kann also eigentlich nur sagen, daß sich in der Milz keine Partien von der

1) A. Wolff, Über Mastzellen in Exsudaten. Münch. med. W. XLIX 6 1902.

Größe und Anordnung der Follikel befanden, die einen besonderen Zellzerfall gezeigt hätten.

Der sonstige histologische Befund in der Milz ist schon oben beschrieben worden. Er ist zu deuten als eine myeloide Degeneration mit starkem Überwiegen der basophil gekörnten Elemente, ganz analog den Veränderungen des Knochenmarks. Ich möchte hier nur nochmals den auffallenden Reichtum an Kernteilungen hervorheben, von denen die meisten sich in Mastzellen abzuspielen schienen, ein Zeichen dafür, daß die Produktion dieser Zellen in der Milz gerade außerordentlich energisch war, vielleicht ebenso energisch wie im Knochenmark selbst, wo zwar die Mastzellen noch reichlicher, die Mitosen dagegen auffallenderweise weniger zahlreich erschienen als in der Milz.

Von den übrigen Organen kann in diesem Falle als Bildungsstätte für Mastzellen in erheblicherem Grade nur noch die Leber in Betracht kommen. Auch sie zeigte eine ausgesprochene myeloide Umwandlung, die sich allerdings auf die Umgebung der Pfortaderäste und der Gallengänge, also auf das interacinöse Gewebe beschränkte, ebenfalls mit überwiegender Beteiligung der basophil granulierten Elemente.

Einige Schwierigkeit macht bei der Leber die Deutung eines anderen, bereits als auffallend hervorgehobenen Befundes, nämlich der zahlreichen farblosen, in den Blutkapillaren liegenden Zellen von wabenartiger Struktur. Daß es wirklich Zellen sind, beweist ihre scharfe Begrenzung und der in der Mehrzahl von ihnen sichtbare Kern. Die Schwierigkeit liegt nur in der Entscheidung, welcher Natur diese Zellen sind, woher sie stammen und warum sie degeneriert sind. Der schon oben erwähnte, von Herrn Professor Beneke erhobene Befund, daß diese Zellen sich auch in der Milz vorfanden, und zwar hier in ihrem Inneren Charcot-Neumann'sche Kristalle zeigten, könnte die Vermutung nahelegen, daß es sich um Zellen handelt, die aus der Milz durch die Vena lienalis und Vena portarum in die Leber eingeschleppt sind und hier sich gewissermaßen wie in einem Filter ansammeln. Vielleicht kann man mit Rücksicht auf die in ihnen eingeschlossenen Charcot-Neumann'schen Kristalle sogar daran denken, daß es Mastzellen sind, die unter dem Einfluß der Röntgenbestrahlung oder anderer Schädlichkeiten degenerierten.

Der sonstige anatomische Befund bedarf keiner besonderen Besprechung.

In der die Leukämie betreffenden Literatur haben wir zwar,

soweit sie uns zur Verfügung stand, bei vielen Autoren Angaben über recht hohe Zahlen der Mastzellen gefunden, die aber doch zum größten Teil noch weit hinter unseren Werten zurückbleiben. Eigentümlichkeiten des klinischen Verlaufes oder des anatomischen Befundes waren bei solchen Fällen nie hervorgehoben. Die höchste bisher beobachtete Vermehrung der Mastzellen ist im Nothnagel'schen Handbuch von Lazarus angegeben; sie betrug 47 %; doch ging bei diesem Falle die Prozentzahl der Mastzellen bei gleichzeitigem Steigen der Gesamtleukocytenzahl auf 3,7 % innerhalb von 2 Monaten herab. Auch in diesem Falle fehlten augenscheinlich Abweichungen von dem gewöhnlichen Bilde der Myelämie.

Bei der Würdigung der Mastzellenleukämie als Erkrankung *sui generis* sind wir also auf unsere beiden Fälle, ja in mancher Hinsicht sogar nur auf den letzten Fall angewiesen. Was dieser Fall uns lehrt, kann man folgendermaßen resumieren:

Die Mastzellenleukämie ist eine Unterart der Myelämie; ihre Prognose ist, wenigstens soweit die Röntgentherapie in Frage kommt, ungünstiger als die der gewöhnlichen Myelämie; sie nimmt daher nicht nur theoretisch, sondern auch praktisch in der großen Gruppe myelämischer Erkrankungen eine Sonderstellung ein.

Erklärung zu den Abbildungen auf Tafel II.

- Fig. 1. Blutaussstrich, Seitz, $\frac{1}{12}$ homog. Immers., Ok. 1. (Färbung: Jenner).
Fig. 2. Blutaussstrich, Seitz, $\frac{1}{12}$ homog. Immers., Ok. 1. (Färbung: alkoholische Methylenblaulösung).
Fig. 3. Knochenmarksaussstrich, Seitz, $\frac{1}{12}$ homog. Immers., Ok. 1. (Färbung: Jenner).
Fig. 4. Leber, Seitz, Objektiv 7, Ok. 1. (Färbung: Hämalaun-Eosin).
-

XXVII.

Funktionelle Pankreasachylie.

Von

Adolf Schmidt,

Dresden.

Wenn wir den gegenwärtigen Stand unserer diagnostischen Kenntnisse der Pankreaserkrankungen überblicken, so müssen wir uns gestehen, daß trotz der fleißigen Arbeit zahlreicher hervorragender Forscher auf diesem Gebiete noch vieles unbefriedigend ist. Das gilt ganz besonders von denjenigen Affektionen des Organes, bei welchen lediglich seine äußere sekretorische Tätigkeit, die Absonderung des Bauchspeichels, betroffen wird, obwohl dieses Sekret an der Verdauung der Speisen den größten Anteil hat. Wir brauchen nur einen flüchtigen Vergleich mit der Magenpathologie zu ziehen, um das zu bekräftigen. Störungen der Magensaftsekretion erkennen wir, auch wenn sie ohne grobe anatomische Veränderungen des Organes verlaufen, also im wesentlichen funktioneller Natur sind; eine Behinderung der pankreatischen Sekretion wird in der Regel erst dann klinisch erkennbar, wenn das Organ mehr oder minder vollständig zerstört ist. Und doch müssen wir nach der Analogie des Magens und anderer drüsiger Organe annehmen, daß auch die Bauchspeichelabsonderung funktionellen Störungen unterliegt.

Die Schwierigkeit der Erkennung pankreatischer Sekretionsstörungen wird nicht bloß durch die Unzugänglichkeit des Organs und die Mangelhaftigkeit unserer Methoden bedingt, sondern zu einem nicht geringen Teile auch durch den weitgehenden funktionellen Ausgleich ungenügender Bauchspeichelabsonderung in den Darm. Unter die hier in Betracht kommenden Ausgleichsvorrichtungen fällt zunächst die — immerhin beschränkte — vikariierende Tätigkeit der übrigen Verdauungssekrete (Stärkeverdauung durch Speichel und Darmsaft; Eiweißverdauung durch Magensaft und Darmsaft(?); Fettsplaltung durch Magensaft und ev. durch Fäulnisvorgänge im Darm), sodann gehört dahin die oft sehr weitgehende kompensatorische Leistung kleiner erhalten gebliebener Drüsenreste resp. von akzessorischem Pankreasgewebe (Neben-

pankreas). Solange noch derartige funktionsfähige Reste der Bauchspeicheldrüse vorhanden sind, kann jegliche Verdauungsstörung ausbleiben, ebenso wie der Pankreasdiabetes im Experiment erst dann auftritt, wenn die ganze Drüse entfernt wurde. Eine Analogie dieser Verhältnisse haben wir bei der Leber, deren Hauptfunktion — die Harnstoffprägung — bekanntlich auch dann erst gestört wird, wenn fast nichts mehr vom funktionierenden Parenchym vorhanden ist, wir finden sie in geringerem Grade auch beim Darm wieder, von dem nach neueren Erfahrungen $\frac{1}{3}$ und mehr entfernt werden kann, ohne daß der Träger Einbuße an seiner Ernährung zu erleiden braucht.

Endlich gehört unter die Ausgleichsvorrichtungen die durch experimentelle Untersuchungen der jüngsten Zeit gestützte Möglichkeit daß die verdauenden Fermente des Pankreas, wenn der Zufluß seines Sekretes zum Darm aufgehoben wurde, noch auf dem Umwege durch die Zirkulation an die Stelle ihrer Wirksamkeit gelangen können, daß also gewissermaßen die äußere Sekretion des Organs in eine innere verwandelt werden kann. Schon von Sandmeyer (1) und Rosenberg (2) war beobachtet worden, daß der einfache Verschuß der Ausführungsgänge des Pankreas im Vergleich zur Totalexstirpation nur ganz unbedeutende Resorptionsstörungen nach sich zu ziehen braucht und auch diese erst nach längerem Bestehen. Neuerdings ist diese Tatsache von Lombroso (3) und von E. Zuntz und Mayer (4) in sehr sorgfältigen Versuchen bestätigt worden, ja es zeigte sich, daß Hunde 6 Monate nach Abbindung der Pankreasausführungsgänge sich noch vollständig wohl befinden konnten, obgleich die Bauchspeicheldrüse dann bereits fast völlig atrophiert war. Erst wenn die atrophische Drüse nachträglich herausgenommen war, stellten sich mit der Glykosurie auch die charakteristischen Resorptionsstörungen ein.

Die hier aufgezählten Möglichkeiten erklären es, warum wir bei klinisch und anatomisch sichergestellten Erkrankungen des Pankreasgewebes gar nicht selten Ausfallserscheinungen hinsichtlich der Verdauung vollkommen vermissen, so z. B. bei umschriebenen Carcinomen des Pankreas, bei Cysten, Steinen usw. Völlige Zerstörung des funktionsfähigen Gewebes kommt bei diesen Prozessen eben nicht oft vor. Was speziell die Steine betrifft, so ist noch daran zu erinnern, daß auch das menschliche Pankreas in der Regel 2 Ausführungsgänge besitzt, daß also die Verlegung eines Ganges überhaupt keine dauernde Störung des Sekretzuflusses zu verursachen braucht. Gegenüber diesen mehr lokalisierten Er-

krankungen des Organs finden wir bei diffusen Affektionen, z. B. bei der diffusen Carcinominfiltration und bei der ätiologisch noch unklaren bindegewebigen Degeneration des Pankreas die Folgen des Sekretionsausfalls meist deutlich ausgeprägt, weil hier die gesamte Drüsensubstanz in gleicher Weise beteiligt ist. Nach Analogie dieser Vorgänge dürfen wir wohl erwarten, daß ein funktionelles Versiegen der Bauchspeichelabsonderung — wenn es etwas derartiges gibt — sich ebenfalls klinisch bemerkbar machen wird, denn es wird sich über das ganze Parenchym gleichmäßig erstrecken, so daß eine kompensatorische Mehrleistung einzelner Teile ausgeschlossen ist. Auch eine Fermentwirkung auf dem Umwege durch die Zirkulation könnte hier nicht in Betracht kommen. Die mitzuteilenden Beobachtungen werden zeigen, daß diese Vermutung in der Tat berechtigt ist.

Wende ich mich jetzt zu den Methoden, welche wir besitzen, um Pankreassekretionsstörungen zu erkennen, so steht obenan die aus der Beschaffenheit der Fäces zu erschließende Resorptionsbehinderung, über die wir durch zahlreiche tierexperimentelle und klinische Studien ziemlich gut unterrichtet sind.¹⁾ Sie besteht, wie bekannt, in einer erheblichen Verschlechterung der Eiweiß- und Fettresorption, die bei Eiweißkörpern bis zu 70 %, bei Fett sogar bis 80 % der eingeführten Menge betragen kann. Meistens sind allerdings die beim Menschen beobachteten Verluste wesentlich geringer gewesen. Für die Fette kommt hinzu, daß, wenigstens in einem Teil der Fälle, auch die Fettsplaltung notleidet, so daß die in den Fäces erscheinenden Fettreste in einem mehr oder minder hohen Prozentsatz aus Neutralfett bestehen können. Was die Kohlehydratverdauung betrifft, so glaubte man früher, daß sie bei Pankreaserkrankungen nicht in Mitleidenschaft gezogen würde. Neuerdings sind aber verschiedene Erfahrungen mitgeteilt, welche diese Annahme in Frage stellen. Sicher steht indes die Verschlechterung der Kohlehydratausnutzung in keinem Verhältnis zu derjenigen der beiden anderen Nahrungsstoffe.

Für die klinische Diagnostik sind diese Resorptionsstörungen ohne Zweifel von großer Wichtigkeit, aber doch keineswegs immer von ausschlaggebendem Werte, und zwar aus folgenden Gründen:

1) Anm. bei der Korrektur: Die Arbeit von Brugsch (Zeitschr. f. klin. Med. 58 1906, S. 518), welche während der Drucklegung meines Aufsatzes erschien, konnte leider nicht mehr berücksichtigt werden. Ihr Ergebnisse weichen von den im folgenden wiedergegebenen, aus den bisherigen Veröffentlichungen abstrahierten Zahlen, nicht wesentlich ab.

1. Die Zahlen der zu Verlust gehenden Nahrungsreste sind je nach der Lage des Falles außerordentlich verschieden, so daß sich ein einheitlicher Maßstab, von wo ab eine Beteiligung des Pankreas an der Verdauungsstörung angenommen werden muß, nicht aufstellen läßt. Die angeführten Zahlen von 70 % der Eiweißkörper und 80 % der Fette bedeuten Maximalwerte, wie sie bei Tieren nach völliger Exstirpation der Drüse häufig, in der menschlichen Pathologie aber nur ausnahmsweise beobachtet worden sind. Sehr viel öfter handelt es sich um geringere Verluste, 20—30 % der N-Substanz und etwa 50 % der Fette, ja noch weit niedrigere Zahlen kommen bei sicheren Pankreaserkrankungen vor, und die Fettverluste können gar bis zur Grenze des Normalen heruntergehen (Fr. Müller (5)). Vermutlich ist in derartigen Fällen die Zerstörung des Pankreasgewebes keine ganz vollständige, so daß eine der oben erwähnten Ausgleichsmöglichkeiten eintritt.

2. Auch bei nicht durch Ausfall des Bauchspeichels bedingten Resorptionsstörungen können ähnliche Nahrungsverluste durch die Fäces auftreten. In Betracht kommen namentlich primäre Erkrankungen der Darmschleimhaut (Amyloidose, Geschwüre) und Verkäsung der mesenterialen Lymphdrüsen. N-Verluste von 14—27 % und Fettverluste bis zu 37 % sind dabei gesehen worden. Weintraud (6) glaubte ein Unterscheidungsmerkmal dieser Zustände von Pankreasaffektionen darin erblicken zu können, daß bei ihnen die Eiweißresorption stets bedeutend weniger notleide als die Fettresorption, während sie beim Ausfall des Bauchspeichels stärker oder doch wenigstens ebenso stark beeinträchtigt sei. Dieses letztere Verhältnis kann aber nach dem unter 1. Gesagten nicht als ein konstantes angesehen werden.

3. Die genaue quantitative Feststellung der mit dem Kote zu Verlust gehenden Nahrungsmengen ist nur mittels exakter chemischer Methoden möglich, sie erfordert einen vollständigen Ausnützungsversuch, der in der allgemeinen Praxis gar nicht und in der klinischen bei dem meist elenden Zustände der Kranken nur ausnahmsweise durchführbar ist. Beschränkt man sich auf die makroskopische und mikroskopische Betrachtung der Fäces, so kann man bei gemischter Kost höchstens zu einer vagen Vermutung gelangen, einigermaßen zuverlässig wird die Diagnose nur bei Benutzung der von mir ausgearbeiteten Probediät. Wenn beim Gebrauche derselben ein massiger Fettstuhl produziert wird, der beim Verreiben reichliche, mit bloßem Auge erkennbare Muskelfaserreste aus dem Fleische zeigt, wenn im mikroskopischen Prä-

parate neben zahllosen Seifen- und Fettsäurenadeln Neutralfett-tropfen erscheinen, wenn die Sublimatprobe positiv ausfällt und der Kot überdies bei der Brütschrankprobe Gärung oder Fäulnis zeigt, dann gewinnt die Annahme einer Pankreassekretionsstörung einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit, sicher ist sie aber auch dann noch nicht.

Es ist verständlich, daß man unter diesen Umständen nach weiteren Methoden zur Erkennung des Bauchspeichelausfalls gesucht hat. Zunächst war es Sahli (7), der für diese Zwecke seine „Glutoidkapselmethode“ empfahl. Das Prinzip seiner Methode besteht darin, daß die bekannten Gelatine-kapseln durch Vorbehandlung mit Formaldehyddämpfen gegen die Verdauung widerstandsfähig gemacht (gehärtet) werden, und zwar bis zu einem solchen Grade, daß sie der Magenverdauung entgehen, nicht aber der viel intensiver wirkenden pankreatischen Verdauung. Die Kapseln werden mit Jodoform gefüllt und der Zeitpunkt ihrer Auflösung im Darm durch den Eintritt der Jodreaktion im Speichel bestimmt. Diese an sich sehr sinnreiche Methode hat sich leider in der Praxis nicht bewährt. Die Erzielung eines stets gleichen Härtegrades der Kapseln hat sich nämlich als außerordentlich schwierig herausgestellt, überdies ist der Grad, um welchen die pankreatische Verdauung stärker ist als die peptische, keineswegs eine konstante Größe, sondern offenbar individuellen Schwankungen unterworfen, je nach der Aufenthaltsdauer der Speisen im Magen, nach der Intensität der Sekretion in den beteiligten Drüsen usw. So kommt es, daß die klinischen Beobachtungen (Fromme, Ducleaux, Wallenfäng, Galli (8)) übereinstimmend zu dem Ergebnis geführt haben, daß aus einer verspäteten Glutoidkapselreaktion nicht mit Sicherheit der Schluß auf eine gestörte Pankreasfunktion gezogen werden kann. Wohl aber scheint der umgekehrte Schluß, daß prompter Eintritt der Reaktion eine Behinderung der Bauchspeichelabsonderung ausschließt, berechtigt zu sein. Demnach kann der Sahli-schen Probe nur ein negativer diagnostischer Wert beigemessen werden — immerhin ein bemerkenswerter Fortschritt.

Meine eigenen Bestrebungen (9) zur Lösung des Problems gingen von der bei Gelegenheit früherer Versuche gemachten Erfahrung aus, daß der Pankreassaft das einzige Sekret des Verdauungskanal- ist, welches die Kernsubstanzen verdaut. Bei seinem Wegfalle kann höchstens längere Zeit einwirkende starke Darmfäulnis die Kerne frischer Gewebstücke im Darmkanal zum Schwinden bringen. Auf Grund dieser Beobachtungen habe ich die sog. „Säckchenprobe“ ausgearbeitet, welche folgendermaßen ausgeführt wird.

Frisches, ein wenig durchwachsenes Ochsenfleisch wird in Würfel von ca. $\frac{1}{2}$ cm Seitenlänge geschnitten und unter absol. Alkohol aufbewahrt. Nach der Härtung werden die Würfelchen in kleinste Beutel aus Seidengaze getan, deren zuschnürende Fäden etwa 5 cm lang gelassen werden (zur Erleichterung des Wiederfindens). Die Beutelchen werden wieder unter Alkohol aufbewahrt. Zum Zwecke des Gebrauches werden sie $\frac{1}{2}$ —1 Stunde in fließendem Wasser gewässert und dem Patienten — am besten in Verbindung mit der Probediät — in einer Oblate während der Mahlzeit verabreicht (1 oder 2 mal an aufeinanderfolgenden Tagen). Die durch den Darmkanal passierten Beutelchen werden in den Fäces beim Verreiben leicht wiedergefunden. Der Inhalt wird in Wasser abgespült und entweder frisch (mit Essigsäure oder Methylenblaulösung) oder nach vorausgegangener Härtung in gefärbten Schnittpräparaten auf die Anwesenheit von Kernen untersucht.

Für die Verwertung des Ergebnisses ist es von Wichtigkeit, daß die Beutelchen nicht länger als 30 Stunden zur Passage durch den Verdauungskanal gebraucht haben dürfen, wenn jeder Zweifel an einem konkurrierenden Einfluß der Fäulnis ausgeschlossen sein soll. Finden sich unter diesen Umständen die Gewebkerne sämtlich oder doch zum größten Teile (mit Ausnahme der Randschicht) gut erhalten, so kann man mit Sicherheit den Schluß auf eine Störung der Pankreassekretion machen. Diese Störung ist, wie meine klinischen Beobachtungen in Übereinstimmung mit den Tierversuchen meines Schülers Wallenfang (8) gelehrt haben, stets als eine sehr erhebliche anzusehen, auch wenn die anderen Zeichen nicht in diesem Sinne sprechen sollten. Denn bei unvollständigem Ausfall des Bauchspeichels bleiben die Kerne in der Regel nicht erhalten, höchstens in den innersten Schichten des Gewebes.

Bisher haben mich die Resultate der „Säckchenprobe“ noch nicht im Stiche gelassen, wenn die genannten Kautelen berücksichtigt wurden. Nur bei hochgradiger Amyloidose des Darmes im Verlaufe schwerer Darmtuberkulose habe ich einige Male die Passage des Säckchens durch den Verdauungskanal sich so schnell vollziehen sehen, daß die Kerne erhalten blieben, ohne daß das Pankreas post mortem sich als krank erwies. Natürlich ist es nicht ausgeschlossen, daß in diesen Fällen eine funktionelle Störung der Bauchspeichelabsonderung vorlag, doch empfiehlt es sich immerhin, wenn man ganz sicher gehen will, auch solche Fälle von der Verwertung auszuschließen, wo die Passage des Säckchens durch den Verdauungsschlauch in weniger als 6 Stunden vor sich gegangen ist.

Einen indirekten Weg zur Lösung der Frage, ob eine schwere Resorptionsstörung pankreatogenen Ursprunges ist, bietet ev. die

von Salomon (10) vorgeschlagene probeweise Darreichung von Pankreon. Bessern sich danach Fleischlenterie und Steatorrhoe, so fällt das für die Annahme einer Pankreassekretionsstörung in die Wagschale. Eine sichere Entscheidung kann aber die Probe nicht liefern, denn auch enterogene Resorptionsstörungen können sich, wie ich wiederholt beobachtet habe, unter dem Gebrauch von Pankreaspräparaten auffallend bessern.

Endlich ist im Jahre 1904 noch eine Pankreasprobe von Cambridge (11) angegeben worden, welche sich auf das Auftreten reduzierender Substanzen im Urin stützt. Eigene Erfahrungen über diese Probe fehlen mir, auch sind mir keine Nachprüfungen von anderer Seite bekannt geworden. Anscheinend handelt es sich hier um Vorstufen der Zuckerausscheidung. Da aber die Glykosurie bei Pankreaserkrankungen als ein Zeichen des Ausfalles der „inneren“ Sekretion der Drüse in keinem direkten Zusammenhange steht mit dem Ausfalle der äußeren Sekretion, welche in der vorliegenden Arbeit ausschließlich berücksichtigt wird, so möchte ich auf diesen Punkt nicht näher eingehen. Es kann als feststehend betrachtet werden, daß diese beiden Funktionen bei Pankreaserkrankungen in hohem Grade unabhängig voneinander beeinträchtigt werden.

Das Ergebnis der vorstehenden Erörterungen über den gegenwärtigen Stand der Diagnostik pankreatischer Sekretionsstörungen läßt sich dahin zusammenfassen, daß es bei sorgfältiger Berücksichtigung aller diagnostischen Hilfsmittel in der Regel gelingen wird, den vollständigen Ausfall des Bauchspeichels in der Verdauung zu erkennen, und daß auch für die Fälle einfacher Herabsetzung der Pankreassekretion die Aussichten auf eine zutreffende Diagnose nicht schlechte sind. Voraussetzung ist dabei, daß die Sekretionsstörung das gesamte Drüsengewebe in gleicher Weise trifft, daß also nicht einzelne, wenn auch nur kleine Teile der Drüse intakt bleiben. Denn unter solchen Umständen kann es, wie wir gesehen haben, zu einer vollkommenen Kompensation kommen, und zwar selbst dann, wenn der Sekretabfluß aus diesen Teilen aufgehoben ist. Für die uns beschäftigende Aufgabe, eine funktionelle Herabsetzung resp. Aufhebung der Bauchspeichelabsonderung klinisch zu erkennen, liegen also die Verhältnisse ziemlich günstig, da wir für eine derartige, durch nervösen Einfluß vermittelte Störung nach Analogie der Achylia gastrica eine gleichmäßige Beteiligung des gesamten Drüsengewebes voraussetzen dürfen. Daß aber etwas derartiges vorkommt, dafür sprechen die

Erfahrungen, welche man bei schweren funktionellen Diarrhöen zu machen Gelegenheit hat.

Bis vor kurzem vereinigte man die Mehrzahl derartiger Erkrankungen unter der Diagnose „nervöse Diarrhöe“. Erst die systematische Erforschung dieser Zustände mittels der Funktionsprüfung des Darmes hat in das dunkle Gebiet einige Klarheit gebracht. Wir haben eine große Anzahl funktioneller Diarrhöen als solche gastrogenen Ursprungs von den übrigen abgrenzen können, andere als selbständige Darmstörungen kennen gelernt (intestinale Gärungsdyspepsie), wieder andere als Folgezustände chronischer Katarrhe usw. Ich kann diese Gelegenheit nicht vorübergehen lassen, ohne mein Bedauern darüber auszusprechen, daß trotz dieser und mancher anderen Erweiterung unserer Kenntnisse auf dem Gebiete der Darmkrankheiten, welche unzweifelhaft der systematischen Anwendung der Probediät entsprungen sind (12), diese Methode in der Praxis noch nicht die Verbreitung gefunden hat, die sie m. E. verdient. Da keiner der Einwände, welcher gegen unsere Probekost erhoben wurde, wirklich stichhaltig ist — nicht einmal der, daß sie unbequem sei —, und da von den verschiedensten Seiten die Notwendigkeit einer derartigen Kost wiederholt betont worden ist, so kann die Ursache nur in dem natürlichen Widerwillen gegen eine eingehende Beschäftigung mit den Fäces gesucht werden. Es kann mich dieser Umstand natürlich nicht davon abhalten, den eingeschlagenen Weg, den ich für den einzig erfolgreichen in der Erforschung der in Frage stehenden Verdauungsstörungen halte, weiter zu verfolgen. Ihm ist es auch allein zu verdanken, daß die Vermutung, die pankreatische Sekretion sei bei gewissen funktionellen Diarrhöen mitbetroffen, sich zu einem hohen Grade von Wahrscheinlichkeit verdichten ließ, wie aus den folgenden Mitteilungen hervorgehen dürfte.

Ich lasse zunächst die Krankengeschichten folgen.

Beob. I.¹⁾ Jakob B. aus Bonn wurde zum 1. Male im September und Oktober 1895 als 6 jähriger Knabe in der Bonner medizinischen Klinik behandelt, und zwar wegen einer Bronchopneumonie mit Herzschwäche, welche im unmittelbaren Anschluß an Masern aufgetreten war. Schon damals bestanden reichliche dünnbreiige, sehr übelriechende Darmentleerungen. Zum 2. Male trat er im Februar 1896 in die Klinik ein. Aus dem damals aufgenommenen Status ist zu erwähnen, daß das Kind ziemlich anämisch war, die Zunge nicht belegt, der Leib stark aufgetrieben aber ohne freie Flüssigkeit, die Leber

1) Die Überlassung dieser Krankengeschichte verdanke ich meinem früheren Chef, Herrn Geh.-Rat Prof. Dr. Schultze-Bonn.

vergrößert, der Stuhlgang sehr übelriechend, breiig und weißlich (tonfarben). Es erfolgte etwa 3—5 mal täglich Stuhlgang. Das Körpergewicht stieg während der 3 monatlichen Behandlung von 15 $\frac{1}{2}$ auf 18 Kilo. Die 3. klinische Beobachtungszeit fiel in das Jahr 1899. Der damals 10jährige Knabe war für sein Alter schlecht genährt und wenig entwickelt. Der Leib war stark durch Gase aufgetrieben, der Stuhlgang war wie früher reichlich, durchfällig und erfolgte 2—5 mal pro Tag. Das Körpergewicht betrug nur 19 kg.

Erneute Aufnahme in die medizinische Klinik am 13. August 1901. Der 12jährige Knabe wiegt jetzt 22 kg, sieht nicht auffallend anämisch, aber zeitweise etwas zyanotisch aus, hat leichte Ödeme an beiden Unterschenkeln. Die Brustorgane bieten nichts Auffallendes, abgesehen von einer leichten systolischen Einziehung in der Herzgegend und einem ziemlich kleinen, leicht unterdrückbaren Pulse. Die Zunge ist nicht belegt, das Abdomen ist mäßig aufgetrieben (Umfang in Nabelhöhe 61 cm), enthält vielleicht etwas freie Flüssigkeit (Dämpfung in den abhängigen Partien, welche bei Lagewechsel sich verschiebt). Leberdämpfung schneidet am Rippenbogen ab. Der Urin ist frei. Fieber besteht nicht.

Der Stuhlgang wird 2—5 mal täglich abgesetzt, ist ziemlich dünn, sieht hell aus. Er enthält makroskopisch erkennbare Bindegewebsreste und Muskelstückchen, reichlich Fett. Mikroskopisch: Neutralfetttröpfchen und Seifenschollen, Stärkekörner. Beider Brüttschrankprobe (Probediät) starke Säuregärung. Sahli'sche Glutoidkapselprobe ergibt erst nach 13 Stunden positives Resultat, bei einem späteren Versuche erst nach 16 Stunden. Am 17. September Säckchenprobe nach Schmidt: Das 24 Stunden später entleerte Beutelchen enthält die ziemlich unversehrten Fleischstückchen, in denen die Kerne noch ziemlich gut erhalten sind. Nach Eingabe von 100 g Traubenzucker nüchtern keine Glykosurie. Im Mageninhalt nach Probefrühstück wenig schlecht verdauter Inhalt, Reaktion schwach alkalisch. Fibrin wird gar nicht verdaut. Der Speichel des Patienten verzuckert deutlich Stärke.

Vom 7.—10. September erster 3 tägiger Ausnutzungsversuch bei Probediät (12 dünnflüssige Stühle). Näheres über das Resultat siehe unten.

Vom 7. Oktober ab erhält Patient 3 mal täglich eine Messerspitze Pankreatin. Der Stuhlgang bessert sich dann sehr schnell, nimmt eine breiige Konsistenz an und erfolgt täglich nur 1—2 mal. In demselben finden sich keine makroskopisch erkennbaren Fleischreste mehr, mikroskopisch noch reichlich Fett, aber keine Stärke. Eine neue Säckchenprobe ergibt, daß jetzt sämtliche Kerne verdaut sind.

2. Ausnutzungsversuch vom 12.—15. September unter Pankreatineinnahme. Stuhlgang breiig, in mäßigem Grade gärend. Näheres über das Resultat siehe unten.

1. November Pankreatin ausgesetzt. Der Patient klagt zeitweise über Luftmangel, wenn er sich schnell bewegt, zeigt dann leichte Cyanose. Spur Ödem an den Unterschenkeln. Leib noch aufgetrieben (66,5 cm), aber keine freie Flüssigkeit mehr nachweisbar. Der Stuhlgang bleibt auch nach dem Aussetzen des Pankreatins gut, ist breiig, wird 1–2 mal täglich abgesetzt. Die Ernährung hebt sich sichtlich und das Allgemeinbefinden ist besser. Gewicht 26,5 kg. Eine neue Gutoidkapselprobe ergibt positives Resultat nach 14 Stunden.

3. Ausnutzungsversuch vom 15.—18. November (ohne Pankreatin), Näheres siehe unten.

27. Dezember. Entlassung des Patienten im wesentlich gebesserten Zustande.

Die Probediät, welche bei den 3 je 3 tägigen Ausnutzungsversuchen zur Anwendung kam, war die früher von uns (14) allgemein gebrauchte, bei welcher pro die 126,25 g Eiweiß, 83,4 g Fett und 218,5 Kohlehydrate (2183,8 Kalorien) gegeben wird. Die Untersuchung der Fäces ergab in Summa während der 3 tägigen Periode: ¹⁾

	Gesamtmenge		Gesamt-N	Gesamt-fett	Gesamt-K.-H.
	feucht	trocken			
Beim 1. Versuche (ohne Pankreatin)	5048	117	4,96	47,6	4,07
" 2. " (mit ")	1845	103	6,03	30,1	4,62
" 3. " (in der Rekonvaleszenz)	2218	92	4,9	31,7	3,02
Es entspricht das einem Kotverlust der einzelnen Nahrungsstoffe von	N-Substanz		Fett	Kohlehydraten	
In Versuch I	8,19 %		19,02 %	0,62 %	
" " II	9,72 %		12,03 %	0,73 %	
" " III	8,08 %		12,66 %	0,46 %	

Epikrise: Wir haben hier eine schwere chronische Diarrhöe unklaren Ursprungs vor uns, welche bei dem 12jährigen Knaben nachweislich bereits seit 6 Jahren bestand. Mit der früher überstandenen Masernpneumonie und den noch vorhandenen leichten Störungen der Herztätigkeit schien diese Diarrhöe genetisch nicht zusammenzuhängen. Sie war funktioneller Natur, d. h. eine organische Erkrankung des Darmes und seiner Adnexe ließ sich in keiner Weise feststellen. In der Ernährung war der Patient stark zurückgeblieben. Die Untersuchung des Mageninhaltes ergab Achylie. Der massenhaft abgesetzte dünne Stuhl war sehr fettreich, enthielt

1) Anm.: Die Abgrenzung und die Analyse des Kotes geschah in der üblichen Weise, die Kohlehydratbestimmung nach dem Strasburger'schen Verfahren. Auf eine Mitteilung der Versuchsprotokolle glaubte ich im Interesse der Raumersparnis verzichten zu dürfen.

makroskopisch erkennbare Fleischreste, mikroskopisch Neutralfett-tropfen und Stärkekörner. Er gärte im Brütschrank. Die Verschlechterung der Ausnutzung läßt sich am besten erkennen, wenn man das Resultat des 1. Ausnutzungsversuches mit den Normalkotwerten nach derselben Probediät (13) vergleicht.

Kotwerte	Gesamtmenge		Gesamt-N	Gesamt-fett	Gesamt-K.-H.
	feucht	trocken			
Normal	249,5	59,3	2,98	13,78	1,91
Patient B.	5048	117	4,96	47,6	4,07

Diese Resorptionsstörung ist, wenn man sie mit den Ausnutzungszahlen nach totaler Ausschaltung des Bauchspeichels in Parallele stellt, keine sehr erhebliche, erstreckt sich aber auf alle 3 Kategorien der Nahrungsmittel und betrifft am meisten das Fett. Die Sahli'sche Glutoidkapselprobe ergab eine erhebliche Verspätung der Reaktion (13—16 Stunden statt 6—8 Stunden), die Schmidt'sche Säckchenprobe zeigte, daß die Kernverdauung vollständig erloschen war. Aus dieser Vereinigung von Symptomen wurde die Diagnose auf eine Beteiligung des Pankreas an der Erkrankung gestellt, und zwar wurde angenommen, daß es sich ebenso wie beim Magen um eine Herabsetzung der Sekretion auf funktioneller Basis handle. Diese Annahme fand ihre Bestätigung durch den Erfolg der Pankreatineingabe. Nach derselben besserte sich der Durchfall sehr schnell, der Stuhl wurde breiig, enthielt keine makroskopisch erkennbaren Fleischreste und unter dem Mikroskop kein Neutralfett und keine Stärkekörner mehr. Der 2. Ausnutzungsversuch weist allerdings nur in bezug auf das Fett eine deutliche Verbesserung der Ausnutzung nach. Die von neuem angestellte Säckchenprobe zeigte aber, daß die Kernsubstanzen jetzt verdaut wurden. Einen Monat lang wurde das Pankreatin dauernd gebraucht. Als es dann ausgesetzt wird, hält die erzielte Besserung an. Auch die K.-H.-Ausnutzung zeigt jetzt eine Steigerung, nur die Eiweißverdauung bleibt noch minderwertig. Die Ernährung hebt sich wesentlich (9 Pfund Gewichtszunahme), desgleichen das Allgemeinbefinden.

Beob. II. August Bu., 47 Jahre alt, Handarbeiter, wurde zum ersten Male vom 14. Juni bis 23. August 1905 im Friedrichstädter Krankenhaus zu Dresden beobachtet. Er kommt herein wegen Magenbeschwerden, welche vor 6 Tagen mit Leibschmerzen und galligem Erbrechen begonnen haben, wozu dann Durchfälle hinzugetreten sind. Früher Lungenentzündung, sonst gesund.

Status: Großer, aber magerer Mann (104 Pfund), Ikterus mäßigen Grades. Zunge belegt. Lungen und Herzbefund normal. Die Leber überragt den Rippenrand um ca. 4 Querfinger. Der Rand ist scharf. Der Leib ist etwas aufgetrieben, besonders die Magengegend. Das ganze Abdomen etwas druckempfindlich. Rechts ein leicht reponibler Leistenbruch. Im Urin Spuren von Eiweiß und deutlich Bilirubin. Geringe Temperatursteigerungen.

Mageninhalt nach Probefrühstück: Gesamt-Acidität 70, freie HCl +, mikroskopisch nichts Besonderes. Nach Aufblähung reicht die große Kurvatur des Magens 2 Querfinger breit unter den Nabel hinab, die kleine 1—1½ Querfinger oberhalb des Nabels.

Stuhlgang nach Probediät: Reaktion sauer.

Makroskopisch: Bindegewebe und Muskelfaserreste.

Mikroskopisch: Fettsäurenadeln und Neutralfett-tropfen, Stärkekörner. Gärungsprobe negativ. Sublimatprobe schwach positiv. Die Säckenprobe nach Schmidt ergibt das Erhaltensein sämtlicher Kerne.

Vom 28.—30. Juni wird ein 3tägiger Ausnutzungsversuch mit Probediät gemacht; daran anschließend vom 1.—3. Juli ein weiterer Versuch unter Beigabe von Pankreon zur Probediät. Näheres über die Resultate siehe unten.

3. Juli. Patient erhält jetzt dauernd Pankreon, worauf der Stuhlgang, welcher anfangs dünnbreiig war, fester wird. In demselben findet sich jetzt kein Neutralfett mehr, nur noch Bindegewebe und kleine Muskelstückchen. Der Ikterus geht vom 3. Juli an zurück, und das Körpergewicht, welches bis dahin auf 99 Pfund gesunken war, beginnt zu steigen. Temperatur völlig normal.

Am 12. Juli beträgt das Körpergewicht bereits 106 Pfund, der Ikterus ist geschwunden, die Leber kleiner geworden. Die Empfindlichkeit des Leibes ist geringer. Pankreon wird ausgesetzt. Der Stuhlgang jetzt fest, braun, schwach alkalisch. Makroskopisch noch Bindegewebe vorhanden. Mikroskopisch: reichlich Muskelfaserreste, sonst nichts Abnormes. Fettgehalt nicht auffallend groß.

9. August. Trotz Fortlassen des Pankreons weitere Gewichtszunahme. Im Stuhlgang vorübergehend etwas Schleim.

Vom 9.—12. August 3. Ausnutzungsversuch ohne Pankreon. Näheres darüber unten.

23. August. Mit 16 Pfund Gewichtszunahme geheilt entlassen.

Wiederaufnahme ins Krankenhaus am 12. September 1905. Starker Ikterus, Leber handbreit unter dem Rippenbogen fühlbar, druckempfindlich. Gewicht 112 Pfund.

Stuhlgang nach Probediät: dickflüssig, acholisch, sauer. **Makroskopisch:** wenig Bindegewebe, etwas Schleim. **Mikroskopisch:** viele Muskelreste, Neutralfett-tropfen, Stärkekörner. Bei der Brütschrankprobe: saure Gärung.

Patient erhält von neuem Pankreon, worauf der Stuhlgang sich etwas bessert. Die Mageninhaltsuntersuchung am 30. Sep-

tember ergibt: Ges.-Acid. = 8, freie HCl —, Milchsäure schwach positiv. Außer einem leichten Katarrh des Kehlkopfes keine Erscheinungen seitens anderer Organe, kein Fieber. Am 10. Oktober wird eine Säckchenprobe gemacht, welche ergibt, daß die Kerne nur in den Randschichten des Muskelstückchens verdaut sind. Am 17. Oktober wird nach einem Diätfehler der bis dahin schon geformte Stuhlgang plötzlich wieder sehr reichlich, übelriechend, diarrhoisch und schleimhaltig. Durch Bettruhe, Thermophor und Tannalbin wird der Zwischenfall beseitigt und die Besserung schreitet vorwärts. Der Ikterus ist jetzt nicht mehr nachweisbar, die Leberschwellung zurückgegangen. Vom 1. November an kann Pankreon fortgelassen werden, der Stuhlgang bleibt fest. Am 10. November Entlassung mit 10 Pfund Gewichtszunahme.

Patient stellt sich am 18. Januar 1906 wieder vor. Er hat seit der letzten Entlassung schlechten Verdienst gehabt und deshalb wenig essen können; daraus erklärt sich eine Gewichtsabnahme mäßigen Grades. Im übrigen fühlt sich Pat. wohl, es bestehen keinerlei Beschwerden seitens des Magens und Darmes. Die Zunge ist nicht belegt, die Leber noch eben fühlbar, nicht hart. Kein Ikterus, Stuhlgang normal.

Die Probediät, welche hier während der 3 je 3-tägigen Ausnutzungsversuche zur Anwendung kam, war die neuerdings von mir (12) benutzte, welche sich von unserer früheren durch ein Minus von $1\frac{1}{2}$ Eiern und 20 g Zucker und ein Plus von 30 g Butter unterscheidet. Ihr Gehalt beträgt: 102 g Eiweiß, 111 g Fett und 191 g Kohlehydrate (2234 Kalorien). Die Untersuchung der Fäces ergab in Summa während der 3-tägigen Periode:

	Gesamtmenge		Gesamt-N	Gesamt-fett	Gesamt-K.-H.
	feucht	trocken			
Beim 1. Versuch (ohne Pankreon)	689	147	5,54	59,09	3,59
" 2. " (mit ")	728	132	5,91	38,12	3,23
" 3. " (in der Rekonvaleszenz)	280	52	3,3	9,67	1,55
Es entspricht das einem Kotverlust der einzelnen Nahrungsstoffe von	N-Substanz		Fett		Kohlehydraten
In Versuch I	11,31 %		17,74 %		0,63 %
" " II	12,05 %		11,44 %		0,56 %
" " III	6,95 %		2,90 %		0,27 %

Epikrise: Hier haben wir es mit einer akuten Verdauungsstörung zu tun, die bei dem 47-jährigen Manne ohne erkennbare Ursache 6 Tage vor dem Eintritt ins Krankenhaus entstanden ist. Beginn mit Leibschmerzen und Erbrechen, dann Durchfall. Leib aufgetrieben, etwas druckempfindlich. Die Magenverdauung zeigt sich zunächst normal, dagegen ist die Leber an der Erkrankung

beteiligt: es besteht leichter Ikterus und eine mäßige Schwellung des Organs. Der Stuhlgang enthält keinen Schleim, wohl aber makroskopisch Fleischreste und viel Fett, mikroskopisch Fettkristalle, Neutralfetttröpfchen und Stärkekörner. Die Säckchenprobe ergibt das Erhaltenbleiben sämtlicher Kerne.

Im Vergleich mit den Normalwerten ist die Ausnutzung der Nahrungsmittel (im ersten Versuch) erheblich verschlechtert:

Kotwerte	Gesamtmenge		Gesamt-N	Gesamt-fett	Gesamt-K.-H.
	feucht	trocken			
Normal	249,9	59,3	2,98	13,78	1,91
Patient Bu.	689	147	5,54	59,09	3,59

Auch hier wieder ist die Resorptionsstörung absolut genommen keine sehr erhebliche, sie erstreckt sich aber auf alle 3 Kategorien der Nahrungsmittel und kann deshalb nicht ausschließlich durch den Gallemangel im Darm erklärt werden, zumal der Zufluß der Galle nicht absolut aufgehoben ist. Die Beteiligung des Pankreas wird durch den positiven Ausfall der Säckchenprobe sichergestellt. Eine Bestätigung erfährt sie durch den auffallend günstigen Einfluß der Pankreoneingabe. Nach derselben bessert sich sofort die Fettausnutzung, der Stuhlgang wird fester, es verschwinden die Fleischreste und das Neutralfett aus dem Stuhl. Gleichzeitig hebt sich das anfangs stark gesunkene Körpergewicht. Die erzielte Besserung hält auch nach dem Fortlassen des Pankreon an, offenbar weil der Krankheitsprozeß sich spontan zurückbildet. (Verschwinden des Ikterus und Kleinerwerden der Leber.) Der Stuhlgang wird wieder fest, die Ausnutzung der Nahrung erreicht die normalen Werte (Versuch 3). 16 Pfund Gewichtszunahme. Einen Monat später kurz dauernder Rückfall sämtlicher Erscheinungen, dabei ist auch die Magensaftabscheidung erheblich beeinträchtigt. Seitdem Wohlbefinden.

Über die Natur des Krankheitsprozesses läßt sich kein sicheres Urteil gewinnen. Der sich anfangs aufdrängende Gedanke an die Passage eines Gallensteins durch den Choledochus wurde später fallen gelassen, da die sorgfältigste Stuhluntersuchung keine Steine auffinden ließ und die zweifellos vorhandene, offenbar funktionell bedingte Sekretionsstörung des Pankreas sich damit nicht vereinigen ließ. Eher kann man an eine den gesamten Verdauungsapparat gleichzeitig treffende (? toxische) Schädigung denken. Dafür spricht die Beteiligung des Magens bei der 2. Attacke und die Verschlimmerung des Prozesses nach einem Diätfehler am 17. Oktober.

Beob. III. Fr., Richard, Privatier, 41 Jahre, Beobachtung vom 9.—21. September 1905.

Anamnese: Erblieh nicht belastet; Pat. hat schwere Rachitis gehabt und ist überhaupt seit frühester Jugend immer sehr schwächlich gewesen. Mit 25 Jahren Typhus, keine Nachkrankheiten. Schon in der Kindheit soll der Stuhl immer weich gewesen sein, damals ist aber wenig Wert darauf gelegt worden. Vor 6 Jahren zum 1. Male schwerer Anfall von Diarrhöen, der nach einer Liegekur und strenger Diät wieder besser wurde. Seit 2 Jahren sehr beträchtliche Abmagerung und Kräfteverfall. Seitdem fast regelmäßig Diarrhöen, so daß Pat. oft 4—5 mal am Tag zu Stuhl gehen mußte. Der Stuhl klebte immer sehr fest am Nachtgeschirr. Bei einer Untersuchung des Stuhles durch Dr. Mager (Brünn) unter Probediät wurde vor allem viel Fett gefunden. (Ob Neutralfett ist nicht gesagt). Die Säckchenprobe soll völliges Erhaltensein der Kerne ergeben haben. Im Urin ist niemals Zucker oder Eiweiß gefunden worden. Seit ca. 1 Jahr auffallend starke Braunfärbung der Gesichtshaut. Schlaf immer leidlich, Appetit verhältnismäßig gut, in letzter Zeit sehr nervös geworden. Jede venerische Infektion negiert.

Status praesens: Kleiner schwächlich gebauter Mann, starke Skoliose, Konvexität nach links. Rachitischer Rosenkranz, verdickte Epiphysen.

Gesichtsfarbe fahl grau-gelb, dagegen nirgends, auch nicht an den Schleimhäuten, Pigmentationen zu finden. **Konjunktiven:** Hydrobilirubin-färbung.

Nervensystem: intakt.

Zunge: etwas belegt, leichter Fötor ex ore. **Rachen:** o. B.

Lungen und Herz: o. B. **Puls:** kräftig, regulär und äqual.

Leib: leichter Meteorismus, bei Palpation keine Schmerzempfindlichkeit oder Resistenz. **Milz:** nicht vergrößert, **Leberrand:** bei tiefer Respiration fühlbar, nicht verdickt. **Magen** nicht ektasiert. **Urin:** enthält reichlich Hydrobilirubin, dagegen kein Bilirubin, mäßige Mengen Indikan, kein Eiweiß, keinen Zucker, keine Albumosen. Pat. erhält Probediät.

11. September. Gestern und heute nur je eine Entleerung. In der gestrigen noch alte Reste, daher nicht genauer untersucht, jedoch in diesem Stuhl keine makroskopisch sichtbaren Muskelreste.

Heutiger Stuhlbefund: Dickbreiiger Stuhl, gelbgrau gefärbt, säuerlich riechend, Gasblasen sichtbar. Fest an der Wand des Glases haftend. **Reaktion:** sauer.

Makroskopisch: Sehr zahlreiche, bis linsengroße Muskelreste, kleine z. T. gelbgefärbte Schleimflöckchen, massenhaft Kartoffelreste. **Mikroskopisch:** Sehr zahlreiche, noch nicht angedaute Muskulatur. Enorm zahlreiche Fettsäurenadeln und Fettkringel, nirgends deutliches Neutralfett. Massenhaft Kartoffelzellen. Bilirubinkristalle. **Jod:** Sehr viel freie Stärke, viel blaue Bakterien. **Essigsäure:** viel Fett.

Sublimat: Im allgemeinen Rotfärbung, doch auch einzelne kleine grüne Flöckchen.

Brütschrank: Bereits nach wenigen Stunden starke saure Gärung.

13. September 1905. Auch der gestrige Stuhl ergab denselben Befund wie oben. Pat. bekommt Salizylmilch, außerdem ein Schmidt'sches Säckchen.

16. September. Nach der Milch reichlicher Stuhlgang, sehr fetthaltig. Muskelsäckchen, nach 14 Stunden wieder gefunden, zeigt noch alle Kerne erhalten.

Probefrühstück: Fr. HCl = 34; Ges.-Acid. = 60. Keine Milchsäure. Keine Bakterien. Färbung der Fäces (Präparate stammen von P. D.) nach Weigert-Escherich: normaler Befund. Magenspülungen täglich abends. Traubenzucker (100 g) ruft keine Glykosurie hervor. Die Spülungen befördern meist noch reichliche Reste vom Mittagessen hervor. Zuerst sehr starkes Würgen dabei, jetzt besser. Nimmt Wismut. Im allgemeinen Befinden etwas besser, ist aber deprimiert, weil der Ansicht, daß er pankreasleidend ist. Wird entlassen, mit dem Rate, Pankreon (tägl. 9 Tabl.) zu nehmen und die Magenspülungen fortzusetzen.

20. Oktober 1905. Dr. Mager-Brünn teilt mit, daß Befinden wesentlich besser, daß Stuhlgang zwar noch sehr fetthaltig, aber nicht mehr so diarrhoisch sei. 4 Pfund Gewichtszunahme.

Nach weiterer Mitteilung des Herrn Dr. Mager nahm Pat. unter regelmäßigem Pankreongebrauch und abendlichen Magenspülungen, die zuletzt keine Reste des Mittagessens mehr herausbeförderten, bis Ende Dezember 1905 weitere 4 Pfund zu. Anfangs Januar 1906 trat ein fieberhafter Bronchialkatarrh auf mit Appetitsmangel, welcher bis 1. Februar 1906 wieder eine Gewichtsabnahme von 4 Pfund im Gefolge hatte. Nach Ablauf dieser Erkrankung (Mitte Februar) wurde eine neue Mageninhaltsuntersuchung gemacht, welche ergab: Ges.-Acid. = 102, freie HCl = 32. Stuhlgang nach Probediät: Breiig, fettreich, Reaktion sauer. Makroskopisch: Kein Bindegewebe, keine Fleischreste, kein Schleim. Mikroskopisch: reichlich Fett, auch in Nadeln- und Tropfenform (Neutralfett?), einigem mit Jod sich färbende Pilze. Sublimatprobe: ausschließlich Rotfärbung. Brütschrankprobe negativ. Bei der Säckchenprobe zeigt sich, daß die Gewebkerne jetzt sämtlich verdaut sind.

Epikrise. Der 41jährige Patient leidet seit der Jugend an dünnem Stuhlgang. Mit 25 Jahren Typhus. Seit 6 Jahren bestehen heftige Durchfälle, seit 2 Jahren erhebliche Abmagerung und Kräfteverfall. Die Magenuntersuchung ergibt normale Säurewerte, aber leichte motorische Insuffizienz. Der Stuhlgang weist die Zeichen einer Pankreaserkrankung auf: zahlreiche makroskopisch erkennbare Fleischreste, viel Fett, mikroskopisch außerdem Stärke. Säuregärung. Daneben besteht ein leichter Dünndarmkatarrh (gallenfarbstoffhaltige kleine Schleimflocken). Die Säckchen-

probe ergibt das Erhaltenbleiben sämtlicher Kerne. Unter regelmäßigem Gebrauche von Pankreon und täglichen Magenausspülungen langsame, aber stete Besserung, welche innerhalb eines Vierteljahres zu einer Gewichtszunahme von 4 Kilo führt. Eine erneute Untersuchung nach 5 Monaten (im Anschluß an eine Influenza) ergibt, daß die Zeichen der Pankreassekretionsstörung geschwunden sind: keine makroskopisch erkennbaren Fleischreste mehr, Kerne bei der Säckchenprobe verdaut, keine freie Stärke und infolgedessen auch keine Gärung mehr. Gleichzeitig ist der begleitende Dünndarmkatarrh beseitigt. Dagegen besteht noch eine erhebliche Verschlechterung der Fettausnutzung. Seitens des Magens ist insofern eine Besserung zu verzeichnen, als keine Motilitätsstörung mehr nachweisbar ist. Die HCl-Sekretion ist jetzt über das Normale gesteigert.

Der näheren klinischen Besprechung der hier mitgeteilten Beobachtungen mögen noch einige Bemerkungen über die Berechtigung der Diagnose „funktionelle Pankreasachylie“ vorausgeschickt werden.

Daß es sich tatsächlich bei unseren Fällen um eine Sekretionsstörung des Bauchspeichels gehandelt hat, ist, glaube ich, in den Krankengeschichten genügend begründet. Ein Zweifel könnte sich höchstens in dem Sinne geltend machen, daß ev. eine Affektion des Darmes allein zur Erklärung der beobachteten Verdauungsstörungen ausreicht. Dem widersprechen aber die Erfahrungen der Ausnutzungsversuche, welche von Fr. Müller, v. Noorden und deren Schülern, ferner von Weintraud, v. Hößlin und zahlreichen anderen Forschern bei den verschiedensten Darmerkrankungen ausgeführt worden sind (14). Das Ergebnis dieser Versuche läßt sich dahin zusammenfassen, daß Ausnutzungsverluste von 10% der N-Substanzen und 18—20% der Fette nur bei wenigen organischen Erkrankungen, eigentlich nur bei schwerer Darmtuberkulose, Amyloidose oder Mesenterialdrüsentuberkulose vorkommen, Zuständen, die selbstverständlich für unsere Fälle nicht in Betracht kommen. Bei allen anderen Darmerkrankungen, speziell bei Stauungszuständen und den verschiedenen Formen der Diarrhöe, den funktionellen sowohl wie den durch Katarrh und Typhus bedingten, erreichen die Ausnutzungsverluste nur ganz ausnahmsweise so hohe Werte, sie betreffen vor allem nicht alle 3 Gruppen von Nahrungsmitteln gleichzeitig, am ehesten noch das Fett. N-Verlusten von dem Doppelten des Normalen begegnet man hier allenfalls, wenn eine

unzweckmäßige, schlecht resorbierbare Nahrung gereicht wurde — nicht aber bei einer so blanden Diät wie der Probekost.

Mehr noch unterscheiden sich unsere Fälle von den einfachen Darmaffektionen durch den Ausfall der Kernverdauung. Diesem Zeichen muß ich nach meinen Erfahrungen mit der „Säckchenprobe“ die größte Bedeutung beilegen, denn ich habe es außer bei Pankreaserkrankungen nur bei Darmamyloid gefunden. Leider ist die Säckchenprobe etwas umständlich, sie erfordert häufig die Anfertigung mikroskopischer Schnittpräparate. Ich halte es indes jetzt für möglich, daß man beim Gebrauche der Probediät auch ohne Säckchenprobe die Diagnose oder wenigstens einen begründeten Verdacht auf Pankreassekretionsstörung aussprechen kann, nämlich wenn regelmäßig großer Fettreichtum (ev. Neutralfetttropfen), makroskopisch erkennbare Fleisch(nicht bloß Bindegewebs-)stücke und Stärkereste (mikroskopisch oder durch die Nachgärung) zusammenfallen. Wenn ich vorhin sagte, daß ausnahmsweise auch bei anderen Darmerkrankungen als Amyloid und schwerer Tuberkulose derartige, alle 3 Nahrungsmittelgruppen umfassende Kotverluste vorkommen, so glaube ich heute, daß es sich bei diesen Fällen häufig um eine Mitbeteiligung des Pankreas handelt. In Betracht kommen hier namentlich die schweren Magen-Darmerkrankungen der Kinder mit und ohne Atrophie und die von Schütz (15) so genannten chronisch-dyspeptischen Diarrhöen.¹⁾ Ich werde auf dieselben noch zurückkommen.

Fraglich kann es sein, ob bei unseren Kranken wirklich ein völliges Versiegen der Bauchspeichelabsonderung, eine Pankreasachylie vorgelegen hat oder nur eine einfache Herabsetzung der Sekretion, eine Hypochylia pancreatica. Für die letztere Annahme kann man anführen, daß die Ausnutzungsverluste, wenn sie auch über die bei einfachen Darmaffektionen beobachteten Werte hinausgehen, doch bei weitem nicht die Zahlen erreichen, die im Tierexperiment nach Entfernung der Bauchspeicheldrüse und beim Menschen in sichergestellten Fällen völliger Degeneration des Pankreas gefunden worden sind. Auf der anderen Seite haben aber die Erfahrungen mit der Säckchenprobe gelehrt, daß das völlige Erhaltenbleiben der Kerne in den passierten Fleischstückchen nur bei hochgradigen Störungen der pankreatischen Sekretion vorkommt, nicht aber bei nur partieller Erkrankung der Drüse (s. o.).

1) Anm. bei der Korrektur: Auch in der Brugsch'schen Arbeit (l. c.) finden sich einige als Dyspepsie und Darmneurose bezeichneten Fälle mit hohen Fett- und N-Verlusten, die vielleicht hierher gehören.

Hier besteht also ein Widerspruch, den ich vorläufig nicht zu lösen imstande bin. Möglich ist es ja, daß bei funktionellem Darniederliegen der Bauchspeichelabsonderung eine weitergehende Kompensation durch die übrigen Verdauungssekrete zustande kommt, als bei organischer Zerstörung der Drüse, aber diese Vermutung ist doch nur ein Notbehelf, um so mehr als bei unserem 1. Patienten auch die Magensekretion und in Fall 2 sogar die Gallenabsonderung mitbetroffen war. Wenn man aber bedenkt, daß einerseits überhaupt nur hochgradige Störungen der pankreatischen Funktion klinisch nachweisbare Verdauungsstörungen im Gefolge zu haben pflegen und daß andererseits auch bei der sog. Achylia gastrica ein Rest der Absonderung häufig noch bestehen bleibt, so wird man die von mir gewählte Bezeichnung Achylia pancreatica berechtigt finden.

Endlich das Wort „funktionell“. Gewiß ist auch eine organische Erkrankung der Drüse bei unseren Kranken möglich, wenigstens bei Fall 1 und 3, aber wahrscheinlich ist sie nicht. Vermutlich würde es bei einer so langen Dauer des Leidens dann schon zu einer irreparablen Schrumpfung des Organs gekommen sein, oder es hätten sich doch noch andere Symptome (Glykosurie, Steinkoliken etc.) hinzugesellt. Eine Besserung der Verdauungsstörung durch regelmäßigen Gebrauch von Pankreatinpräparaten wird auch bei organischen Pankreasleiden beobachtet, nicht aber ein so auffallendes Persistieren des erzielten Erfolges nach dem Aussetzen. Entscheidend dürfte das Wiedereintreten der Kernverdauung sein, das in allen Fällen während der Rekonvaleszenz konstatiert wurde.

Soviel über die Diagnose. Das klinische Interesse unserer Fälle konzentriert sich in erster Linie auf die Frage nach ihrer Stellung in der Pathologie der Verdauungsstörungen. Wenn auch nur in dem ersten Falle eine vollkommene Achylie des Magens bestand — im zweiten war sie erst während des Rückfalles vorhanden und im dritten wurde sie ganz vermißt —, so liegt doch der Gedanke nahe, daß die Störung der Bauchspeichelabsonderung ihren Ursprung vom Magen genommen hat, daß also die Fälle in die große Gruppe der von mir so genannten gastrogenen Diarrhöen (16) einzureihen sind. Wissen wir doch durch Pawlow, daß die Salzsäure des Magens der mächtigste Förderer der Bauchspeichelsekretion ist, und daß eine natürliche oder künstliche Abstumpfung derselben auch die Pankreassekretion hemmen kann (17). Andererseits ist durch v. Noorden's vielfach bestätigte Untersuchungen sichergestellt, daß bei Anacidität des Magens die Aus-

nutzung der Nahrungsstoffe im Darm eine vollkommen normale bleiben kann. Nur bei maximalen Anforderungen an die Verdauungskraft versagt sie anscheinend regelmäßig (v. Tabora (17)). Diese ganze Frage ist aber in ein anderes Stadium getreten, seitdem wir wissen, daß es bestimmte Formen von Diarrhöen akuten, recidivierenden oder chronischen Charakters gibt, die durch Störungen der Magensaftabsonderung hervorgerufen werden. Nach den ersten Schilderungen derselben durch Oppler (19) und Einhorn (20) schien es, daß diese Diarrhöen an das Bestehen einer Achylia gastrica gebunden seien, die inzwischen erweiterten Erfahrungen (Schütz (15), A. Schmidt (16)) haben aber gelehrt, daß sie auch bei atonischen Zuständen des Magens mit nur wenig veränderter chemischer Funktion und selbst bei völlig normaler Magenarbeit vorkommen können. In solchen Fällen ist der Nachweis, daß sie ihren Ursprung vom Magen genommen haben, oft nur schwer zu erbringen: wichtige Hinweise liefern hier ev. die Anamnese (vorausgegangene Magenstörungen), das Erscheinen von reichlichem Bindegewebe in den Fäces nach Probediät, das mit Sicherheit für eine ungenügende Funktion des Magens verwertet werden kann, ferner der prompte Erfolg einer auf den Magen gerichteten Therapie (Darreichung von HCl, regelmäßige Ausspülungen) und endlich der Nachweis besonderer, die Kotflora oft ganz beherrschender Mikroorganismen in den Entleerungen (Hefe, Sarcine, lange Bazillen, Bac. fluorescens, Proteus, Kokken usw.). Diese Mikroben müssen, um in den Darm gelangen zu können, den Magen unter günstigen Bedingungen — also zu einer Zeit, wo seine Arbeit in irgendeiner Weise gestört war — passiert haben, sie müssen ferner, um im Darmlumen festen Fuß fassen zu können, gute Entwicklungsbedingungen — schlechte Verdauung — dort vorgefunden haben. Wahrscheinlicher ist es noch, daß sie in den betreffenden Fällen zu wiederholten Malen Gelegenheit zur Ansiedelung gefunden haben, daß also rekurrierende Störungen der Magen- und Darmverdauung die eigentliche Ursache bilden. Später kann dann die Magenstörung sich ausgleichen und die Darmerkrankung einen vollständig selbständigen Charakter annehmen. Derselbe braucht nicht mehr rein funktioneller Natur zu sein, er kann zu echter Darmentzündung führen. Das sind dann die Fälle „chronischer dyspeptischer Diarrhöen“ Schütz's. Daß der genetische Zusammenhang der Dinge wirklich so ist, wie ich ihn hier geschildert habe, ist zwar in diesem Stadium nicht ohne weiteres einleuchtend, aber die Beobachtung, daß viele dieser Erkrankungsformen auf die frühe Jugend-

zeit zurückgehen, macht ihn im Zusammenhange mit den oben genannten Zeichen und der bei längerer Beobachtungsdauer selten vermißten zeitweisen Beteiligung des Magens in hohem Grade wahrscheinlich.

Es würde mich zuweit führen, wenn ich die Pathologie der gastrogenen Diarrhöen hier ausführlich besprechen wollte. Nur die Frage ihres Zustandekommens muß ich noch kurz streifen. Während man früher den größten Wert auf den Ausfall der desinfizierenden Kraft der Magensalzsäure legte, habe ich die Belastung des Dünndarmes mit dem bei Anacidität des Magens unverdaulichen Bindegewebe zur Erklärung der sekundären Darmstörungen herangezogen. v. Tabora (21) sucht den Schwerpunkt in der Neigung des eiweißreichen Chymus zur Fäulnis. Schütz stellt sich ganz allgemein den Zusammenhang so vor, daß die gesteigerten Anforderungen, welche bei ungenügender Magenarbeit an die Dünndarmverdauung gestellt werden, allmählich zu einer Insuffizienz dieser letzteren führen. Ich glaube heute, daß alle diese Momente zusammenwirken, nur daß vielleicht in diesem Falle das eine, in jenem das andere Moment mehr in den Vordergrund tritt. Der wichtigste Punkt ist, und das dürften die vorliegenden Beobachtungen zeigen, daß im Gefolge derartiger Störungen auch die Pankreassekretion funktionell geschädigt werden kann. Wenn das hier zum ersten Male sichergestellt wurde, so glaube ich doch, daß meine Fälle nicht isoliert dastehen, sondern daß man für eine Anzahl der hierher gehörigen, insbesondere der von Schütz publizierten Fälle die gleiche Schädigung supponieren darf. Das gilt namentlich für die interessanten Beobachtungen an den 3 Geschwister-Kindern, die Schütz neuerdings (22) mitgeteilt hat. Die Kotbefunde stimmten hier fast völlig mit dem unserer Patienten überein. Ja ich gehe noch weiter, indem ich auch für eine Anzahl der bei Pädatrophy beobachteten schweren Darmstörungen die Vermutung einer Pankreassekretionsstörung ausspreche. Die kolossalen N-Verluste (von 30—50%), welche Heubner (23) hier beobachtet hat und der allgemein bekannte hohe Fettgehalt dieser Stühle sprechen dafür. Freilich steht der Beweis eines funktionellen Bauchspeichelmangels hier noch aus, die einzig greifbare Unterlage bietet die Angabe Arthur Mayer's (24), er habe mittels der Sablischen und meiner Methode bei der Mehrzahl atrophischer und darmkranker Kinder eine „nennenswerte Pankreasfunktion“ nicht mehr nachweisen können.

Zum Schlusse noch einige Worte über den Verlauf und die

XXVIII.

Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Breslau.
(Direktor: Geheimrat Professor Dr. von Strümpell.)
**Zur Kenntnis der von den Harnwegen ausgehenden
Sepsisformen.**

- a. **Katheterfieber durch Staphylococcus pyogenes albus.**
- b. **Allgemeininfektionen mit Bacterium coli.**

Von

Privatdozent Dr. G. Jochmann,
Assistent der Klinik.
(Mit 2 Kurven.)

Unter normalen Verhältnissen ist der größte Teil der Harnwege, Blase, Nierenbecken und Ureter frei von Bakterien. Nur der vorderste Teil der Harnröhre ist von Mikroorganismen bewohnt. Bei einer Reihe von krankhaften Zuständen treten Bakterien im uropoetischen System auf, teils als direkte Krankheitserreger, teils als sekundäre Einwanderer. Bisweilen gelingt es ihnen, ins Blut überzugehen und so entweder schnell vorübergehende Bakteriämien oder ernstere septische Erscheinungen zu veranlassen. Entzündungen und Eiterungen im Nierenbecken, in der Harnblase und der Urethra, vor allem aber Schädigungen der Harnröhrenschleimhaut durch äußere Eingriffe, Bougieren etc. können den Eintritt der Erreger ins Blut vermitteln. Außer den Gonokokken kommen hauptsächlich in Betracht Staphylokokken, Streptokokken, Proteus und das Bacterium coli.

Besonderes Interesse haben in letzter Zeit diejenigen Fälle von allgemeiner Blutinfektion gewonnen, die gelegentlich im Gefolge von Katheterismus, Bougieren, Dilatationen usw. auftreten. Man hat sich lange darüber gestritten, ob die nach solchen äußeren Eingriffen auftretenden plötzlichen Temperatursteigerungen, die unter dem Namen Katheterfieber bekannt sind, durch Infektion mit Bakterien oder durch Intoxikation mit Uringiften bedingt seien.

31*

Auch Shockwirkung hat man vorübergehend als Ursache angenommen. In neuerer Zeit mehren sich die Beobachtungen, die darauf hindeuten, daß in den meisten Fällen von Katheterfieber von kleinsten Schleimhautdefekten aus eine Einschwemmung von Bakterien in die Blutbahn stattfindet. Nachdem schon in den 80er und 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts einige spärliche Mitteilungen über den gelungenen Nachweis der Infektionserreger im Blute bei Katheterfieber erfolgt waren, haben in neuerer Zeit besonders die Mitteilungen von Bertelsmann und Mau¹⁾, sowie von Lenhartz²⁾ dazu beigetragen, unsere Kenntnisse in dieser praktisch sehr wichtigen Frage zu fördern.

Ich teile im folgenden zunächst zwei in mehrfacher Hinsicht bemerkenswerte Fälle von Katheterfieber mit, bei denen die spezifischen Erreger intra vitam im Blute nachgewiesen wurden. In dem einen Falle handelte es sich um eine Staphylokokkensepsis, im zweiten um eine Allgemeininfektion des Blutes mit *Bacterium coli*. Im Anschluß daran wird noch über einen weiteren Fall von Colisepsis nach Infektion der Harnwege berichtet. Den Schluß machen Bemerkungen über die Pathologie der Coli-Allgemeininfektionen.

A. Streptokokkensepsis nach Katheterismus.

Anamnese: Der 25jährige Fleischer S. stammt seiner Angabe nach von gesunden Eltern und ist früher niemals krank gewesen. Während seiner Militärzeit acquirierte er einen Tripper, nach dessen Ausheilung er in der Folgezeit häufig an Beschwerden beim Wasserlassen, Brennen und erschwertem Urinieren gelitten hat. Er unterzog sich deshalb zum erstenmal im Sommer 1904 einer Bougierkur. Im September 1904 heiratete der Patient. Schon in den ersten Monaten der Ehe traten etwa alle 14 Tage bis 3 Wochen nach vorangehendem Schüttelfrost Fieberanfälle auf, die in der Regel 1 bis 3 Tage anhielten. Die Fiebersteigerungen erfolgten jedesmal dann, wenn das Wasserlassen besonders erschwert war. Vom Januar 1905 an litt er fast jede Woche 3 Tage lang an Schüttelfrost und Fieber.

Im Mai desselben Jahres wurde vom Arzt ein Absceß zwischen Blase und Mastdarm festgestellt und eröffnet. Nunmehr schwand das Fieber und blieb 6 Wochen aus. Danach stellte sich allwöchentlich wieder hohe Temperatur und Schüttelfrost ein. Seit Anfang Oktober hat Patient meist zu Bett gelegen und dabei häufige Anfälle von Frösten und Fieber gehabt.

Am 10. November 1905 kam er nach Breslau, um sich einer spezialärztlichen Behandlung zu unterziehen. Er wurde täglich bougiert und ertrug diese Behandlung sehr gut. Ein günstiger Einfluß

derselben machte sich insofern bemerkbar, als bis Anfang Dezember keine Temperatursteigerungen mehr auftraten.

Am 7. Dezember verspürte er frühmorgens beim Erwachen Neigung zum Erbrechen und Frösteln. Er ging jedoch trotzdem wieder zum bougieren ohne seinem Arzt etwas davon zu sagen. Am 12. Dezember wurde er zum letztenmal bougiert. Die nächsten Tage fühlte er sich unwohl und bekam derartiges Fieber, daß er das Bett nicht mehr verlassen konnte. Er verspürte große Mattigkeit, hatte Kopfschmerzen und viel Husten und blutig gefärbten Auswurf. Auch bekam er 2 Tage vor der Aufnahme in die medizinische Klinik Stechen in der linken Brustseite.

Status praesens: Mittelgroßer Mann von grazilem Knochenbau in mäßigem Ernährungszustande. Gesicht stark fieberhaft gerötet. Keine Ödeme, keine Exantheme, keine geschwollenen Drüsen. Im vorderen Teil der Harnröhre dicht hinter der Fossa navicul. eine Striktur; eine zweite Harnröhrenverengung ist in der Pars membranacea gelegen. Von Versuchen zu Bougieren wird hier Abstand genommen, da der Patient seinen Urin spontan entleert und der Verdacht eines vorliegenden Katheterfiebers besteht. Die im hinteren Teil der Harnröhre gelegene Verengung war nach Bericht des behandelnden Spezialarztes zuerst nur für filiforme Bougies durchgängig, hat sich aber im Laufe der Behandlung gut erweitert. Beim Eintritt in die Bougierkur bestand eine hochgradige Cystitis, die fast ganz geschwunden ist.

Kopf nirgends klopfempfindlich. Sensorium frei. Pupillen gleich, reagieren auf Lichteinfall und Konvergenz. Zunge: trocken, stark grauweiß belegt. Schleimhaut des Rachens etwas gerötet.

Thorax: flach, bei der Atmung scheint die rechte Seite etwas zurückzubleiben.

Lungengrenzen: rechts vorn oberer Rand der V. Rippe, schlecht verschieblich, hinten unten beiderseits am X. Proc. mäßig verschieblich. Hinten unten in abhängigen Partien beiderseits etwas verkürzter Schall. Links hinten unten in einem etwa handbreiten Bezirk reichliches Giemen und vereinzelte Rhonchi, Atemgeräusch etwas abgeschwächt. Nirgends deutliches Bronchialatmen. Rechts vorn: von der III. Rippe bis zur Lungengrenze Tympanie, daselbst Vesikuläratmen mit einer mäßigen Menge feinblasiger Rasselgeräusche, besonders im Expirium.

Mäßiger Hustenreiz, reichlicher Auswurf eines zähen rubiginös gefärbten Sputums.

Herz: innerhalb normaler Grenzen. Töne rein. Puls dikrot, sehr frequent, 156, von geringer Spannung, regelmäßig. Leukocytenzahl 9600.

Abdomen: leicht aufgetrieben, ohne Druckempfindlichkeit. Unterer Leberrand 1 Querfinger unter dem Rippenbogen. Appetit mäßig, kein Erbrechen, Stuhl angehalten.

Milz: nicht zu palpieren wegen Meteorismus, jedoch perkutorisch vergrößert.

Urin: mäßige Menge von Albumen. Kein Saccharum, kein Sanguis. Indikan +, Diazoreaktion +. Im Sediment massenhaft hyaline und granulirte Zylinder.

Reflexe in Ordnung. Sensibilität und Motilität intakt.

18. Dezember. Nachts schlecht geschlafen. Heute keine Stiche in der Brust mehr. Keine Kopfschmerzen. Puls etwas kräftiger wie gestern, jedoch immer noch sehr frequent. Hinten rechts von der Spina scapulae nach abwärts hat der Lungenschall überall etwas tympanitischen Beiklang. Hinten rechts unten jetzt deutlichere Dämpfung mit gienenden Geräuschen und abgeschwächtem Atmen. Hinten links wie gestern. Links vorn im IV. Interkostalraum Rasseln beim Expirium.

Entnahme von 20 ccm Blut aus der Cubitalvene, Verteilung desselben auf 5 Röhrrchen mit flüssig gemachtem Agar und Ausgießen auf ebensoviel Petrischalen.

19. Dezember. Vorn beiderseits kein normaler, sondern etwas tympanitisch-gedämpfter Lungenschall, links bis zur III., rechts bis zur VI. Rippe. Atemgeräusch ist kaum noch hörbar, aber einzelne Rhonchi.

Am Rücken rechts hinten im unteren Drittel der Schall gedämpft, links handhoch gedämpft, darüber tympanitischer Schall. Oberhalb der Dämpfung rechts hinten unten reichliches feuchtes Rasseln, Atemgeräusch abgeschwächt. Links hinten unten diffuse bronchitische Geräusche, Atemgeräusch abgeschwächt.

Auf den gestern angelegten Blutplatten sind nach 20 Stunden unzählige Kolonien von Staphylococcus pyogenes albus gewachsen. Zunehmende Herzschwäche. Gegen $\frac{1}{2}$ 3 Uhr Exitus letalis.

Sektionsprotokoll: Über mittelgroße kräftig gebaute männliche Leiche. Auf dem Perineum am Übergang in das Skrotum findet sich in der Mittellinie eine grubenförmige Einsenkung der Haut, das darunter liegende Gewebe fühlt sich verdichtet an.

Bei Eröffnung der Brust liegt das Herz in normaler Ausdehnung frei. Beide Brustfellblätter sind mit dem Rippenfell verwachsen. Links in der Axillargegend im Bereich des Unterlappens abgekapseltes, hämorrhagisches, etwa 100 ccm betragendes Exsudat. Zwerchfellstand rechts an der IV., links oberer Rand der V. Rippe.

Herz: Im Herzbeutel trübe gelbliche Flüssigkeit (ca. 25 ccm). Die Herzklappen zeigen keine krankhaften Veränderungen.

Linke Lunge fühlt sich im Bereich des vorderen Randes äußerst derb und fest an, man fühlt runde Infiltrate bis zu Haselnußgröße über der ganzen Lunge verstreut. Die subpleural liegenden Knoten schimmern zum Teil in gelblicher Farbe durch die Pleura hindurch. Beim Einschneiden in die Knoten sehen dieselben z. T. graubraunrötlich aus, z. T. sind sie schon in mehr oder weniger fortgeschrittener Eiterung. Das übrige Lungengewebe zeigt vermehrten Saftgehalt. Die Bronchialschleimhäute stark entzündlich gerötet und mit Schleim bedeckt.

Rechte Lunge gleichfalls in großer Ausdehnung durch nicht mehr ganz frische Membranen mit der Rippenwand verklebt. Das ganze Organ fühlt sich etwas voller und verdichteter an als normal. Auch an dieser Lunge ist ganz besonders reichlich die vordere Randpartie mit Infiltraten und Abscessen ähnlich denen der anderen Seite

durchsetzt. Die Abscesse der rechten Lunge erscheinen infolge ihres mehr infarktähnlichen Aussehens jünger als die der linken.

Bei Eröffnung der Bauchhöhle bedeckt das fettarme durchsichtige Netz die Baueingeweide völlig. Nach Emporheben des Netzes liegen die geblähten, im allgemeinen blassen Darmschlingen vor. Ihre Serosa ist glatt und spiegelnd, kein freier Erguß in der Bauchhöhle.

Milz enorm vergrößert. Länge 22 cm, Breite 12 cm, größte Höhe 4 cm. Kapsel glatt, von braungrauer Farbe. Gewebe weich, auf dem Durchschnitt blaß ziegelrot. Pulpa quillt über die Schnittfläche empor. Hier und da kleine frische Infarkte.

Leber sehr groß, blaß, Acinzeichnung sehr deutlich. Gallenblase, Pankreas o. B. Magen etwas dilatiert, Schleimhaut der Serosa blaß.

Darm: Mesenterialdrüsen nicht geschwollen. Schleimhaut im Bereich des Jejunum blaß. Ileum stellenweise stark gerötet. Im Colon sind die Follikeln mäßig geschwollen. Nebennieren o. B.

Nieren: Linke Niere sehr groß, Kapsel glatt, läßt sich ohne Substanzverlust abziehen. Rinde blaß, leicht getrübt. Der Ureter ist mäßig erweitert. Rechte Niere wie links.

Blase: Blasenwand stark verdickt, sehr derb. Schleimhaut leicht verdickt, im Bereich der hinteren Wand in der Gegend des Trigonum Lieutaudii lebhaft infiltriert, zum Teil mit kleinsten Hämorrhagien durchsetzt. Pars prostatica der Harnröhre o. B. In der Pars bulbosa urethrae findet sich in der Schleimhaut eine etwa 4 cm lange (durch bougieren) gedehnte oberflächlich verzernte eingerissene Striktur. Das Narbengewebe setzt sich in die Nachbarschaft nach unten fort bis in die Gegend der abgeheilten Urethrafistel. Dicht hinter der Fossa navicularis, also im Anfangsteil der Urethra befindet sich eine zweite, in ihrer Konsistenz noch derbere Striktur von etwa 2 cm Länge. Der Bulbus urethrae ist induriert, das Bindegewebe der Nachbarschaft fast knorpelig hart. Die Schleimhaut der Urethra ist im übrigen blaß. Im Plexus prostaticus findet man Thromben in den Venen, sonst ist weder hier noch am kleinen Becken ein krankhafter Befund festzustellen. Hoden o. B.

Halsorgane: Rachenschleimhaut blaß, Tonsillen etwas vergrößert und geschwollen. Schilddrüse, Kehlkopf o. B. Trachealschleimhaut lebhaft gerötet. Aorteninnenwand glatt und glänzend. Ösophagusschleimhaut blaß.

Gehirn: Dura läßt sich leicht von der Pia trennen, Gehirnschubstanz, Schädeldach und Sinus o. B.

Diagnose: Sepsis. Pleuritis adhaesiva et exsudat. sinist. Abscessus permulti pulmonum. Hyperplasia lienis. Cystitis stricturae urethrae. Cicatrix perinei.

Soweit man die anamnestischen Angaben bezüglich der Zeit vor dem Eintritt in die Bougiebehandlung verwerten darf, ist der Fall wohl folgendermaßen zu beurteilen:

Da bei der Autopsie außer den beiden Strikturen keinerlei

andere Infektionsquellen, Abscesse oder dgl. gefunden wurden, so sind die in den letzten Monaten häufig auftretenden Fieberanfalle in der Weise zu erklären, daß der Patient bei dem Versuch, den Urin mit großer Anstrengung durch die verengte Stelle hindurchzupressen, gelegentlich Bakterien durch kleinste Risse oder Epithellücken in der Gegend der Striktur sich selbst ins Gewebe und auf diesem Wege in die Blutbahn gepreßt hat. Da hier die eine Striktur sehr weit vorn gelegen war, dicht an der Fossa navicularis, so müssen wir annehmen, daß die strikturierte Stelle von Bakterien bewohnt war. Gelegenheit zur Infektion war also vorhanden. Außerdem bestand beim Eintritt in die Bougiebehandlung eine schwere Cystitis, die sich erst im Laufe der Kur besserte und ebenfalls als Infektionsquelle in Betracht kommt. Gut im Einklang mit unserer Erklärung der vor der Bougiebehandlung aufgetretenen Fieberanfalle und Schüttelfröste steht auch der Umstand, daß nach dem Beginn der Bougiekur das Fieber zunächst schwand und auch in den ersten 3 Wochen der Behandlung nicht mehr auftrat. Aller Wahrscheinlichkeit nach hat die Dehnung der Striktur und die tägliche völlige Entleerung und Reinigung der Blase den Erfolg gehabt, daß die Cystitis sich besserte und daß der Patient nicht mehr genötigt war, unter so großem Druck wie bisher den Urin herauszubefördern, daß also damit die Gefahr geringer wurde, sich selbst Bakterien in die Gewebe und in die Gefäße hineinzupressen.

Daß dann im Verlaufe der weiteren Behandlung, nachdem etwa 4 Wochen alles gut gegangen war, doch noch als direkte Folge des Bougieirens eine Sepsis auftrat, war ein unglücklicher Zufall, der aber m. E. auch durch die peinlichste Asepsis bisweilen nicht vermieden werden kann. Kleinste Einrisse, wie ein solcher auch bei der Autopsie unseres Falles gefunden wurde, sind bei der Dilatation nicht zu vermeiden. Damit ist schon die Pforte geöffnet, die etwaigen pathogenen Keimen den Eintritt gewähren kann. Meist werden dieselben wohl nicht durch das Bougie hineingebracht, sondern der Urin, der nach der Dilatation entleert wird, kann, sofern er bakterienhaltig ist, wie bei der so häufigen komplizierenden Cystitis die Infektion bewirken. In unserem Falle, wo die Cystitis schon nicht mehr sehr hochgradig war, könnte man sich den Zusammenhang folgendermaßen denken. Der kleine Einriß in der gedehnten Striktur der Pars bulbosa war das Tor, durch welches Bakterien in den Körper eindringen konnten. Da nun noch eine 2. Striktur im vordersten Teile der Harnröhre vorhanden war,

so war es leicht möglich, daß der Urin, wenn er an dieser 2. Striktur sich staute, die dort sitzenden Bakterien abschwemmte und sie in jenen Einriß an der höher gelegenen Strikturstelle hineinpreßte. Einfacher freilich ist die Erklärung, daß von dem aus der Blase strömenden Urin die Infektion der eingerissenen Strikturstelle erfolgte. Die kulturelle Untersuchung des Harns ergab *Staphylococcus albus* in Reinkultur.

Nachdem die pathogenen Keime (*Staphylococcus albus*) ins Blut gelangt waren, haben sie in unserem Falle sich offenbar enorm vermehrt und so die schwere Sepsis verursacht. Auf den Blutplatten fanden sich unzählige Kolonien. Der Ausgang wäre wohl nicht ein so trauriger gewesen, wenn der Organismus nicht durch die vielen, in den letzten Monaten entstandenen Fieberattacken geschwächt gewesen wäre. In den meisten Fällen, das kann man aus Beobachtungen, wie die von Bertelsmann und Mau u. a. beschriebenen, sowie aus unserer weiter unten mitgeteilten Eigenbeobachtung ersehen, widersteht der Organismus siegreich dem Ansturm der Bakterien, da er über genügende Schutzkräfte verfügt, die eine Vermehrung der Keime nicht auskommen lassen, sondern sie nach einiger Zeit abtöten. Klinisch macht sich dann die Einschwemmung der Keime ins Blut nur durch vorübergehende, 1—2 Tage wiederkehrende Fieberanfälle bemerkbar. Daß bei eintretender allgemeiner Sepsis in der Regel eine Vermehrung der Keime im Blute stattfindet, wird zwar von manchen Autoren bestritten, ist aber m. E. doch außerordentlich wahrscheinlich. Ich habe bis jetzt bereits in einer großen Reihe von Sepsisfällen bei mehrfach wiederholten Blutentnahmen entsprechend der Verschlechterung des Gesamtzustandes, auch ein Anwachsen der Keimzahlen auf den Blutagar-Mischplatten beobachten können.

Daß in diesem Falle der *Staphylococcus albus* die allgemeine Sepsis erzeugte, ist in mehrfacher Hinsicht von Interesse. Einmal ist die Blutinfektion mit diesem Kokkus im Vergleiche zu der durch den *Staphylococcus aureus* hervorgerufenen Sepsis ein relativ seltenes Vorkommnis. Zweitens wird durch unsere Beobachtung aufs neue gezeigt, wie wenig der Albus den Ruf verdient, ungefährlicher für den Menschen zu sein als der Aureus, und schließlich weist unsere Beobachtung im Verein mit anderen aus der Literatur darauf hin, daß gerade die Harnwege mit besonderer Vorliebe vom *Staphylococcus albus* als Eintrittspforte bevorzugt werden.

Aus dem Autopsiebefunde waren zunächst bemerkenswert die

multiplen Abscesse in den Lungen, die gerade bei Staphylomykosen mit besonderer Häufigkeit auftreten und als septische Metastasen zu betrachten sind.

Als Eintrittspforte der Blutinfektion hatte offenbar ein kleiner Einriß an der oberen Strikturstelle gedient. Auf den Weg, den die Kokken von da aus genommen haben, deuteten einige thrombosierte Venen im Plexus prostaticus hin. Die Geringfügigkeit der Veränderungen an der Eingangspforte der Sepsis ist nichts Ungewöhnliches. Nehmen wir zu unserem Autopsiebefunde noch 6 andere, mir zugängliche Sektionsergebnisse von Katheterfieber aus der Literatur hinzu, so fanden sich unter 7 zur Sektion gekommenen Fällen 5 mal nur kleinste Einrisse und Schleimhautdefekte an der Strikturstelle, während bei 2 Fällen Prostataabscesse gefunden wurden.

Als Beleg mögen folgende kurze Angaben dienen. Bei einem von Lenhartz beschriebenen Fall von Katheterfieber (*Staphyl. albus*) fehlte an der als Ausgangspunkt der Allgemeininfektion dienenden Strikturstelle die Schleimhaut und war eingerissen. In einem 2. Falle von Kathetersepsis (*Staph. albus*), die mit Endokarditis einherging, fand derselbe Autor eine narbig verengte Stelle der Pars membranacea mit teilweise eingerissener Schleimhaut. Bei zwei weiteren von Lenhartz mitgeteilten Fällen fand sich einmal (Sepsis durch *Staph. aureus*) eine flächenhafte Schleimhautverletzung der Pars membranacea und ein Prostataabsceß und in einem anderen Falle war die Schleimhaut der verengten Stelle intakt, während in der Prostata und in einer Samenblase Eiter nachgewiesen wurde.

Von den 5 durch Bertelsmann und Mau mitgeteilten Beobachtungen gingen 4 in Heilung aus. Bei dem einen zur Sektion kommenden Falle, der mit einer Aortenendokarditis kompliziert war, fand sich an der Strikturstelle kein frischer Riß, jedoch schienen an einigen Stellen kleine Längsrisse bestanden zu haben, die sich wieder epithelisiert hatten.

Hitschmann und Michel (3) fanden bei ihrem Fall von Katheterfieber nur eine Struktur und eine *Via falsa* in der Harnröhre, keine Abscesse.

Bedenken wir ferner, daß bei vielen in Heilung ausgehenden Beobachtungen sich keinerlei lokale Eiterungen bemerkbar machten, so können wir sagen, daß in den meisten Fällen von Katheterfieber der Eintritt der Bakterien ins Blut nicht von lokalen Eiterungen in der Umgebung der Harnröhre aus, sondern von kleinsten Schleimhautdefekten und Einrissen her erfolgt. In Ausnahmefällen, wie z. B. in einem von Schottmüller und Kunz beobachteten Falle sowie bei 2 von Lenhartz erwähnten Beobachtungen, fanden sich ein periurethraler bzw. Prostataabscesse.

Verhältnismäßig oft, 5 mal unter 7 Fällen, ging in den zur Sektion gekommenen Beobachtungen das Katheterfieber mit einer Endokarditis einher.

Lenhartz hatte nach seinen Erfahrungen bei der von den Harnwegen ausgehenden Sepsis den Eindruck, daß die Staphylokokken mit besonderer Vorliebe von den peripheren Abschnitten des uropoetischen Systems (Blase und Harnröhre) ihren Weg ins Blut nehmen, während von den zentralen Abschnitten (Nierenbecken und Ureter) vorzugsweise das Bacterium coli Allgemeininfektionen auslöst. Er bemerkt freilich selbst dazu, daß dabei nicht von einer festen Regel gesprochen werden kann. Nach dem Studium der Literatur und eigenen Beobachtungen scheint es mir, daß allerdings die Staphylokokkensepsis mit besonderer Vorliebe von den peripheren Abschnitten ausgeht, daß aber Coliinfektionen mindestens in gleicher Prozentzahl sowohl von den zentralen wie von den peripheren Teilen des Harnapparates ausgelöst werden.

Zwei von den Harnwegen ausgehende Coliiallgemeininfektionen teile ich in folgendem mit:

B. Allgemeininfektionen mit Bact. coli.

BI. Anna L., Cystitis nach Exstirpation des Uterus wegen Cervix carcinom. Colisepsis.

Die 41jährige Witwe A. L. wurde am 23. Februar 1905 mit folgender Anamnese in die med. Klinik aufgenommen. Am 30. Januar 1905 hatte sie eine Operation wegen Carcinom des Cervix uteri überstanden. Es war damals eine Totalexstirpation ausgeführt worden. Die vorher vorgenommene Cystoskopie hatte eine leichte Entzündung der Blasenschleimhaut, Schwellung und Rötung, besonders am Fundus ergeben, dadurch bedingt, daß das Carcinom am Fundus der Blase inserierte. Ein nach der Operation eingelegter Dauerkatheter blieb 8 Tage hindurch liegen. 4 Tage nach der Operation zeigten sich mäßige Fieberbewegungen, dann blieb bis zum 14. Februar die Temperatur normal, um an diesem Tage auf 38° zu steigen. Man hörte damals über dem rechten Unterlappen Bronchialatmen und kleinblasige Rasselgeräusche. Diese pneumonischen Erscheinungen gingen jedoch schnell vorüber. Schon 2 Tage später hatte die Temperatur die Norm wieder erreicht und blieb normal bis zum 23. Februar. Am Mittag dieses Tages bekam Patientin plötzlich Schüttelfrost und danach Temperaturanstieg auf 40°. Da sich gleichzeitig wieder leichte pneumonische Erscheinungen in den abhängigen Partien der Lunge zeigten, so wurde die Frau in die med. Klinik verlegt.

Bemerkt muß noch werden, daß die Frau nach der am 6. Februar erfolgten Herausnahme des Dauerkatheters noch wiederholt kathe-

terisiert werden mußte, da die spontane Entleerung des Urins sehr erschwert war.

Im übrigen ist aus der Vorgeschichte hervorzuheben, daß die Patientin früher immer gesund gewesen war und 6 Kinder geboren hat, von denen das jüngste 7 Jahre zählt.

Status praesens: Mittelgroße, kräftig gebaute Frau, von gutem Ernährungszustande und blasser Gesichtsfarbe.

Muskulatur etwas schlaff, Fettpolster gering.

Auf dem Bauch in der Linea alba vom Nabel bis zur Symphyse eine Laparotomienarbe.

Pupillen gleich, reagieren auf Lichteinfall und Konvergenz. Zunge trocken, graubelegt. Pharynx o. B. Zähne leidlich.

Lungen: Hinten beiderseits von den abhängigen Partien vom 8. Proc. spin. der Brustwirbel an Schallabschwächung und dichte feinblasige Rhonchi bei verschärftem Vesikuläratmen. Vorn rechts: Untere Grenze am oberen Rand der VII. Rippe, verschieblich. Die ganze rechte Seite vorn gibt tympanitischen Schall. Wenig Husten.

Herz: Grenzen: oberer Rand der IV. Rippe, linker Sternalrand. Spitzenstoß nach innen von der Mammillarlinie im IV. Interkostalraum. Puls 120, von geringer Spannung, regelmäßig, gleichmäßig. Töne leise aber rein.

Abdomen weich, keine Druckempfindlichkeit. Leber, Milz nicht vergrößert.

Häufiges Erbrechen, kein Appetit.

Urin: Muß durch Katheterismus entleert werden. Enthält zahlreiche Leukocyten.

Reflexe o. B. Keine Kopfschmerzen.

24. Februar. Den ganzen Tag über fast ständiger Brechreiz mit mehrmaligem Erbrechen gallig gefärbter Massen.

Über den Lungen hinten unten bei leichter Schallverkürzung ziemlich reichliche fein- bis mittelblasige feuchte Rasselgeräusche; am Tage wenig Husten, kein Auswurf. Geringe Kopfschmerzen. Am Morgen ein breiiger braun gefärbter Stuhl. Das Abdomen ist meteoristisch aufgetrieben, nirgends besondere Druckempfindlichkeit. Leber und Milz nicht geschwollen. Am Nachmittag häufiges Frösteln, kein ausgesprochener Schüttelfrost.

25. Februar. In der Nacht zu heute hat Patientin leidlich gut geschlafen. Heute morgen fühlt sie sich wohler als in den letzten Tagen. Seltener Husten, kein Auswurf. Geringe Kopf- und Brustschmerzen. Viel Durst.

Über den Lungenbefund wie gestern.

Nach einem breiigen braun gefärbten Stuhl heute morgen Meteorismus geringer.

Katheterismus und Entleerung von 1500 ccm eines schwachsauren Urins. Im Urin sind Spuren von Eiweiß und zahlreiche Leukocyten.

Tagsüber leidliches Wohlbefinden. Kein Frösteln. Temperatur stark erhöht, Puls entsprechend beschleunigt, aber leidlich kräftig und regelmäßig. Am Nachmittag einmal geringen Brechreiz ohne Erbrechen.

Patientin ist nicht imstande, trotz der stark gefüllten Blase spontan Urin zu lassen. Durch Katheterismus werden 1200 ccm Urin entleert. Im Harn werden schwach bewegliche, etwa 3—4 mal so lange wie breite Stäbchen mikroskopisch nachgewiesen.

Nachdem am 22. Februar 20 ccm Blut aus einer Armvene der Patientin entnommen und mit flüssig gemachtem Agar zusammen auf 7 Petrischalen verteilt worden waren, sind heute 2 Kolonien lebhaft beweglicher Stäbchen gewachsen.

26. Februar. Patientin hat angeblich in der Nacht wegen Schmerzen im Unterleib ziemlich schlecht geschlafen. Heute morgen fühlt sie sich nach Katheterismus (1160 ccm) sehr erleichtert. Die Schmerzen im Leib ließen unmittelbar nach dem Katheterismus nach. Während der Nacht hatte Patientin spontan ca. 260 ccm Urin entleert.

Die Zahl der auf den Platten vom 22. Februar gewachsenen Kolonien ist auf 8 gestiegen. Die Untersuchung der beweglichen Stäbchen ergab, daß sie alle Merkmale des *Bact. coli* besaßen.

27. Februar. Nachtschlaf schlecht. Am Morgen starke Kopfschmerzen, die im Laufe des Tages nachlassen. Spontane Urinentleerung heute tagsüber unmöglich, so daß bei der schnellen Füllung der Blase dreimal katheterisiert werden muß. Klopfeschall über den Lungen hinten o. B. Das Atemgeräusch hier vesikulär, ab und zu hört man mittel- bis großblasige Rasselgeräusche. Husten sehr selten, kein Auswurf.

Herzgrenzen nicht verbreitert; an der Spitze deutliches systolisches Geräusch, das etwas leiser über dem ganzen Herzen zu hören ist.

Am 1. März traten Durchfälle auf. Im Stuhl waren in Reinkultur Colibazillen nachzuweisen.

Untersuchungen des Urins ergaben die Anwesenheit von zahlreichen Leukocyten und massenhaft Colibazillen (durch Kulturaussaat des Harnes in Reinkultur nachgewiesen). Eine am 1. März vorgenommene Blutentnahme brachte kein positives Resultat mehr.

Die Durchfälle bestanden bis zum 6. März.

Bis zum 14. März mußte Patientin noch katheterisiert werden. Von da ab konnte sie spontan Wasser lassen. Am 18. März hatte sich ihr Befinden so gebessert, daß sie entlassen werden konnte.

Der Urin war zum Schluß kaum noch getrübt, die Menge normal, das Allgemeinbefinden gut.

Die uns hier interessierenden Vorgänge des Krankheitsverlaufes waren also folgendermaßen zu erklären: Es bestand ein Carcinom des Cervix uteri, das am Blasenfundus inserierte. Dadurch war ein Reizzustand der Blasenwand gesetzt worden, der sich bei der Cystoskopie in Schwellung und Rötung der Schleimhaut dokumentierte. Bei der Totalexstirpation des Uterus und der Adnexe mußte ein Dauerkatheter eingelegt werden, der die leichte, bereits bestehende Cystitis noch verschlimmerte. Irgend ein geringfügiger

Epitheldefekt, wie er durch den Dauerkatheter leicht veranlaßt werden kann, genügte dann, um den im Urin vorhandenen und durch die kulturelle Untersuchung nachgewiesenen Colibakterien den Eintritt ins Blut zu vermitteln. So war es zu einer Allgemeininfektion mit *Bact. coli* gekommen, als deren Folge wohl auch die vorübergehenden bronchopneumonischen Erscheinungen zu erklären waren. Die übrigen klinischen und bakteriologischen Momente des Falles werden im Zusammenhange mit der zweiten Beobachtung besprochen.

B II. Hermann S., stud. chem. Cystitis colibacteria, Colisepsis. Als Kind Scharlach und Diphtherie, Masern und Augenentzündung. Sonst stets gesund gewesen bis vor 14 Tagen. Als er früh aufstand (am 27. April) bekam er nach dem Bekleiden plötzlich Schüttelfrost mit darauf folgendem hohem Fieber (41°) und Kopfschmerzen, so daß er sich zu Bett legen mußte. Am Nachmittage desselben Tages war er ca. 2 Stunden lang bewußtlos. Er war so schwach, daß er, als er einen Versuch zum Aufstehen machte, hinfiel. Auch war er zeitweise benommen; fortwährendes Erbrechen und Schmerzen im Epigastrium. Verstopfung.

Am nächsten Morgen trat Besserung ein, am Nachmittag war die Temperatur wieder normal.

An den nächsten 3—4 Tagen traten ähnliche Temperatursteigerungen ein (bis 40°), jedoch ohne Erbrechen. Am 4. Tage war die Temperatur wieder normal, so daß er aufstand und auch etwas Appetit bekam. Tags darauf, Donnerstag — der erste Anfall war Sonntag — bekam er genau zu derselben Zeit wie am Sonntag (früh 8 Uhr) wieder einen noch heftigeren Fieberanfall (bis 41°), jedoch ohne Erbrechen, mit starken Atembeklemmungen. Um 2 Uhr fiel das Fieber plötzlich auf 36° ab. Patient war so schwach, daß er sich nicht bewegen konnte.

Dann folgten bis Sonnabend Fieberanfälle, die etwa 4—5 Stunden dauerten und ein Intervall von etwa 3 Stunden hatten. Das Fieber stieg bis 40°.

Am Sonnabend und Sonntag 36,4° Temperatur und Appetit. Am Montag Nachmittag um 6 Uhr Schüttelfrost und Fieber bis 39,7°, das bis 10 Uhr dauerte.

Es traten in der Folge Anfälle auf von 4—5 Stunden Fieber und 3 Stunden fieberlosem Intervall. Dieser Zustand dauerte 4—5 Tage, dann folgte eine fieberfreie Zeit von 2 Tagen, um wieder einem Fieberanfall Platz zu machen.

Letzter Anfall 1. Mai nachmittags.

Appetit augenblicklich sehr gut.

Stuhl angehalten.

Morbus sexualis: vor 1½ Jahren Gonorrhöe, kein starker Raucher.

Status praesens: Mittelgroßer, kräftig gebauter Mann in mäßig gutem Ernährungszustande. Muskulatur gut, geringes Fettpolster.

Keine Ödeme, kein Ikterus. Der Rücken ist mit zahlreichen Aknepusteln bedeckt.

Lymphdrüsen: in beiden Leistenbeugen je eine ca. erbsengroße, sich derb anfühlende Drüse.

Pupillen mittelweit, reagieren in doppeltem Sinne.

Mund und Rachen: Zunge etwas belegt, feucht, wird gerade herausgestreckt. Sonst o. B.

Zähne leidlich.

Thorax: gut gewölbt, symmetrisch, beide Lungenhälften beteiligen sich gleichmäßig an der Atmung. Lungengrenzen normal, gut verschieblich.

Keine perkutorischen Schalldämpfungen. Überall reines Vesikuläratmen.

Herz: Grenzen normal. Töne rein. Puls gleichmäßig regelmäßig und von normaler Frequenz.

Abdomen: auf Druck nirgends schmerzhaft.

Bauchdecken straff.

Leber nicht palpabel. **Milz** nicht palpabel.

Blase und Harnröhre: Mitunter beim Urinlassen Brennen in der Harnröhre. Im Urin reichlich Leukocyten.

Appetit gut. **Stuhl** angehalten.

Status nervosus: Sensorium frei, keine Kopfschmerzen. Keine Motilitätsstörungen. Sensibilität normal.

Reflexe ohne Besonderheiten.

3. Mai. Abends starker Schüttelfrost. Die objektive Untersuchung ergibt keinen pathologischen Befund. Blutentnahme zwecks bakteriologischer Untersuchung (20 ccm) aus der linken Armvene. Im gefärbten Blutpräparat kein pathologischer Befund.

4. Mai. Fieberfrei. Genaue körperliche Untersuchung ergibt an Lunge, Herz, Abdomen normalen Befund.

Untersuchung: Im gefärbten Blutpräparat nichts Pathologisches nachweisbar. Augenhintergrund ohne Besonderheiten.

6. Mai. Urin wird steril abgenommen; es gelingt weder mit Nelaton, noch mit Silberkatheter durch die Harnröhre zu kommen — starke Blutung.

Mikroskopisch: reichlich Leukocyten und bewegliche Stäbchen. Abends starker Schüttelfrost.

Blutentnahme. Leukocytenzahl 8000.

7. Mai. Im Harne sind in 3 Portionen, welche gesondert aufgefangen wurden, Reinkulturen von *Bact. coli* gewachsen.

8. Mai. Im Blute sind 9 Keime von *Bact. coli* gewachsen. Schüttelfrost.

Die Untersuchung per rectum ergibt eine vergrößerte Prostata, aber keine bedeutende Schmerzhaftigkeit.

9. Mai. Fieberfrei. Kein Organbefund.

16. Mai. Fieberfrei. Urin leicht trübe, enthält *Bact. coli* in mäßig reichlichen Mengen und Leukocyten.

19. Mai. Keine Beschwerden. Urin: Eiweiß + (Spur). Leukocyten mäßig reichlich, vereinzelte bewegliche Stäbchen.

20. Mai. In ambulante Behandlung entlassen.

Kurz zusammengefaßt lag der Fall also folgendermaßen:

Bei einem 22jährigen Patienten entwickelte sich im Anschluß an eine Gonorrhöe eine Harnröhrenstriktur. Im Gefolge der Verengerung der Urethra kam es etwa 1½ Jahre nach der gonorrhöischen Infektion zu einer Cystitis, die durch Colibazillen verursacht war und zu einer Allgemeininfektion mit *Bact. coli* geführt hatte.

Zur Pathologie der Colisepsis.

Durch intravitale bakteriologische Blutuntersuchungen festgestellte Fälle von Allgemeininfektion mit *Bact. coli* sind in noch verhältnismäßig geringer Zahl beschrieben. A priori müßte man ja erwarten, daß bei dem konstanten Vorkommen dieser Bakterien im Darm die Colisepsis zu den häufigeren Vorkommnissen gerechnet werden müßte. Dieser Annahme schienen in den 80er und 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts die postmortalen Blutuntersuchungsergebnisse zu entsprechen, die in einem ungemein hohen Prozentsatz zu positiven Coliblutbefunden führten. Aber der schon damals ausgesprochene Zweifel an der Richtigkeit dieser Resultate und der Zuverlässigkeit der Methodik ist durch spätere Untersucher gerechtfertigt worden. Nach Simmonds (5), der in jüngster Zeit mit einwandfreiem Verfahren postmortale Untersuchungen anstellte, sind auch nach dem Tode Colibazillen nicht sehr häufig im Blute nachzuweisen. Er fand sie unter 1200 Sektionen in 8%, und zwar außer nach Infektionen der Harnwege besonders dort, wo Erkrankungen in der Nachbarschaft des Verdauungstraktus und seltener der Gallenwege vorangegangen waren. Da aber bei solchen postmortal gewonnenen Resultaten immer noch der Einwand möglich ist, daß in einem oder dem anderen Falle agonal oder erst nach dem Tode die Einwanderung ins Blut erfolgte, so bleibt die Zahl der sicher nachgewiesenen Colibakteriämien eine beschränkte.

Das *Bact. coli*, das ja zweifellos bei vielen örtlichen Entzündungen und Eiterungen, so z. B. bei Cholangitis, Cholecystitis, Leberabscessen, Peritonitis, Perityphlitis, Pyelitis, Cystitis u. dgl. eine ätiologische Rolle spielt, verursacht bisweilen septische Allgemeinerscheinungen, die in den meisten Fällen durch eine Toxinämie und nur seltener durch eine gleichzeitige Überschwemmung des Blutes mit Bakterien, durch eine Bakteriämie, bedingt sind. Man findet dementsprechend gerade bei denjenigen Erkrankungen, die doch in der Regel durch die lokale Tätigkeit dieser Bazillen

hervorgerufen werden, bei Cholelithiasis und Cholecystitis verhältnismäßig selten Colibazillen im Blut. Ich habe bisher in fast allen, an der hiesigen Klinik zur Beobachtung kommenden Fällen von Gallensteinkolik auf der Höhe des Anfalls und Fiebers Blutuntersuchungen gemacht und dabei niemals eine Bakteriämie konstatieren können. Dagegen treten bei ausgedehnten Eiterungen im Lebergebiete die Bazillen öfter ins Blut über. (Positive intravital erhobene Blutbefunde dieser Art werden von Netter (6), Legendre und Raoult (7), Hanot (8), Curschmann (9), Lenhartz und Wenhardt (10) berichtet.) Gelegentlich hat man auch bei Erkrankungen, die vom Darm ausgingen Colibazillen im Blute gefunden, so in einem Falle von akuter Enteritis (F. Holst (11)) und bei Dysenterie (Alessandri (12)). Ob dabei das *Bact. coli* zugleich primär der Erreger der Darminfektion war oder erst sekundär einwanderte, bleibt dahingestellt. Eine sekundäre Coli-Bakteriämie kommt bisweilen im Verlauf von Erkrankungen der Darmschleimhaut zur Beobachtung, z. B. bei Cholera asiatica. Auch typhusähnliche Affektionen (hohes Fieber bei niedrigem Puls, Milzschwellung, Durchfälle, Leibschmerzen), bei denen Colibazillen im Blute kreisten, sind beschrieben worden (Widal und Lemmiere (13)). In seltenen Fällen fand man dieselben Bazillen als Erreger der Blutinfektion auch bei puerperaler Sepsis (Lenhartz, Lemmiere (14)).

Am häufigsten spielt das *Bact. coli* die Rolle eines Sepsiserregers bei den uns hier spezieller interessierenden Allgemeininfektionen, die von den Harnwegen ihren Ausgang nehmen. Wir berührten schon oben die Frage, ob mehr die peripheren Abschnitte, Blase und Harnröhre, oder die zentralen Teile des Harnapparats, Ureter und Nierenbecken als Ausgangspunkt solcher Sepsisformen dienen und sprachen uns dahin aus, daß wohl beide Abschnitte gleich häufig in Betracht kommen. Als Beleg für diese Anschauung mögen folgende kurze Angaben aus der Literatur dienen.

Zwei vom Nierenbecken ausgehende Coli-Allgemeininfektionen mit positivem Blutbefund sind von Lenhartz mitgeteilt worden. Ein zweiter Fall, den Sittmann und Barlow (15) bereits 1894 beschrieben, kann ebenso hierher wie in die nächste Kategorie gerechnet werden, da der Patient an Pyelitis sowohl wie an Cystitis litt.

Von der Blase bzw. von einer Cystitis nahm die Sepsis ihren Ausgang in einem Fall von Albarran (16) und bei meinen oben mitgeteilten Eigenbeobachtungen.

Die Harnröhre bildete die Eintrittspforte in einem Fall von

De Gennes und Hartmann, die schon 1888 auf die Bedeutung des Colibazillus für das Urinfieber hinwiesen, ferner bei einer Beobachtung von Hitschmann und Michel (nach Dilatation einer Striktur) und in 2 Fällen von Bertelsmann und Mau (nach Bougieren).

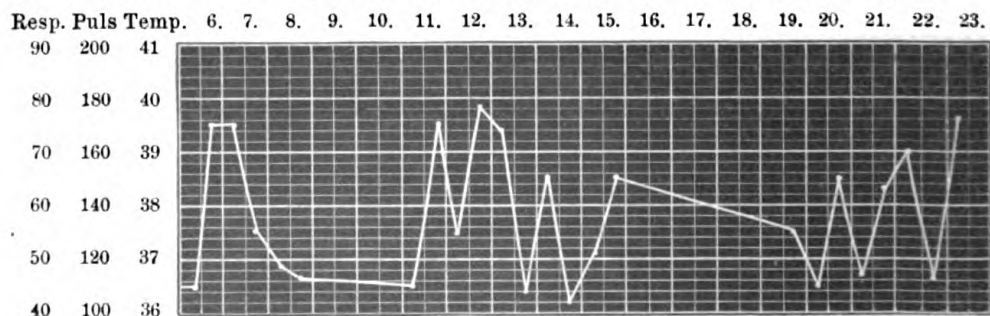
Interessant wäre es, zu untersuchen, ob die mitgeteilten Fälle von Colisepsis Charakteristika aufweisen, die mit einer gewissen Gesetzmäßigkeit bei Coliallgemeininfektionen auftreten und einen speziellen Hinweis auf diese Art der Sepsis gestatten.

Da ist zunächst die Eigentümlichkeit des Fieberverlaufs hervorzuheben. Verhältnismäßig häufig scheint der intermittierende Fiebertypus zu sein, der auch bei dem ersten von mir mitgeteilten Fall sehr schön zu beobachten ist. Das Fieber hatte große Ähnlichkeit mit einer Quotidiana, übersprang freilich auch einmal einen Tag und zeichnete sich durch seine ungemein steilen Schwankungen aus.

Eine ganz ähnliche Kurve habe ich bei einem Falle von Colisepsis und eiteriger Pylephlebitis beobachten können, bei dem zwar die intravitale bakteriologische Blutuntersuchung, wie so häufig bei Coliinfektionen, versagte, wo aber im Blut der Leiche und in dem Eiter der Leberabszesse Colibazillen in Reinkultur gefunden wurden. Die Kranke hatte dabei tägliche Abendtemperaturen von 40—41°, während die Morgentemperaturen zwischen 36° und 37° schwankten. Gegen Abend trat dabei stets ein heftiger Schüttelfrost ein.

Einen gleichen Fiebertypus zeigte der bereits 1896 von Hitschmann und Michel beschriebene Fall von Colisepsis nach Katheterismus. Ich setze die nach der Krankengeschichte rekonstruierte Kurve zum Vergleiche hierher.

Kurve 1. Colisepsis nach Katheterismus (Hitschmann u. Michel).



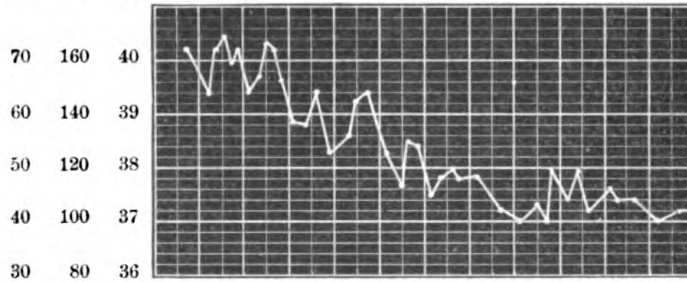
Lenhartz bildete in seinen septischen Erkrankungen zwei ähnliche Kurven ab, die von Colisepsisfällen, einer septischen Pylephlebitis und einer Sepsis nach Abort herrührten und machte be-

sonders auf die Neigung zu großen Sprüngen in dem Temperaturverlauf aufmerksam.

Daß dieser Fiebertypus jedoch nicht als absolute Regel hingestellt werden kann, lehrt der Fieberverlauf von Fall BI, der eine mäßig remittierende und lytisch abklingende Kurve zeigte.

Kurve 2. Fall BI. Colisepsis nach Katheterismus und Cystitis.

Resp. Puls Temp. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 1. III. 2. 3. 4. 5. 6.



Entsprechend dem intermittierenden Fieber werden die Coli-allgemeininfektionen gewöhnlich auch von Schüttelfröhen begleitet. So hatte Fall 2 jedesmal vor dem Fieberanstieg einen schweren Schüttelfrost zu überstehen. Auch bei dem erwähnten Fall von Pylephlebitis konnte ich täglich Schüttelfröste beobachten. Dagegen blieben dieselben bei dem anderen Fall mit mehr kontinuierlichem Fieber aus. Hier machte sich nur gelegentlich ein leichtes Frösteln bemerkbar.

Die Pulsfrequenz scheint bei der Colisepsis meist der Fieberhöhe zu entsprechen. Bei der einen meiner Beobachtungen Fall BII wurde freilich wiederholt auch trotz hohen Temperaturanstieges keine entsprechende Pulssteigerung konstatiert, so daß man an das Mißverhältnis zwischen Pulsfrequenz und Fieberhöhe beim Typhus abdominalis erinnert wurde. Dieses Verhalten wird aber, wie es scheint, nur ausnahmsweise gefunden.

Von metastatischen Organerkrankungen konnte ich in meinen beiden Fällen nur pneumonische Erscheinungen konstatierten, die als septische bronchopneumonische Herde aufgefaßt werden mußten. Endokarditis bei Colisepsis nach Infektionen der Harnwege sahen Hitschmann und Michel sowie Sittmann und Barlow in ihren Fällen, aber auch über eiterige Metastasen in Nieren, Milz und in der Haut wird berichtet (Hitschmann, Lenhartz), ja selbst Meningitis ist als Metastase bei Colisepsis beobachtet worden (Stern).

Die Milz war in den zur Sektion gekommenen Fällen meist

vergrößert. Bei den hier mitgeteilten Fällen konnte klinisch keine Vergrößerung nachgewiesen werden.

Die Leukocytenzahl scheint bei der Colisepsis meist erhöht zu sein. In einem Falle zählte ich 9200, in dem zweiten 9800. Dieses Auftreten einer Leukocytose bei nicht mit Eiterung einhergehenden Coliinfektionen erscheint mir interessant im Gegensatz zu der Leukopenie im Verlaufe der durch den nahen Verwandten des Colibakteriums, durch den Typhusbazillus, bedingten Bakteriämie. Bei Colisepsis, die mit Eiterung einhergeht, ist wiederholt starke Leukocytose beobachtet worden (Hitschmann u. a.).

Bei dem einen der mitgeteilten Fälle (Fall 1) nahm ich Gelegenheit, auch die Agglutinationsverhältnisse des Blutserums zu prüfen. Da stellte sich nun heraus, daß dasselbe Typhus- und Paratyphusbazillen überhaupt nicht agglutinierte, dagegen wurde ein Colistamm aus unserer Sammlung im Werte von 1:80 agglutiniert. Gegenüber dem eigenen, aus dem Blute der Patientin gezüchteten Stamm hatte das Serum der Kranken einen Agglutinationstiter von 1:160 und zwar konnte derselbe Titer zweimal, sowohl auf der Höhe des Fiebers, wie auch in der Rekonvalescenz festgestellt werden.

Dieser Befund gab mir Veranlassung, mit demselben Stamm bei einer Anzahl von Patienten, die aller Wahrscheinlichkeit nach an lokalen Coliinfektionen litten, Agglutinationsprüfungen vorzunehmen. Ich untersuchte 5 Fälle von Cholelithiasis, die mit akuten Anfällen zu uns kamen und von denen der eine Patient schon seit Jahren an seiner Krankheit litt. Viermal bekam ich dabei Agglutinationswerte von 1:80 und einmal, in dem Falle mit protrahiertem Krankheitsverlauf, einen Titer von 1:320. Schließlich untersuchte ich auch einen Fall mit Ikterus, Lebercirrhose und Cholangitis. Derselbe bot einen Agglutinationstiter von 1:160. Parallelversuche, die ich mit einer anderen aus dem hiesigen hygienischen Institut stammenden Kultur bei denselben Seris vornahm, ergaben nur wenig differente Werte.

Der Ausfall der Serumreaktion ist ja bekanntermaßen bei den Coliinfektionen infolge der Verschiedenheit der einzelnen Colirassen sehr viel weniger eindeutig wie bei Typhusinfektionen. In der Regel agglutiniert das Serum von Menschen, die an Coliinfektionen leiden, wie in dem oben beschriebenen Falle den homologen Stamm, d. h. den aus dem infizierenden Krankheitsherde gezüchteten Stamm meist in beträchtlich höherem Grade als heterologe Stämme. Dabei

gilt folgendes Gesetz (Pfaundler (19)): Wenn ein Serum die Fähigkeit erlangt hat, Colistämme zu agglutinieren, so ist sein Agglutinationsvermögen für den infizierenden Stamm am höchsten, für die anderen Stämme um so geringer, je weniger sie jenem nahe stehen.

Im allgemeinen kann man sagen, daß das Serum normaler Menschen keinen hohen Agglutinationswert gegenüber Colibazillen hat. Ich prüfte das Serum von 8 gesunden Menschen gegenüber dem aus dem Blute von Fall 1 gezüchteten Stamm und fand nirgends höhere Werte als im Höchsthalle 1:40. Von größter Wichtigkeit bei der Beurteilung des Agglutinationswertes gegenüber Colibazillen wird stets die Feststellung der maximalen Agglutinationswirkung sein. Höhere Werte von 1:80 aufwärts werden immer den Verdacht auf eine Coliinfektion lenken müssen. Dabei ist freilich stets daran zu denken, daß positive Agglutinationswerte gegenüber den Colibazillen auch eine Folge von Gruppenagglutination sein können. Es kann ein Typhus oder Paratyphus vorliegen mit hohen Werten gegenüber dem spezifisch infizierenden Bazillus. Dann ist der Agglutinationswert, den man für das *Bact. coli* bekommt, nur ein Ausdruck der Gruppenagglutination. Man kann also nur dann sagen, daß der hohe Coliagglutinationswert spezifisch für eine Coliinfektion ist, wenn man erstens einen hohen Titer, also mindestens 1:80 bekommt, und wenn man, wie in dem oben beschriebenen Fall 1 die Reaktion des Serums gegenüber Typhus und Paratyphus geprüft und als negativ gefunden hat. Ist schließlich auch noch gegenüber dem Typhus- und Paratyphusbazillus ein Agglutinationswert vorhanden, so muß durch den Castellani'schen (20) Absättigungsversuch die Typhus- bzw. Paratyphuskomponente bei dem Zustandekommen der Agglutination ausgeschaltet werden, um festzustellen, ob auch dann noch positive Coliagglutination zurückbleibt.

Nachdem die oben mitgeteilte Beobachtung von Colisepsis Gelegenheit gegeben hatte, die Agglutinationsverhältnisse an einem besonders reinen Fall zu studieren und, nachdem ich bei 6 anderen, mehr lokalen Coliinfektionen verhältnismäßig hohe Agglutinationswerte bekommen habe, möchte ich mich doch nicht so ganz ablehnend wie Köhler und Scheffler (21) u. a. gegenüber der Serodiagnose der Colibazillose verhalten. Ich glaube, daß z. B. bei der Differentialdiagnose zwischen Cholelithiasis und anderen Schmerzattacken sowie bei der Unterscheidung zwischen entzündlichen und cirrhotischen Prozessen der Leber ein hoher Agglu-

tionstiter gegenüber Colibazillen unter Berücksichtigung aller anderen Momente mit Vorteil als unterstützendes Symptom für die Diagnose herangezogen werden kann.

Zur Vervollständigung habe ich noch versucht, bakterizide Stoffe in dem Blutserum der an Colisepsis Erkrankten nachzuweisen. Ich ging dabei genau nach dem Verfahren vor, wie es Stern für seine bakterizide Reaktion beim Typhus abdominalis empfiehlt. Es ist mir jedoch nicht gelungen, irgendwelche bakterientötende Stoffe nachweisen zu können.

Literatur.

1. Bertelsmann u. Mau, Das Eindringen von Bakterien in die Blutbahn als eine Ursache des Urethralfiebers. Münch. med. Wochenschr. 1902 Nr. 13.
 2. H. Lenhartz, Die septischen Erkrankungen. Wien, Alfr. Hölder 1903. Nothnagel's spez. Path. u. Ther. III. Bd. IV. Teil 1. Abteil.
 3. Hitschmann u. Michel. Eine vom Bact. coli commune hervorgerufene Endokarditis und Pyämie. Wien. klin. Wochenschr. 1896.
 4. Schottmüller u. Kunz cf. Bertelsmann u. Mau.
 5. Simmonds, Über die Methode der bakteriologischen Blutuntersuchung an der Leiche. Virchow's Archiv CLXXV 1904.
 6. Netter, De l'endocardite végétante-ulcéreuse dans les affections des voies biliaires. Arch. de Phys. VIII 1886.
 7. Legendre u. Raoult, Soc. méd. des hôpitaux 1892.
 8. Hanot, Note sur l'action du colibacille dans l'ictère grave hypothermique. Compt. rendus de la Soc. de Biol. 1894.
 9. Curschmann, Münch. med. Wochenschr. 1900 Nr. 9 p. 303.
 10. Wenhardt, cit. nach Baumgarten's Jahresbericht 1897.
 11. F. Holst, cit. nach Baumgartens Jahresbericht 1898.
 12. Alessandri, Zentralbl. f. Bakt. XXIII Nr. 16.
 13. Widalet Lemierre, Colibazillen-Septikämie. Gaz de Hôpit. 1904 Nr. 81.
 14. Lemierre, L'ensemencement du sang pendant la vie. Paris 1904.
 15. Sittmann u. Barlow, Über einen Befund von Bact. coli im lebenden Blute. Deutsches Arch. f. klin. Med. LII 1894.
 16. Albarran, Étude sur le Rein des Urinaires. Paris 1889.
 17. De Gennes u. Hartmann, Note sur les abcès miliaires du rein et sur l'injection urineuse. Bull. de la société anatomiques de Paris 1888.
 18. Stern, R., Zur Kenntnis der pathogenen Wirkung des Colibazillus beim Menschen. Deutsche med. Wochenschr. 1893 Nr. 26.
 19. Pfaundler, Spezielle Immunitätslehre, betr. Bact. coli im Kolle-Wassermann'schen Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.
 20. Castellani, Die Agglutination bei gemischter Infektion. Zeitschr. f. Hygiene u. Infekt. 1902 Bd. 40.
 21. Köhler, F. u. W. Scheffler, Die Agglutination von Fäkalbakterien bei Typhus abdominalis durch das Blutserum. Münch. med. Wochenschr. 1900.
-

XXIX.

Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg
(Direktor Geh.-Rat Erb).

Diffuse Phlegmone des ganzen Ösophagus und Magens.

Von

Dr. Maximilian Pfister,
Assistenzarzt der Klinik.

Unter den pathologischen Veränderungen der Speiseröhre und des Magens ist die eiterige Entzündung eine seltene und schwer mit Sicherheit zu diagnostizierende Erkrankung; sie ist in so ausgedehntem Grade wie bei dem vorliegenden, in der medizinischen Klinik beobachteten Falle noch nicht beschrieben worden. Derselbe verdient daher allgemein bekannt zu werden, zumal auch die klinischen Erscheinungen so ausgeprägt waren, daß mit großer Wahrscheinlichkeit die richtige Diagnose gestellt werden konnte.

Ein 21 Jahre alter Landwirt, angeblich früher nie ernstlich krank, war am 6. November wie gewöhnlich gesund frühmorgens zur Arbeit aufs Feld gegangen. Ganz plötzlich waren gegen 8 Uhr Schmerzen im Halse beim Schlucken aufgetreten, die ihn jedoch an seiner Arbeit nicht weiter hinderten; sonst hatte er den ganzen Tag über keine weiteren Beschwerden, nur das Schlucken machte ihm zunehmend größere Mühe, besonders feste Speisen und warme Getränke schmerzten ihn heftig im Halse. In der Nacht schlief er noch ganz gut.

Am nächsten Tage waren die Schmerzen viel heftiger geworden, es war ihm nicht mehr möglich, feste Speisen zu schlucken, aber auch Getränke verursachten ihm beim Schlucken so starke Beschwerden, daß er sich scheute, etwas zu sich zu nehmen. Der Hals soll äußerlich und zwar besonders auf der linken Seite angeschwollen gewesen sein. Der Patient hatte leichtes Kopfweh und Stechen mitten auf der Brust, hauptsächlich bei Bewegungen. Nichtsdestoweniger arbeitete er noch den ganzen Tag; als er jedoch abends nach Hause kam, fühlte er sich nicht recht wohl, war sehr müde und legte sich gleich zu Bett. In der Nacht konnte er wegen der Schmerzen im Halse nicht schlafen.

Am 8. November blieb er zu Bett liegen, da er sich schwach und krank fühlte. Die Schmerzen im Halse und auf der Brust bestanden

in unveränderter Heftigkeit dauernd fort, auch das Sprechen tat ihm weh; ferner hatte er einige Male gallig aussehende Flüssigkeit erbrochen. Eigentliches Frostgefühl will Patient nicht gehabt haben, doch sei ihm öfters heiß geworden.

In der folgenden Nacht waren die Schmerzen fast unerträglich; es wurde deshalb zum ersten Male der Arzt geholt, der durch eine Morphinum-injektion Linderung zu verschaffen suchte. Am 4. Tage hatte sich sein Befinden weiterhin rasch verschlechtert; es trat wiederholtes Erbrechen auf.

Bei seiner Aufnahme in die medizinische Klinik am 10. Novbr. klagte der Patient hauptsächlich über fortwährende starke Schmerzen im Halse und unter dem Brustbein, die sich beim Schlucken bis zur Unerträglichkeit steigerten, über große Mattigkeit, Kopfwahl und unstillbares Durstgefühl. Von einer Ursache für seine Erkrankung wußte Patient nichts zu berichten; er wurde genau danach gefragt, ob er nicht etwa einen Knochen oder sonst einen Körper, der ihn hätte verletzen können, verschluckt, oder irgend eine ätzende Flüssigkeit getrunken habe; er verneinte alles.

Bei der Untersuchung bot der mittelgroße Patient das Bild eines schwer kranken Mannes. Zeichen von Indolenz im psychischen Verhalten, wie sie nach Angabe des einweisenden Arztes beim Patienten selbst wie auch bei einigen Mitgliedern der Familie bestehen sollten, ließen sich bei dem schweren Allgemeinzustand nicht sicher feststellen. Das Gesicht war blaß, gelblich und eingefallen, der Ausdruck matt und ängstlich, der Körper mager, die Haut trocken und schlaff, Atmung kaum beschleunigt, aber etwas oberflächlich, Zunge dick weiß belegt, mit Neigung zum Trockenwerden, starker Foetor ex ore. Wunden oder Spuren von Verätzungen auf der Zunge oder sonst an der Mundschleimhaut nirgends zu sehen, Tonsillen, weicher Gaumen und hintere Rachenwand etwas gerötet, aber nicht geschwollen. Im unteren Halsdreieck der rechten Seite eine weiche, auf Druck schmerzhaft Schwellung etwa von der doppelten Größe eines Fünfmarkstücks, am Unterkieferwinkel derselben Seite einige kleine, leicht geschwollene Drüsen. Bei Druck auf den Kehlkopf und besonders die Gegend direkt über dem Schildknorpel wird lebhafter Schmerz geäußert, weiter bestand eine deutliche Druck- und in noch höherem Maße Perkussionsempfindlichkeit längs des ganzen Sternums, während die Magengegend und speziell das Epigastrium weniger empfindlich waren. Das Abdomen war weder aufgetrieben oder besonders gespannt, noch bot es sonst bei der Untersuchung irgendwelche pathologischen Verhältnisse, ebenso ergaben Herz und Lungen normalen Befund. Leber und Milz nicht nachweisbar vergrößert; per rectum nichts Abnormes; Nervensystem ohne pathologische Veränderungen. Der Urin enthielt reichlich Albumen, mikroskopisch Leukocyten, Epithelien und spärlich hyaline und fein granulierte Zylinder. Die Temperatur ging am ersten Tag der Beobachtung nicht über 37,9°, der Puls war leidlich kräftig, regelmäßig und ziemlich weich, 108.

Beim Versuch zu schlucken machte der Kranke unter schmerzhafter Verziehung des Gesichts angestrengte Würgbewegungen, wie man es bei Leuten mit hochgradiger Angina parenchymatosa oder

sonstigen entzündlichen Schwellungen im Rachenraum sieht; auf diese Weise vermochte er unter großen Schmerzen jedesmal einen kleinen Schluck Wasser hinunterzubringen. Bei der Untersuchung mit dem Kehlkopfspiegel zeigte sich die ganze Schleimhaut des unteren Pharynx- und Glottiseinganges stark gerötet, glänzend und entzündlich geschwollen, die Epiglottis verdickt, an manchen Stellen am Rande leicht erodiert, die beiden Ligg. ary-epiglottica ebenfalls geschwollen und ulceriert, im rechten Sinus piriformis ein eiterig belegter, länglicher, apfelsinenkerngroßer Schleimhautdefekt; die Stimmbänder erschienen intakt. Das Ganze machte den Eindruck einer erst einige Tage bestehenden akuten Entzündung.

Im weiteren Verlauf der Krankheit trat rasch eine zunehmende Verschlechterung ein.

Am 11. November klagte der Patient über heftige Schmerzen im Leib, die Magengegend und das Epigastrium waren äußerst druckempfindlich geworden, deutliche peritonitische Symptome bestanden jedoch nicht; Erbrechen war seit der Aufnahme nicht mehr erfolgt, die Temperatur war bis auf $38,2^{\circ}$ gestiegen, der Puls wurde sehr frequent und klein, die Atmung in geringem Grade dyspnoisch. Gegen Abend fing der Patient an zu delirieren, zeigte eine auffallend große Unruhe und war in der Nacht kaum im Bett zu halten. Trotz wiederholter Morphiuminjektionen jammerte er ständig über unerträgliche Schmerzen vom Rachen herunter unter das Sternum ins Epigastrium; es erfolgte 2 mal Stuhl ins Bett, der weder Blut noch Eiter enthielt.

Am 12. November, also am 7. Krankheitstage, trat unter zunehmenden Kollapserscheinungen der Tod ein.

Bei der Frage der klinischen Diagnose bot der mit dem Kehlkopfspiegel erhobene Befund einer Pharyngitis ulcerosa einen wesentlichen Anhaltspunkt. Es wurde aus dem Absceß am Halse und den Schmerzen unter dem Sternum angenommen, daß der entzündliche Prozeß sich weiter nach unten ins periösophageale Gewebe fortgepflanzt und wie die große Empfindlichkeit im Epigastrium und der Magengegend anzeigten, auch auf den Magen übergegriffen haben würde. Der schwere Allgemeinzustand und die reichliche Albumenmenge berechtigte ferner zur Annahme einer allgemeinen Sepsis.

Die 2 Stunden nach dem Tode ausgeführte Sektion übertraf noch bei weitem unsere Erwartungen.

Beim Ablösen der Haut des Halses entleerte sich aus dem rechten unteren Halsdreieck flüssiger Eiter; die eiterige Infiltration des Unterhautzellgewebes an dieser Stelle erstreckte sich nach oben bis zum rechten Schilddrüsenlappen, nach unten in das substernale Gewebe; sie hatte sich auf das Unterhautbindegewebe beschränkt, Thyreoidea, Gefäße und andere Organe in der Nachbarschaft waren nicht ergriffen. Bei der Er-

öffnung des Thorax quoll aus dem vorderen, in seiner ganzen Ausdehnung infiltrierten Mediastinum reichlich Eiter. Von da hatte sich der Prozeß auf die Oberfläche der linken Lunge fortgesetzt, welche fleckig, teilweise netzartig eiterig-fibrinös belegt erschien, während die Pleura der rechten Lunge in normaler Glätte glänzte. Beide Lungen waren gleichmäßig kleinblasig gebläht, die Unterlappen, in stärkerem Maße der rechte, von multiplen bis kirsch kerngroßen, ihre serösen Überzüge mit etwas spärlicheren und kleineren Hämorrhagien durchsetzt, im übrigen nicht wesentlich verändert. Außer zahlreichen Patechien, die durch das Epikard schimmerten, zeigte das Herz keine pathologischen Verhältnisse.

Von den Bauchorganen fiel beim Situs vor allem der Magen auf, der in seiner ganzen Ausdehnung in sonderbarer Weise bläulich-schwarz verfärbt und prall gebläht erschien, so daß man befürchten mußte, er könne beim geringsten Versuch, ihn herauszuheben, platzen. Durch Fibrinbeläge war er außerdem mit der Umgebung, den Unterflächen von Leber, Milz und Diaphragma verklebt.

Das übrige Peritoneum war vollkommen intakt, eine allgemeine Peritonitis bestand nicht. Milz etwas vergrößert, Kapsel prall gespannt, Pulpa dunkelrot und sehr weich, Follikel noch zu erkennen. Nieren von normaler Größe, glatter Oberfläche, Parenchym ausgesprochen getrübt, Rinde normal breit. Leber, Pankreas, Blase, Genitalien, Gefäße usw. ohne pathologischen Befund.

Nach Herausnahme der Organe des Verdauungstraktus im Zusammenhang ergaben sich nun hochgradige Veränderungen des Ösophagus und Magens. Während die Mundhöhle, Zunge und Tonsillen, welche letztere kaum aus ihren Nischen hervorragten, keinerlei pathologische Prozesse aufwiesen, begannen im unteren Abschnitt des Pharynx bzw. am Aditus laryngis die ersten Veränderungen. Die Mukosa des Pharynx ist geschwollen, der Kehledeckel verdickt, an den Rändern erodiert, ebenso die Ligg. ary-epiglottica geschwollen und beiderseits ulceriert, ein größerer Substanzverlust auf der linken Seite etwas unterhalb der Ligg. ary-epiglottica, ein ca. 1 cm langer, unregelmäßig begrenzter, länglicher, schmierig belegter Schleimhautdefekt im rechten Sinus piriformis. Im Grunde dieses Geschwürs tritt die dunkel verfärbte Submukosa zum Vorschein. Der Binnenraum des Kehlkopfs, speziell die Stimmbänder, sowie die Trachea erweisen sich als nicht wesentlich pathologisch affiziert.

Der Ösophagus fühlt sich von außen als ein dickwandiges, gespanntes Rohr an; das peri-ösophageale Bindegewebe ist vertebralwärts weniger stark eiterig infiltriert als nach vorne gegen das Mediastinum zu. Beim Aufschneiden der Speiseröhre wölben sich die Ränder nach außen um; die auffallendste Veränderung ist nun eine hochgradige Verdickung der Wandung, welche durch eine grünlich schwarze, ödematös weiche, schwappende, feuchtem Zunder ähnliche Masse von gangränartigem Charakter gebildet wird, die ihren Sitz zwischen Mukosa und Muskularis hat. Es zeigt sich die fast ausschließliche Beteiligung der

Submukosa an dem gangränös-eiterigen Prozeß auch dadurch sehr deutlich, daß sich an dem in Formol gebärteten und dann in Spiritus konservierten Präparate die schwärzliche Masse leicht aus ihren beiderseitigen Hüllen zwischen Mukosa und Muskularis herausschälen läßt. Diese Veränderung der Submukosa beginnt im obersten Abschnitt des Ösophagus; an seiner vorderen Wand etwas höher, schon an der Hinterfläche des Larynx, so daß es den Anschein hat, als ob der gangränöse Prozeß direkt mit den ulcerösen Stellen am Larynxeingang und Sinus piriformis in Verbindung stände; an der vertebralen Wand der Speiseröhre fängt die Affektion etwas tiefer an da, wo die Pharynxkonstriktoren in die Ösophaguskulatur übergehen. In vollkommen gleichmäßiger Weise erstreckt sich der Prozeß auf die Submukosa des ganzen Ösophagus, geht kontinuierlich an der Cardia auf den Magen über, dessen Wandung nicht wie es bei der Betrachtung von außen erschien, durch flüssigen oder gasförmigen Inhalt aufgebläht war, sondern dieses Aussehen durch eine hochgradige Verdickung erhielt, welche gerade wie beim Ösophagus die ebenfalls schieferig verfärbte Submukosa in der ganzen Ausdehnung des Magens betrifft und mit der ins Lumen vorragenden Valvula pylori wie abgeschnitten aufhört. Die Dicke der Wandung ist überall ziemlich gleichmäßig, beim Magen kaum größer als beim Ösophagus, im Mittel etwa $1\frac{1}{2}$ cm, an den dicksten Stellen 2 cm. Durch die Schwellung der Submukosa ist das Lumen des Ösophagus erheblich verkleinert, die Mukosa in Längsfalten gelegt. Im übrigen sieht die Schleimhaut verhältnismäßig wenig beteiligt aus. Im Ösophagus ist dieselbe blaß, an zwei unregelmäßig begrenzten Stellen hinter der Thyreoidea und dann nahe über der Cardia in einer Flächenausdehnung von ca. 1×2 cm bzw. 2×5 cm nekrotisch, so daß daselbst die dunkle Submukosa frei zum Vorschein tritt, im übrigen ist die Schleimhaut noch fest mit der Submukosa verbunden. Die Mukosa des Magens erscheint stärker affiziert, sieht wie gekocht aus, verdickt und in wulstige Falten gelegt, ihre Oberfläche rauh; einige kleinere Stellen besonders weich in beginnender Nekrose. Die Submukosa liegt jedoch nirgends frei; bei einem etwa pfennigstückgroßen, runden Substanzverlust in der Mitte der kleinen Kurvatur wird der Grund durch weißliches mehr derbes Gewebe gebildet; die Ränder sind abgerundet wie bei einem älteren Ulcus rotundum.

Duodenum und übriger Darm zeigen keine pathologischen Veränderungen; von einem Fremdkörper ist im Intestinaltraktus nirgends eine Spur nachzuweisen.

Das pathologisch-anatomische Bild, welches die Sektion darbot, ist das einer diffusen, phlegmonösen Ösophagitis und Gastritis mit sekundärer Sepsis.

In den mikroskopischen Präparaten zeigte sich die Epithelschicht des Ösophagus vollkommen intakt, die Zellen scharf begrenzt und gut färbbar; in der darunter liegenden Schicht der Tunica propria und Muscularis mucosae traten die ersten Veränderungen auf. Kleine Rundzellen infiltrieren das ganze Gewebe und drängen die einzelnen

Muskelfaserzüge auseinander, so daß diese Schicht mehrfach verbreitert erscheint; die stark verdickte Submukosa wird durch ein dichtes Maschenetz aus fädigem und körnig-geronnenem Fibrin, das zahlreiche Leukocyten einschließt, gebildet. Zum Teil ist das Bindegewebe nekrotisch, zu einer körnigen, grünlich pigmentierten Detritusmasse zerfallen. Die Muskularis ist gleichfalls stark infiltriert, die Faserzüge durch Reihen von Rundzellen auseinander geschoben. Die Blutgefäße besonders in der Muskularis stark gefüllt, die Serosa ebenfalls, aber nur in geringem Grade infiltriert.

Die Magenwandung weist ganz analoge Verhältnisse auf, doch finden sich in der untersten Schleimhautschicht herdweise kleinzellige Infiltrationen zwischen den Drüsenschläuchen, im übrigen bot die Submukosa ganz dasselbe Bild wie beim Ösophagus. Die Gefäße waren zum Teil thrombosiert, an anderen Stellen fanden sich Hämorrhagien, Submukosa und Serosa ziemlich stark verbreitert, von streifigem Fibrin und Leukocyten durchsetzt. In den nach Gram gefärbten Schnitten fanden sich in den infiltrierten Partien und besonders reichlich in den zerfallenen Fibrinmassen zahlreiche Streptokokken.

Einen zweiten Fall, bei welchem, wie bei dem mitgeteilten, die phlegmonöse Entzündung Ösophagus und Magen in ihrer ganzen Ausdehnung in kontinuierlicher Weise ergriffen hat, konnte ich, wie erwähnt, in der Literatur noch nicht beschrieben finden.

Die zur Eiterung neigenden Entzündungen kommen als zirkumskripte Abscesse und als diffuse, eine mehr oder weniger große Ausdehnung einnehmende Formen vor, auch letztere bleiben meist auf eines der beiden Organe allein beschränkt. Die diffuse Entzündung ist beim Magen häufiger, während bei den im übrigen sehr seltenen eiterigen Erkrankungen des Ösophagus mehr lokale Prozesse beschrieben sind. Die letzte tabellarische Zusammenstellung der bis 1900 in der Literatur veröffentlichten Fälle über Gastritis phlegmonosa findet sich in einer Dissertation von Jacoby (1); es sind dies 66 überwiegend diffuse Formen. Dazu kommen noch 2 weitere Fälle (2, 3), die bei Jacoby nicht aufgeführt sind.

Die Kasuistik der Ösophagusphlegmone ist viel spärlicher. Außer 10 von Zenker (4) seziierten Fällen, von denen nur in einem die Phlegmone über den ganzen Ösophagus sich erstreckte, und der von Ackermann (5) mitgeteilten Beobachtung von Fortsetzung einer phlegmonösen Gastritis auf einen Teil des Ösophagus sind nur noch je ein Fall von Belfrage (6) und Heßler (7) beschrieben worden.

Aus dem Wesen einer phlegmonösen Bindegewebsentzündung versteht es sich von selbst, daß die in den Lehrbüchern getrennt beschriebene Ösophagitis und Gastritis phlegmonosa eine einheitliche Erkrankung sind, die einmal auf eine kleine Absceßbildung

in diesem oder jenem Organ beschränkt bleiben, oder in mehr oder minder großer Ausbreitung sich ausdehnen und so auch von dem einen auf das andere Organ übergreifen kann und schließlich wie bei unserem Fall den gesamten Ösophagus und Magen gleichmäßig betrifft.

Das Zustandekommen der Erkrankung ist an eine Infektion mit eitererregenden Mikroorganismen geknüpft. Als Eingangspforten hierfür spielen namentlich Verletzungen durch verschluckte Fremdkörper eine Rolle, besonders bei der Erkrankung des Ösophagus — in beiden ausführlicher beschriebenen Fällen von Ösophagitis purulenta hatte sich die Entzündung im Anschluß an eine verschluckte Gräte bzw. ein Knochenstück entwickelt —, während im Magen, freilich selten, ulceröse Prozesse die Invasion begünstigen können. Solche an schon bestehende Erkrankungen des Ösophagus und Magens sich anschließende Eiterungen bleiben meist ziemlich zirkumskript. Die in der älteren Literatur als Ursache beschuldigten Alkoholexcesse und Diätfehler dürften wohl nur prädisponierende Momente bilden, während bei Traumen, wie z. B. durch einen Hufschlag auf den Magen oder wie in einem anderen Fall bei einer operativen Verletzung der Magenwand im Verlauf einer Gastroenterostomie beobachtet wurde, eine direkte Wundinfektion anzunehmen ist. Durch Säuren oder sonstige ätzende Flüssigkeiten zerstörte Schleimhaut bildet ebenfalls einen günstigen Boden für eine Infektion. Interessant ist die Entstehungsweise einer Magenphlegmone durch Verschlucken von reichlich Eiter nach einer Zahnextraktion bei Parulis.

Als weitere Infektionsquellen sind Eiterherde in der Umgebung des Ösophagus, erweichte verkäste Lymphdrüsen, Drüsenabscesse, Wirbelkaries usw. anzusehen, welche von außen in den Ösophagus durchbrechen können und dann, wie 2 von Zenker beschriebene Fälle zeigen, genau das Bild einer primären submukösen Ösophagusphlegmone darbieten. Schließlich sind noch die metastatischen Erkrankungen im Gefolge einer schweren Infektionskrankheit, bei Typhus, Sepsis, Puerperalfieber u. dgl. zu erwähnen.

Was die Ätiologie in dem mitgeteilten Falle anlangt, so konnte der Patient, wie erwähnt, keine Ursache für seine Erkrankung angeben. Für einen sekundären oder metastatischen Prozeß ergab weder die Untersuchung noch die Sektion irgendwelche Anhaltspunkte, gegen eine Verätzung mit einer Säure oder ähnlichen Flüssigkeit sprach das Fehlen jeder Veränderungen in der Mundhöhle.

Die anamnestischen Angaben, wonach der Kranke am ersten Tage über Schmerzen im Halse beim Schlucken klagte, weisen mit aller Bestimmtheit auf eine im Rachen beginnende Affektion hin. Bei der ersten Untersuchung ließen sich im unteren Pharynx frische Schleimhautdefekte nachweisen, die ganz nach der Eingangspforte der Infektion aussahen und auch die Grundlage zu der klinischen Diagnose abgaben. Es ist daher die Annahme am wahrscheinlichsten, daß der Patient sich eine Verletzung im unteren Pharynx zugezogen hat, sei es durch Schlucken eines scharfen Fremdkörpers oder möglicherweise nur eines großen harten Brotstückes. Die anfänglich vielleicht nur ganz geringfügige Wunde kann bei der bestehenden gewissen Indolenz des Patienten von diesem leicht nicht in acht genommen worden sein. Erst mit der sekundären Infektion und der nachfolgenden stärkeren Schwellung traten Schmerzen beim Schlucken auf. Die beschriebenen größeren Schleimhautdefekte im Ösophagus sahen beide mit ihren reaktionslosen, unregelmäßig begrenzten Rändern viel mehr nach sekundären Nekrosen als nach primären Verletzungen aus. Daß das Weiterstreiten der Infektion von oben nach unten stattfand, wird durch die klinischen Symptome, durch die nach der Reihe auftretenden Schmerzen im Hals, dann unter dem Sternum und erst zuletzt in der Magengegend sehr wahrscheinlich gemacht. Wenn wir auch über den genauen Beginn der Infektion nicht orientiert sind, so ist doch ein zeitliches Zusammenfallen der beginnenden pathologisch-anatomischen Veränderungen mit den ersten Beschwerden anzunehmen. Innerhalb einer Woche hätte sich demnach der ausgedehnte Prozeß entwickelt.

Merkwürdig ist die große Ausdehnung, welche die Eiterung in der kurzen Zeit genommen hat. Wovon dies im einzelnen Falle abhängt, ist schwer zu sagen, Art und Virulenz der Infektionserreger, Lokalisation der Infektion, Kräftezustand des Patienten werden bei dieser Frage eine gewisse Bedeutung haben. In unserem Falle handelte es sich zweifellos um eine hochgradig virulente Infektion.

Ein Übergreifen der Eiterung vom Magen auf eine kurze Strecke des Duodenum ist in einigen Fällen beschrieben worden, ebenso die Fortsetzung auf den unteren Abschnitt des Ösophagus, während umgekehrt ein Weiterstreiten der Eiterung vom Ösophagus auf den Magen leichter zustande zu kommen scheint; bei beiden oben erwähnten Fällen von diffuser Ösophagitis war der kardiale Teil des Magens ergriffen.

Das anatomische Bild ist im wesentlichen immer das gleiche. Der Sitz der Phlegmone ist zu Anfang stets die Submukosa, ihrem histologischen Bau nach die zur raschen Verbreitung der Eiterung am meisten disponierte Schicht; erst später wird teils die Muskularis, teils die Schleimhaut ergriffen, welche letztere relativ lange intakt bleibt, schließlich aber von dem unterminierenden und ins Lumen durchbrechenden Eiter siebartig durchlöchert werden kann, während durch Fortschreiten nach außen auf die Serosa und schließlich auch durch Perforation eiterige Peritonitis entsteht, welche in den meisten Fällen die direkte Todesursache abgegeben hat. Das Aussehen der stets verdickten Submukosa ist meist als eiterig gelb beschrieben worden, während in unserem Falle Farbe und Konsistenz mehr den Eindruck eines beginnenden gangränösen Zerfalls machten. Die geringe Beteiligung der Schleimhaut und Muskularis, sowie das Fehlen einer allgemeinen Peritonitis, die bei den Magenphlegmonen frühzeitig aufzutreten pflegt, spricht für ein relativ frisches Stadium der Phlegmone.

Die klinischen Symptome sind keine eindeutigen. Je nach dem Sitze der Phlegmone im Ösophagus oder im Magen sind es bald Schlingbeschwerden und Schmerzen unter dem Sternum, bald solche in der Magengegend und besonders im Epigastrium. Auch die Intensität ist wechselnd; bei den ausgedehnteren Prozessen finden sich jedoch meist sehr heftige Schmerzen angegeben. In der Mehrzahl der Fälle bestand ferner Erbrechen, besonders im Beginn der Erkrankung.

Zu den konstantesten Symptomen gehört mehr oder weniger hohes Fieber, zuweilen mit Schüttelfrost beginnend, starkes Durstgefühl und völliger Appetitmangel. Die Kranken bieten in der Regel ein schweres Krankheitsbild von septischem Charakter dar. Auffallend ist ferner die in fast allen schweren Fällen beobachtete, gegen Ende der Krankheit zunehmende und mit Delirien verbundene große Unruhe und Präkordialangst. Charakteristisch für den Prozeß ist schließlich der akute, meist innerhalb weniger Tage zum Exitus führende und oft mit allgemeiner Peritonitis abschließende Verlauf.

Eine sichere Diagnose ist am Lebenden bis jetzt kaum noch gestellt worden; die erwähnten Symptome können auch bei schweren toxischen Gastritiden, Perigastritis und Pankreatitis, auftreten; selbst wenn Eitermassen erbrochen wurden ist immer noch die Möglichkeit eines von der Nachbarschaft in den Magen perforierten Abscesses vorhanden; durch die oft schon frühzeitig eintretende

Peritonitis werden ferner die Lokalsymptome verdeckt. Mit größerer Wahrscheinlichkeit könnte die Diagnose gestellt werden, wenn sich an eine Fremdkörperverletzung der Speiseröhre schwere Infektionserscheinungen mit obigen Symptomen knüpften; in Fällen wie dem beschriebenen ist die Diagnose durch den Nachweis von Schleimhautulcerationen im Pharynx und entzündlicher Schwellung in der Umgebung, sowie durch die kontinuierlich nach dem Magen zu fortschreitenden Schmerzen und Druckempfindlichkeit wesentlich erleichtert worden.

Heilungen sind in einigen Fällen von Magenabsceß, in denen sich der Eiter spontan durch Erbrechen entleerte und auch bei Absceßbildungen im Ösophagus, die unter Zurücklassung von sinuösen, von dichtem Bindegewebe umgebenen Höhlen heilten, beschrieben worden, die Prognose der diffusen Formen ist wohl immer eine durchaus ungünstige.

Von einer gegen die Krankheit selbst gerichteten Therapie kann, abgesehen vielleicht von der operativen Behandlung kleiner Abscesse in der Magenwand, natürlich keine Rede sein; nur der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß unser Kranker Collargol (1—2,0 täglich per os) und Einreibungen mit Ungt. Credé jedoch ohne zutage tretende Wirkung erhalten hatte; im übrigen wird man sich symptomatisch auf die Applikation von Eis und Narkotika beschränken müssen.

Literatur.

1. Über Gastritis phlegmonosa. Inaug.-Dissert. v. Max Jacoby, Königsberg 1900.
 2. Whipham, Remarks on a case of phlegmonous gastritis. British medical Journ. 1884.
 3. Thoman, Inflammatio phlegmonosa ventriculi. Allgemeine Wiener Zeitung 1891.
 4. Ziemssen's Handbuch der spez. Pathol. und Therapie.
 5. Ackermann, Ein Fall von Gastritis phlegmonosa usw. Virch. Archiv Bd. 45.
 6. Schmidt's Jahrbücher, Berger ref. Bd. 160 S. 33.
 7. K. Heßler, Zur Kasuistik der diffusen phlegmonösen Ösophagitis. Inaug.-Diss. Gießen 1893.
-

XXX.

Über das Vorkommen von Blutgerinnseln im Auswurf.

Von

Wilhelm Ebstein,
Göttingen.

(Mit 1 Abbildung.)

Die Darstellung der nachstehenden Beobachtung, welche ich vor nahezu einem Menschenalter gemacht habe, ist insofern eine etwas fragmentarische, als ich selbst den Patienten nur einige wenige Male konsultativ gesehen habe. Indes bin ich von den behandelnden Ärzten durch fleißige briefliche Berichte auf dem Laufenden gehalten. Leider konnte die Sektion nicht gemacht werden, weil die Erlaubnis dazu versagt wurde. Da die behandelnden Ärzte, beide sehr tüchtige Männer, meiner wiederholten Aufforderung, die Beobachtung zu veröffentlichen, aus Bescheidenheit nicht nachkamen, blieb die Sache liegen. Ich habe diesen Fall nie aus den Augen verloren und habe immer gehofft, daß die bekanntlich oft genug zutreffende Duplizität der Fälle auch hier sich bewahrheiten werde. Diesmal hat diese Hoffnung sich nicht erfüllt. Wenn ich aber die nachfolgende Beobachtung trotz mancher Lücken hier veröffentliche, so geschieht es deshalb, weil sie nichtsdestoweniger manches zu beweisen imstande sein dürfte, und insbesondere in der Hoffnung, daß sie zur Veröffentlichung analoger und gleichartiger Fälle anregen könne. Es handelt sich dabei um eine anscheinend recht seltene Krankheitsform, deren Kenntnis noch in mancherlei Hinsicht mangelhaft und welche auszufüllen nicht ohne Interesse ist. Letzteres wird sich aber nur an der Hand eines größeren Materials bewerkstelligen lassen.

Krankengeschichte.

Herrn Staatsanwalt von X aus Y, 48 Jahre alt, sah ich zum ersten Male am 12. Mai 1879 konsultativ in seinem Wohnort mit seinem Hausarzt. Von demselben erfuhr ich, daß er den Patienten seit ca. 3 Wochen

wegen Hämoptoe, welche sich zuerst am 22. April desselben Jahres einstellte, behandelt habe, und daß in dem Zustande eine ersichtliche Besserung nicht eingetreten sei. Anamnestisch wurde festgestellt, daß der Patient vor 3 Jahren an Diphtherie gelitten habe, und daß sein Töchterchen im Januar 1879 an Diphtherie, wegen welcher die Tracheotomie gemacht worden war, gestorben sei. Der Kranke selbst hat, abgesehen von Hämorrhoidalblutungen, auf deren Unterdrückung die gegenwärtige Hämoptoe bezogen wurde, keine Krankheiten überstanden.

Bei der Untersuchung fand ich bei dem Patienten, einem etwas blassen, gutgenährten Mann, keine Spur von Fieber, und die Untersuchung des Thorax ergab ein absolut negatives Resultat. Der Pat. klagte über einen unangenehmen Druck in der Herzgegend und unter dem Brustbein.



Am 13. Mai hustete der Kranke, wie mir sein Arzt schrieb, ein klumpig blutiges Sputum aus. Dieses Sputum, welches mir zugesandt wurde, war von dunkelroter Farbe und stellte im Wasser flottierend ein den größeren Verästelungen der Luftwege entsprechendes solides, durchweg rot gefärbtes Gerinnsel dar; dessen mikroskopische Untersuchung ergibt, daß es zumeist aus roten Blutkörperchen besteht. Den dicksten Teil desselben bildete ein 3 cm langes Stück von fast Kleinfingerstärke. Dasselbe teilt sich sodann allmählich in eine Reihe von Ästen, so daß schließlich — nie eine Höhlung zeigend, sondern immer solid bleibend — ein baumartig verzweigtes (s. Fig.) Gebilde entsteht. Mit der Entleerung dieses Gerinnsels trat in dem Befinden des Kranken eine allmähliche Besserung ein. Die Sputa wurden weniger bluthaltig, waren aber am 17. Mai noch nicht vollständig geschwunden. Das Allgemeinbefinden war im übrigen gut. Am 6. Juni berichtete mir der behandelnde Arzt, daß fortwährend Blut und Gerinnsel ausgehustet worden seien. Die letzteren waren zum Teil ziemlich dick und machten den Eindruck, als wenn sie größeren Ästen der Luftwege entstammten, während andere so dünn waren, als kämen sie aus den feinsten Ästen der Luftwege. Am 4. Juni sind im Verlauf dieser Attacke zum letzten Male solche

Gerinnsel ausgehustet worden, seitdem nur etwas Schleim ohne jede blutige Beimengung. Patient hatte bis dahin täglich ca. 2,0 Kaliumjodatium gebraucht. Die Besserung hielt nicht lange an. Bereits am 7. Juni fing der Kranke an, wieder Blut und Gerinnsel auszuhusten, von welchen mir der behandelnde Arzt am 16. Juni einen Teil übersandte. Der Kranke befand sich im übrigen subjektiv ganz wohl und verbrachte den größten Teil des Tages in frischer Luft. Der Zustand blieb im wesentlichen unverändert, und der Kranke konnte gegen Oktober desselben Jahres seine Übersiedelung nach dem benachbarten H. vornehmen, wohin er als Staatsanwalt an das dortige Landgericht versetzt worden war. Sein dortiger Arzt, welcher mit dem früheren gemeinsam die Behandlung leitete, teilte mir mit, daß es dem Kranken bis dahin recht gut ergangen sei. Die Sputa waren zwar noch blutig und mehr oder weniger „fibrinös“, aber doch nicht so fest und zusammenhängend, sie bildeten einen Komplex von Abgüssen der feinen und feinsten Bronchien, in der Hauptsache bestand der Auswurf aus zähem Schleim. Es entwickelte sich eine Dämpfung in den oberen Partien der linken Lunge, ohne daß das Atmungsgeräusch dabei eine wesentliche Änderung erfuhr. Indes war auch diese Besserung von relativ kurzer Dauer. Es stellte sich nämlich bereits im Laufe des Oktober eine Zunahme der festen Gerinnsel im Auswurf ein, und es wurde wieder ein baumförmig sich verästelndes, dem früheren vollkommen gleichendes Gerinnsel ausgehustet. Der behandelnde Arzt glaubte diese Verschlimmerung von den heftigen Nord- und Nordostwinden herleiten zu dürfen, wenigstens ließ sich eine andere Ursache nicht nachweisen. Es wurde der Gebrauch des Jod-Kalium (täglich 1,0) wieder aufgenommen. Während dieser Exazerbation in der Entleerung der Sputa wurde eine Zunahme der Dämpfung über der linken Lunge beobachtet, die rechte Lunge war frei. Der Zustand des Patienten besserte sich weiterhin nicht mehr. Im Dezember 1879 stellte sich eine heftige Hämoptoe mit Entleerung eines festen, breiten und dicken Gerinnsels ohne alle Vorboten und ohne Zutreten einer akuten entzündlichen Affektion bei einer nur wenig erhöhten Temperatur (kaum 38°) ein. Am 28. Januar 1880 wurde ich zu einer Konsultation berufen und es wurde von mir folgender Befund notiert. Es fand sich links vorn eine an der 2. Rippe beginnende, bis in die Herzgegend bzw. in die Achselhöhle und den Rücken sich erstreckende Dämpfung, der oberste Teil der linken Lunge war vorn wenig gedämpft, hinten war der Perkussionsschall laut bis zum unteren Winkel des Schulterblatts, weiter nach abwärts war er gedämpft. Die Auskultation ergab links vorn oben bis zur 2. Rippe verschärftes vesikuläres Atmen, unterhalb derselben war kein Atmungsgeräusch zu hören, und nur ab und zu hörte man in der Tiefe Pfeifen und Rasseln. Die Sputa waren für gewöhnlich sehr zäh, glasig, nicht mit Blut vermischt. Manchmal wird aber, indem auch bei ruhiger Bettlage ein heftiger Hustenreiz sich einstellt, ein dunkles Blutkoagulum herausbefördert, welches in Wasser geschüttet, neben Schleim und Blut ein derbes, ebenso wie die früheren, solides Gerinnsel erkennen läßt, die aber mehr eine membranöse, niemals aber eine hohlzylindrische Gestalt hatten. Solchem Auswurf folgte in der Regel noch eine größere Menge teils dunkleren, teils helleren klumpigen oder flüssigen Blutes. Im Wasser

33*

setzten sich dann wiederum daraus eine Menge feiner Häute ab. Die Gesamtmasse der bei solchen Attacken entleerten blutig-schleimigen Massen konnte auf etwa auf einen halben Tassenkopf taxiert werden. Das Sputum wurde vorübergehend übelriechend und es bestand dabei Foetor ex ore. Die linke Thoraxhälfte dehnte sich bei der zunehmenden Infiltration der linken Lunge viel weniger bei der Atmung aus als die rechte. Es stellten sich Beklemmungen auf der ganzen linken Brusthälfte ein. Der Patient blieb aber hoffnungsvoll.

Am 31. Mai 1880 sah ich den Patienten nochmals; das Körpergewicht betrug 147, gegen das frühere von 155—158 Pfd. Eine wesentliche Änderung war nicht eingetreten. Die rechte Lunge war dauernd frei. Von nun ab ging es stetig bergab. Der Wunsch des Patienten nach einer Sommerkur konnte nicht erfüllt werden. Unter Fortbestehen des seitherigen Krankheitsbildes, welches sich mehr und mehr quälend gestaltete, traten zunächst Ödeme an den Knöcheln auf, welche sich allmählich über den ganzen Körper verbreiteten. Am 12. Dezember 1880 starb der Kranke, welcher bis zum letzten Tage auf Genesung gehofft hatte, an Lungenödem.

Die Sektion wurde verweigert.

Epikritische Bemerkungen.

Die Ursache der den in den besten Verhältnissen lebenden hochintelligenten Mann vorzeitig dahinraffenden Krankheit hat sich nicht ermitteln lassen. Die von ihm als solche beschuldigte Unterdrückung der Hämorrhoidalblutungen dürfte ebensowenig einen haltbaren Erklärungsgrund abgeben, wie der mehrere Monate vorher erfolgte Tod seines Töchterchens an der Diphtherie. Abgesehen von allen anderen Gründen würde die Dauer der Inkubation eine viel zu lange sein, um die Annahme einer diphtherischen Erkrankung zu rechtfertigen. Die Krankheit charakterisierte sich als eine durch kürzere oder längere, mehr oder weniger freie Intervalle getrennte, anfallsweise auftretende Entleerung von Blutgerinnseln, welche die Expektoration von geringeren oder größeren Mengen nicht geronnenen Blutes teils begleitete, teils ihr voranging und ihr folgte. Die Krankheit setzte mit Blutspucken akut ein, es dauerte reichlich 3 Wochen, bevor danach das erste Gerinnsel ausgehustet wurde. Die Erkrankung, welche sich über reichlich 1¹/₂ Jahr hinzog, nahm, soweit es sich aus der Beschaffenheit der Gerinnsel erschließen ließ, in den größeren Ästen des Bronchialbaums ihren Ausgang. Erst später wurden die feineren Äste desselben in Mitleidenschaft gezogen und erst danach stellten sich Symptome ein, aus denen eine Mitbeteiligung der Lunge erschlossen werden mußte. Diese Symptome beschränkten sich lediglich auf die linke Lunge, es fanden sich niemals Anhaltspunkte für die

Annahme, daß auch die rechte Lunge erkrankt war. Sub finem vitae stellte sich allmählich zunehmende Wassersucht ein. Die Abmagerung wurde keine hochgradige. Die Temperatur erreichte als Maximum 38 °.

Was die Beschaffenheit dieser Gerinnsel anlangt, so habe ich sie soeben einfach als „Blutgerinnsel“ bezeichnet. Es geschah dies aus dem Grunde, weil sie wie Blutgerinnsel aussahen und sie, wie schon in der Krankengeschichte bemerkt wurde, bei der mikroskopischen Untersuchung des frischen Präparates sehr viele rote Blutkörperchen enthielten. Ich habe nun neuerdings ein Stück dieses Gerinnsels, welches seit dem Jahre 1879 in der Sammlung meiner Klinik in Spiritus aufbewahrt worden war, meinem Kollegen, Herrn Borst, zur Untersuchung übergeben.

Sein Befund lautet folgendermaßen: „Das übersendete Material (dem ausgehusteten Gerinnsel entstammend) besteht zum größten Teil aus roten Blutkörperchen, die meist ausgelaugt sind. Zwischen ihnen findet sich eine streifige und netzförmig angeordnete Masse aus gröberen und zarteren, z. T. hyalin erscheinenden Balken bestehend, welche die Fibrinreaktion ohne weiteres nicht geben, sondern erst nach Vorbehandlung mit Oxalsäure, Kaliumpermanganat usw. Jedenfalls handelt es sich nach dem Befund um Blutgerinnsel, nicht um typische fibrinöse Massen, wie sie bei Bronchitis fibrinosa auftreten. Charcot-Leyden'sche Kristalle wurden nicht gefunden.“ Damit wäre eigentlich die Sache geklärt. Um aber den Einwand von vornherein auszuschließen, daß die lange Zeit und die Art der Aufbewahrung usw. das typische Auftreten der Fibrinreaktion hintangehalten hätten, wie sie z. B. eine Herr Kollegen Borst zur Untersuchung übergebene frische Diphtheriemembran gab, welche von einem an Diphtherie leidenden Kinde in meiner Klinik ausgehustet worden war, erschien eine genaue weitere Prüfung notwendig. Das Ergebnis der Untersuchung der frischen Diphtheriemembran lautete: „Das am 7. Februar 1906 übersendete Gerinnsel „D“ besteht zum größten Teil aus Fibrin. Dasselbe ist netzförmig angeordnet, die Balken des Netzes sind ziemlich dick, stellenweise knorrig. Dünnfaseriges Fibrin ist nur wenig vorhanden. Man findet relativ wenig Leukocyten, dagegen ungeheure Mengen von nach Gram färbbaren Kokken und Bazillen, auch solche, die den Diphtheriebazillen ähnlich sind.“ Gleichzeitig hatte ich an Herrn Kollegen Borst mehrere Gerinnsel gesendet, die einem in meiner Klinik behandelten Falle von Bronchitis fibrinosa entstammten und welche in der klinischen Sammlung seit reichlich

2 Jahrzehnten in Spiritus aufbewahrt wurden. Herr Kollege Borst berichtet als das Ergebnis seiner Untersuchung, daß „diese Gerinnsel im Gegensatz zu dem eben geschilderten, von einem an Diphtherie leidenden Mädchen ausgehusteten, sehr locker gebaut sind. Sie bestehen größtenteils aus Fibrin, welches feinkörnig, stellenweise feinfaserig in einem weitmaschigen Netz angeordnet ist. An anderen Stellen ist es mehr parallelfaserig. Es enthält ziemlich reichliche Leukocyten, aber bei der Färbung werden Bakterien nicht sichtbar.“ Eine Reihe anderer, einem zweiten Falle von Bronchitis fibrinosa entstammende, ihm am 9. Februar 1906 zugesendete Gerinnsel, welche Herr Kollege Borst auf meinen Wunsch gleichfalls zu untersuchen die Güte hatte, boten dieselben Verhältnisse, wie die eben beschriebenen. Dieselben waren gleichfalls in Spiritus aufbewahrt worden, in dem sie sich seit etwa 25 Jahren sehr gut konserviert hatten.

Unter diesen Umständen wird man es anstandslos aussprechen dürfen, daß die von unserem Kranken ausgehusteten Gerinnsel, welche sämtlich dieselbe Beschaffenheit zeigten, sich wesentlich von denen unterschieden, die bei der Bronchitis fibrinosa ausgehustet werden. Es wird in der Literatur freilich angegeben, daß die Gerinnsel bei der fibrinösen Bronchitis im frischen Zustande nicht selten blutig gefärbt oder mit kleinen Blutfäserchen überzogen sind. Biermer bemerkt in seiner trefflichen Bearbeitung der Bronchitis fibrinosa in Virchow's spez. Pathol. und Therapie (Bd. V Abt. I p. 721), daß die nicht selten blutige Färbung der frischen Gerinnsel Extravasaten aus kleinen Bronchialgefäßen entspreche, welche infolge der Hustenanstrengungen entstehen. Es wird diese Deutung keineswegs verallgemeinert werden dürfen. Ebenso wenig wie bei der fibrinösen Pneumonie mit ihren verzweigten Faserstoffgerinnseln¹⁾ im Auswurf dürfte dessen Blutgehalt auch bei der fibrinösen Bronchitis auf die Anstrengung beim Husten zurückzuführen, sondern im wesentlichen durch die Natur

1) Diese Bronchialgerinnsel sind von Lobstein (Arch. med. de Strasbourg 1835, Mars, citiert nach einem Referat in Müller's Archiv 1836 H. 6 S. CIC), und auf Schönlein's Anregung von R. Remak (diagn. u. pathogenet. Untersuchungen Berlin 1845 S. 21 u. 144 und Fig. 4) genauer untersucht worden. Ersterer hat darauf aufmerksam gemacht, daß die polypösen Konkretionen bei der Hepatisation der pneumonischen Lunge nicht nur die letzten Endigungen der Bronchien ausfüllen und fest an der Schleimhaut hängen, sondern auch in den stärkeren und feineren Ästen, bald solide Stränge, bald Röhren bilden, die sich leicht ausziehen lassen. Remak hat diese Gerinnsel besonders mit Rücksicht auf ihre klinische Bedeutung studiert.

des Krankheitsprozesses zu erklären sein. Es wird verschiedentlich angegeben (vgl. u. a. bei Biermer, l. c.), daß Hämoptoe beim Bronchialkroup nicht selten ist — Biermer fand sie in nahezu einem Drittel sämtlicher Fälle notiert — und daß sie, wie dies auch in unserem Falle, der also nicht der Bronchitis fibrinosa zuzuzählen ist, berichtet wurde, dem Gerinnselauswurf teils vorausgehen, teils ihn begleiten kann. Biermer, welcher, wie mir scheint, die einschlägigen Fragen am eingehendsten abgehandelt hat, hält übrigens die nach vorausgegangener Hämoptoe ausgeworfenen Bronchialgerinnsel für bloße Faserstoffgerinnsel des in die Bronchien ergossenen Blutes und nicht, wie andere Beobachter dies tun (l. c. Fußnote auf p. 514), für wirklich „kroupöse“ (d. h. also fibrinöse). Meine vorher mitgeteilte Beobachtung ergibt bestimmt soviel, daß in dem Bronchialbaum sich auch Gerinnsel bilden können, welche die heutzutage für typisch erachtete Fibrinreaktion, wie sie sich bei den diphtherischen Gerinnseln und denen bei der Bronchitis fibrinosa konstatieren läßt, nicht geben. Wir werden auf Grund meiner Beobachtung Biermer auch nicht beistimmen können, wenn er (l. c. p. 731) behauptete, daß die Diagnose der Bronchitis fibrinosa sich derart auf den charakteristischen Auswurf von verzweigten Bronchialgerinnseln stütze, daß da, wo sie vorhanden sind, von einer Verwechslung keine Rede sein könne. Er hat dabei lediglich die Verwechslung mit hämoptoischen Gerinnseln im Auge. Die von Biermer in dieser Beziehung angeführten Unterschiede brauchen hier nicht sämtlich weitläufig erörtert zu werden. Schon der vierte der von demselben gegen die alte v. Swieten'sche Ansicht aufgestellten Sätze, daß solche verzweigte Bronchialgerinnsel bisweilen auch bei der Hämoptysis vorkommen, spricht dagegen, daß es sich in dem von mir berichteten Falle um hämoptoische Gerinnsel, die Biermer in Cruor- und Speckhautgerinnsel sondert, gehandelt hat. Diese vierte von Biermer aufgestellte Behauptung, daß, wenn die Gerinnsel nicht ganz vereinzelt, sondern mehrfach wiederholt im Auswurf erscheinen, sie wohl niemand für hämorrhagische Produkte halten wird, wird durch meine Beobachtung widerlegt und kann höchstens für hämoptoische Gerinnsel — ich möchte nicht sagen absolut, aber doch wohl in der Regel — gelten. Die letzteren dürften übrigens keineswegs häufige Vorkommnisse sein. Ich habe mir aus meiner konsultativen Praxis nur zwei derartige Fälle notiert. In beiden Fällen handelte es sich um Phthisiker. Mériadec-Laennec¹⁾ hat aus

1) Mériadec-Laennec (de la clinique de M. le Prof. Laennec) Revue

der Laennec'schen Klinik in den Bronchien einer 15jährigen Phthisika einen Fall von „Concrétion polypeuse“, die übrigens nicht zur Expektoration kam, beschrieben, bei welcher Professor Laennec in seiner klinischen Epikrise auf die außerordentliche Ähnlichkeit hinwies, welche zwischen ihr und den „Concrétions polypiformes“ des Herzens und der Arterien besteht. Er vergleicht diesen Fall mit einigen anderen, die zu beweisen scheinen, daß das Blutfibrin sich in gewissen Fällen in „tissu fibreux accidentel“ umbilden kann. Laennec schließt daraus, daß diese „Concrétion bronchique“ wahrscheinlich das Produkt der Trennung des Faserstoffs des Blutes sei, das sich während einer der Pneumorrhagien, welche die Kranke überstanden hatte, in den Bronchien aufgehallen hatte. Barruel hat übrigens die von Laennec beschriebene Konkretion untersucht und gefunden, daß sie aus Faserstoff und etwas Albumin bestand. Laennec meint, daß die „morceaux de chair“, welche einige alte Beobachter haben aushusten sehen, in derselben Weise wie die von ihm beschriebene Konkretion entstanden seien. Er hält diese Annahme als zweifellos für einzelne dieser Fälle erwiesen, bei denen diese „Fleischmassen“ während oder nach schweren Lungenblutungen ausgehustet worden waren, sowie für die, bei denen diese Konkretionen die Form eines Lungengefäßes hatten, d. h. einer „Concretion sanguine polypiforme des bronches“, wie man ihnen gelegentlich bei Hämophthisikern begegnet. Ich habe die von Laennec angegebenen Citate verglichen, ohne darin etwas zu finden, was dessen Angaben irgendwie vervollständigte. Jedenfalls müssen besondere Bedingungen vorhanden sein, welche die Bildung solcher Gerinnungen im Bronchialbaum begünstigen und zwar deshalb, weil sie sonst bei der großen Zahl von Pneumorrhagien, denen man in der Praxis begegnet, häufiger sein müßten, als dies tatsächlich der Fall ist.

Was aber die Erforschung dieser Bedingungen betrifft, so handelt es sich dabei um eine keineswegs leichte Sache. Es ist nämlich zu bedenken, daß ein und dieselbe Krankheitsursache wie allerwärts, so auch insbesondere an der uns hier interessierenden Bronchialschleimhaut verschiedene pathologische Prozesse erzeugen

médicale, Paris 1824 Mars p. 384. Laennec selbst erwähnt diese Beobachtung auch in seinem *Traité de l'auscultation médiate etc.* 4. édition par M. Andral, Bruquelles 1837 p. 83. — An dem letzterwähnten Orte ist „Laënnec“ mit zwei Punkten auf dem „e“ des „ae“ gedruckt, an dem ersteren fehlen dieselben und der Name „Laennec“ ist einfach mit „ae“ geschrieben.

kann. So hat man bei der Lungentuberkulose, abgesehen von der gewöhnlichen Bronchitis und der eben erwähnten hämoptoischen Gerinnselbildung, auch Bronchitis fibrinosa beobachtet. Cruveilhier¹⁾ hat eine vom Kehlkopf und der Luftröhre bis in den linken Bronchus und seine Äste sich fortsetzende Laryngo-Tracheitis pseudomembranacea beschrieben, welche mit einer tuberkulösen Lungenphthise vergesellschaftet war. Trachea und Larynx waren mit einer granulösen Pseudomembran austapeziert, welche sich in kleinen Stücken, aber nicht röhrenförmig, wie dies beim Kroup der Fall ist, abheben ließ. In dem erwähnten Bronchus und seinen Verzweigungen waren noch an einigen Stellen Stücke dieser Pseudomembran nachzuweisen. Es handelte sich also in diesem Falle um eine Bronchitis pseudomembranacea sinistra descendens, welche von den oberen Luftwegen nach abwärts gestiegen war. Wie aber bei der gleichen Krankheit die Bronchialschleimhaut in recht mannigfacher Weise affiziert werden kann, was das eben angeführte Beispiel lehrt, so kann auch ein und derselbe pathologisch-anatomische Prozeß durch sehr verschiedene Krankheiten hervorgerufen werden. Wir sehen dies in durchaus einwurfsfreier Weise bei der fibrinösen Bronchitis, welche man bei den verschiedensten Infektions- bzw. Herz- und Lungenkrankheiten, nach Einwirkung schädlicher Gase (Kloakengase) und Flüssigkeiten usw., freilich auch, ohne daß irgend eine Krankheit nachweisbar war, beobachtet hat, und Fraentzel (Charité-Annalen Bd. 5, 1878: „Über einen eigentümlichen Fall von Bronchitis crouposa“) hat diese Mannigfaltigkeit der Ätiologie als Grund dafür angesehen, daß in den gebräuchlichsten Handbüchern der speziellen Pathologie meist ein wenig distinktes Bild der Bronchitis crouposa gegeben wird. Fraentzel will nun zunächst zwei Gruppen der Krankheiten unterscheiden, nämlich erstens Krankheitsprozesse, bei denen es zur Bildung von Bronchialgerinnseln kommt, die ohne, und zweitens solche, die mit mehr oder weniger heftigem Fieber verlaufen, und bei denen der Krankheitsverlauf bald akut, bald chronisch ist. Daß eine solche Gruppierung der Fälle von Bronchitis fibrinosa den von Fraentzel beabsichtigten Erfolg gehabt hat, glaube ich nicht annehmen zu dürfen. Mir will es scheinen, daß es am zweckmäßigsten sein möchte, zunächst die aus den Luftwegen expektorierten Gerinnsel nach der sie im wesentlichen zusammensetzenden Substanz zu sondern. Danach hätten wir, abgesehen von den vorzugsweise aus Fibrin bestehenden

1) Cruveilhier, Anatomie pathologique du corps humain. Paris 1835—42 Livraison XXXV Pl. 5 fig. 2.

Gerinnseln diejenigen zu berücksichtigen, welche im wesentlichen aus Blut bestehen. Unter diesen wären zwei Arten zu unterscheiden, nämlich erstens die, welche im Anschluß an eine Hämoptoe entstehen, und welche man als hämoptoische zu bezeichnen pflegt, und zweitens diejenigen, die öfter recidivieren und eine analog verlaufende Krankheitserscheinung bewirken, wie wir sie bei den meisten Fällen von Bronchitis fibrinosa beobachten, bei denen also die Blutgerinnsel in Anfällen entleert werden. Als ein Paradigma dieser Fälle mag die von mir mitgeteilte Krankengeschichte dienen. Leider fehlt die anatomische Kontrolle. Jedoch läßt sich auf Grund der Beobachtung des Krankheitsverlaufs soviel entnehmen, daß, wenn nicht ausschließlich, so doch ganz vorzugsweise eine, die linke, Lunge befallen gewesen ist, auf welche sich der Krankheitsprozeß von den zuerst befallenen Bronchien fortgesetzt hat. Welcher Art die Lungenerkrankung war, läßt sich bei dem Mangel der Autopsie nicht ausmachen. Die Art des Krankheitsprozesses in den Bronchien ergibt sich aus dem Sputum. Es handelte sich bei sämtlichen Attacken neben dem Auswurf von mehr oder weniger reichlichem flüssigem Blut um die Expektoration von Blutgerinnseln. Nach der Lage der Sache konnte es sich bei dem Patienten nicht um Blutungen handeln, welche unter dem Einfluß einer sog. hämorrhagischen Diathese entstanden waren. Abgesehen von allen anderen Gründen — es war insbesondere keiner vorhanden, welcher zur Annahme einer solchen berechtigte — habe ich wenigstens nie eine hämorrhagische Diathese gesehen, bei welcher neben flüssigem Blute solche Gerinnselbildungen zustande gekommen wären. Es kann aber auch nicht daran gedacht werden, daß jede dieser auf mehr als $1\frac{1}{2}$ Jahr verteilten zahlreichen Attacken durch die Ruptur eines Lungengefäßes veranlaßt worden sei. Es ist mir am wahrscheinlichsten, daß das eigenartige Krankheitsbild die Folge einer chronischen Bronchitis haemorrhagica ist, wenngleich die Temperatur kaum 38° erreichte. Chronische Bronchitiden verlaufen recht häufig ohne oder mit geringem Fieber. Die hämorrhagische Bronchitis hat, seitdem die Influenza in epidemischer Ausbreitung vom Jahre 1889 an den Erdball heimsuchte, besonders häufig die Aufmerksamkeit der Ärzte auf sich gezogen. Man hat sogar das dabei auftretende Sputum als charakteristisch für die Influenzabronchitis bezeichnet. Es kommt bei ihr infolge der Hyperämie der Schleimhaut zum Bersten kleiner Gefäße und damit zu leichten strich- und punktförmigen Beimengungen von Blut im Sputum. Mir ist aber nicht bekannt, daß bei der Bronchitis

haemorrhagica bei Influenza die Expektoration von Blutgerinnseln wie in unserem Falle beschrieben worden ist. Unser Fall liegt 10 Jahre hinter dem Auftreten der letzten Influenzainvasion zurück. Er ist ätiologisch, wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, durchaus unaufgeklärt. Ich möchte schon deshalb und aus manchen anderen Gründen bei unserem Falle die Influenza nicht als ätiologisches Moment bezeichnen. Ich bin geneigt anzunehmen, daß auch die Fälle von Bronchitis haemorrhagica, insbesondere auch die mit dem Auswurf von Blutgerinnseln verbundenen, unter verschiedenen ätiologischen Verhältnissen zustande kommen können, ganz so, wie es auch für die Bronchitis fibrinosa erwiesen ist. Ob zwischen beiden kausale Beziehungen existieren, weiß ich nicht. Ich halte es übrigens nach den von Laennec (s. o.) gegebenen Andeutungen für sehr wohl möglich, ja für wahrscheinlich, daß Verwechslungen zwischen beiden in früherer Zeit stattgehabt haben. Das darüber vorliegende kasuistische Material, welches ich durchgesehen habe, läßt es indes meines Erachtens nicht rätlich erscheinen, in dieser Beziehung bestimmte Angaben zu machen. Soweit ich die Literatur übersehe, dürfte die Bronchitis haemorrhagica chronica, die mit der Expektoration von Blutgerinnseln einhergeht, recht selten sein. Ich hoffe, daß die hier gegebene Anregung demnächst weiteres kasuistisches Material zutage fördern wird.

XXXI.

Über die medikamentöse und diätetische Behandlung des Blasen- und Nierenbeckenkatarrhs.

Von

Professor **Dr. G. Edlefsen**

in Hamburg.

Die zahlreichen auf die Behandlung des Blasenkatarrhs bezüglichen Mitteilungen aus den letzten zehn Jahren beschäftigen sich fast ausschließlich mit der Wirkung der in der Neuzeit von der chemischen Industrie erzeugten und auf Grund ihrer chemischen Konstitution den Ärzten zur Prüfung empfohlenen Heilmittel, die sich bekanntlich auch bereits vielfach in der Praxis bewährt und, wenigstens innerhalb gewisser Grenzen, den nach theoretischen Erwägungen an sie geknüpften Erwartungen vollkommen entsprochen haben.

Der alten bewährten Mittel gegen den Blasenkatarrh wird in allen diesen Veröffentlichungen kaum noch gedacht. Höchstens erfahren noch die *Folia uvae ursi* eine gewisse Berücksichtigung. Nebenbei werden wohl auch der Copaivabalsam und das Santalöl wegen ihrer anerkannt hervorragenden Wirkung bei der gonorrhöischen Cystitis noch gelegentlich erwähnt und nur Posner¹⁾ verweist noch auf das Terpentinöl als wirksames antikatarrahales Mittel, welches man wenigstens in solchen Fällen, wo man mit dem Urotropin und seinen Ersatzmitteln nicht zum Ziele kommt, nicht unversucht lassen sollte, während die Verwendung des Kalichlorium als Heilmittel gegen Blasenkatarrh nur in Quincke²⁾ noch neuerdings einen Verteidiger gefunden hat.

Aus der alleinigen Berücksichtigung der neu eingeführten

1) C. Posner, Zur inneren Behandlung des Blasenkatarrhs; Urotropin und dessen Ersatzmittel. Berliner klin. Wochenschr. 1905 Nr. 2 S. 41—43.

2) H. Quincke, Zur Pathologie der Harnorgane. Deutsches Archiv für klinische Medizin Bd. 79 S. 290—294.

Mittel von seiten der Berichterstatter ist nun freilich gewiß noch nicht ohne weiteres zu schließen, daß sie nunmehr die alten ganz beiseite gesetzt sehen wollen, da sie naturgemäß nur den Zweck verfolgten, Beweise für die Wirksamkeit der neuen Heilmittel zu sammeln. Aber es wäre nicht zu verwundern, wenn bei den Ärzten, die nicht schon von der Universität die Überzeugung von dem Wert und der Wirksamkeit der früher gebräuchlichen Mittel zur Bekämpfung der Pyelocystitis mitgebracht oder sie bereits in ihrer Praxis erprobt und schätzen gelernt haben, die also z. B. vielleicht nur die von C. Kaufmann in dem viel benutzten Handbuch der speziellen Therapie der inneren Krankheiten von Penzoldt und Stintzing¹⁾ gegebenen Anweisungen zur Richtschnur für ihr Handeln nehmen, unter diesen Umständen mehr und mehr der Glaube zur Herrschaft gelangte, daß, wo die modernen Mittel wirkungslos bleiben, überhaupt von einer internen Behandlung nichts mehr zu erwarten sei. Daß diese Befüchtung nicht ganz unbegründet ist, dafür haben mir mehrfache Erfahrungen aus der konsultativen Praxis der letzten Jahre den Beweis geliefert. Es ist aber sicherlich bei einem Leiden, welches so viel Qual und fortwährende Belästigung, ja manchmal selbst jahrelang andauernde Störung jedes Lebensgenusses mit sich bringt, wie der chronische Blasenkatarrh, nicht weniger beklagenswert für die Kranken, als unbefriedigend und unerfreulich für den Arzt, wenn jeder Erfolg der internen Behandlung ausbleibt oder wenigstens die daran geknüpfte Hoffnung auf eine dauernde Besserung sich nicht erfüllt, und ich betrachte es nach wie vor als ein Unglück für die Kranken, wenn zu einer lokalen Behandlung der Blase, die ja überdies die oft gleichzeitig bestehende Pyelitis gar nicht zu beeinflussen vermag, geschritten wird, ehe noch der Versuch gemacht ist, mit allen uns zur Verfügung stehenden inneren Heilmitteln eine Heilung des Leidens herbeizuführen, und ich freue mich, von Posner noch neuerdings dieselbe Ansicht vertreten zu sehen.

Niemand wird leugnen, daß die Ausspülungen der Blase, welcher Art auch die dazu verwendeten Mittel sein mögen, immer mit gewissen, nicht zu berechnenden Gefahren verknüpft sind. Dazu kommt, daß sie für junge Mädchen äußerst peinlich, für Männer immer höchst unbequem, bei bestehender Harnröhrenstriktur ja auch manchmal ohne vorgängige Operation unausführbar sind und nur bei Frauen tatsächlich keiner größeren Schwierigkeit begegnen. Genug, soweit ich entfernt bin, die

1) Artikel „Cystitis“. Bd. VI. 1895, S. 381 ff.

unter Umständen sich ergebende unabweisliche Notwendigkeit der lokalen Behandlung der kranken Blasenschleimhaut mittels Injektion von Lösungen antikattarrhalischer, adstringierender oder antiseptischer Mittel in Abrede zu stellen, so bestimmt halte ich fest an der Überzeugung, daß man diese Behandlungsweise nur als ultimum refugium betrachten und nicht ohne Not, vielmehr immer erst dann ins Werk setzen soll, wenn alle Versuche, durch interne Mittel auf das Leiden einzuwirken, gescheitert sind.

Es scheint mir daher an der Zeit zu sein, die Frage, ob die älteren Mittel wirklich durch die Einführung der neuen entbehrlich geworden sind, oder ob sie nicht doch in manchen Fällen immer noch vor diesen den Vorzug verdienen und nur in anderen, bestimmt charakterisierten, Fällen ihnen unbedingt weichen müssen, einer Erörterung zu unterziehen. Und da ich, wie begreiflich, seit der Veröffentlichung meines Aufsatzes über die Behandlung des Blasenkatarrhs im Jahre 1876¹⁾ und der in diesem niedergelegten Empfehlung des Kali chloricum als Heilmittel dagegen diesem Gegenstande fortdauernd mein besonderes Interesse zugewandt und alles, was auf diese Frage bezug hatte, aufmerksam verfolgt habe, wird man mir wohl die Berechtigung nicht absprechen, in dieser Angelegenheit ein Wort mitzureden. Es ist indes nicht allein der Wunsch, einigen der älteren Heilmittel gegen den Blasenkatarrh zu der ihnen gebührenden Anerkennung zu verhelfen, der mich treibt, heute noch einmal wieder auf dieses Thema zurückzukommen, sondern ich halte es zugleich auch für zeitgemäß, gewissen eingebürgerten Gebräuchen und hergebrachten Meinungen, um nicht zu sagen Vorurteilen bezüglich der beim Blasenkatarrh einzuhaltenden Diät entgegenzutreten oder wenigstens eine Diskussion anzuregen über die Begründung oder Berechtigung der üblichen und in fast allen ausführlicheren Besprechungen der Therapie immer wiederholten strengen diätetischen Vorschriften, die nach meiner Ansicht und Erfahrung den Kranken ganz unnötigerweise auferlegt zu werden pflegen und nur dazu dienen, ihnen die Schwere ihres Leidens noch drückender fühlbar zu machen.

Die neueren Mittel, das unter dem Namen Urotropin zuerst eingeführte Hexamethylentetramin und dessen Verbindungen mit Methylenzitronensäure (Neu-Urotropin und Helmitol) und mit Dioxybenzol (Hetralin), ebenso auch die aus Extract. folior.

1) Edlefsen, Zur Behandlung des Blasenkatarrhs. Deutsches Archiv f. klin. Medizin Bd. XIX 1876, S. 82 ff.

uvae ursi und Urotropin zusammengesetzten Uropuraltabletten¹⁾ verdanken ihre Wirksamkeit bekanntlich hauptsächlich der im Körper erfolgenden Abspaltung von Formaldehyd, der, durch die Nieren ausgeschieden, als Harnantiseptikum eingreift und günstigen Falles mit der Abtötung der die Pyelocystitis erzeugenden und unterhaltenden Mikroorganismen auch den Zustand der Blasen- und Nierenbeckenschleimhaut wieder zur Norm zurückführt. Diese Mittel, denen sich als neuestes jetzt auch das dem Salol verwandte, im Darm Salicylsäure abspaltende Vesipyrin²⁾ anreihet, sind also unzweifelhaft überall da indiziert, wo die Erkrankung der Schleimhaut der Harnwege durch pathogene Mikroorganismen, wie *Bacterium coli*, Typhusbazillen und Staphylokokken hervorgerufen wurde oder wo es durch die Wirkung des *Mikrococcus ureae* und anderer Spaltpilze zur ammoniakalischen Zersetzung des Harns innerhalb der Harnwege gekommen ist. Unter solchen Umständen, namentlich bei nachgewiesener Anwesenheit von Coli- oder Typhusbazillen im Harn und bei Katheterinfektion nicht jedesmal, ehe man zu einem der älteren Mittel greift, zuerst wenigstens den Versuch zu machen, mit Urotropin oder einem seiner Ersatzmittel dem Krankheits- oder Zersetzungsprozeß in der Blase entgegenzuwirken, würde auch ich jetzt, nachdem wir einmal die oft so vorzügliche Wirkung dieser Mittel kennen gelernt haben, für unverzeihlich halten, obgleich ich doch wieder sagen muß, daß selbst in solchen gewissermaßen für diese Behandlung prädestinierten Fällen nicht immer der Erfolg meinen Erwartungen entsprochen hat.

Es gilt nun freilich heutzutage als Glaubenssatz, daß jede Pyelocystitis bakteriellen Ursprungs sei. Dem widerspricht wohl auch nicht die Tatsache, daß wir früher mit den einfach antikattarrhalischen Mitteln so oft die besten Erfolge erzielt haben. Denn diese Mittel könnten ja sehr wohl zugleich eine antibakterielle Wirkung entfaltet haben.

In betreff der Balsamica und der ätherischen Öle und des in den Folia uvae ursi enthaltenen Arbutins kann dies wohl sogar als sehr wahrscheinlich hingestellt werden und Salicylsäure und Salol sind bereits aus diesem Gesichtspunkt empfohlen worden. Nur dem *Kali chloricum* als solchem kann nach dem Ergebnis der auf meine Veranlassung unternommenen Untersuchungen von Kosegarten³⁾ eine

1) s. H. Askanazy, Berliner klin. Wochenschr. 1904 S. 658.

2) Vgl. Therapeut. Monatshefte 1906 Heft 3 S. 146.

3) Kosegarten, Der Einfluß des *Kali chloricum* und des Borax auf niedere Organismen. I.-D. Kiel 1876.

derartige Wirkung nicht zuerkannt werden; aber es wäre doch immerhin möglich, daß das mit dem Harn ausgeschiedene Salz in Berührung mit den Eiterkörperchen in der Blase Sauerstoff abgäbe und daß dieser in statu nascendi oder daß eine der entstehenden sauerstoffärmeren Chlorverbindungen eine bakterizide Wirkung zur Geltung brächte.

Allein, wie dem auch sei, bei jenen älteren Mitteln mit Ausnahme vielleicht der Salicylsäure und des Salols spielt doch nach allgemeiner Anschauung die antikatarthale, gefäßkontrahierende und die Sekretion beschränkende Wirkung die Hauptrolle; beim Kali chloricum mag vielleicht noch eine direkt heilende, die Neubildung eines normalen Epithels befördernde Wirkung hinzukommen. Ob und in welchem Maße ein derartiger Einfluß auch dem Formaldehyd zugeschrieben werden darf, ist mindestens zweifelhaft. Es ist ja nicht zu leugnen, daß in einer nicht geringen Zahl von Fällen, so besonders bei Coliinfektion jüngeren Datums und bei Typhus, durch das Urotropin und seine Ersatzmittel vollständige Heilung erzielt worden ist. Aber nach meiner Erfahrung sind doch wieder die Fälle nicht selten, in denen es zwar gelingt, mit diesen Mitteln, z. B. bei Prostatahypertrophie und Katheterinfektion, die ammoniakalische Gärung bald und vollständig zu beseitigen, wo man dann aber nicht weiter kommt, vielmehr sich überzeugen muß, daß die Eiterabsonderung, nachdem sie vielleicht bis auf eine gewisse Höhe gesunken ist, bei Fortsetzung der Medikation keine weitere Verminderung mehr erfährt. Ja es sind mir, wie schon angedeutet, auch Fälle vorgekommen, in denen von Anfang an eine Abnahme der Trübung des Harns und der Höhe des eitrigen Sedimentes (bei annähernd gleichbleibender Höhe des spezifischen Gewichtes) nicht zu bemerken war, auch wo vielleicht das zuerst angewandte Urotropin später noch mit Helmitol oder Hetralin vertauscht war, und über ähnliche Beobachtungen in größerer Zahl hat auch Julius Vogel¹⁾ erst neuerdings berichtet, ebenso u. a. v. Steinbüchel (s. u.).

Wo man es mit einer gonorrhöischen oder tuberkulösen Cystitis oder Pyelocystitis zu tun hat, kann nach allen bisher vorliegenden Erfahrungen die Unwirksamkeit dieser Mittel nicht überraschen. Aber man würde sicher fehl gehen, wenn man aus diesem Verhalten, wo Gonorrhöe auszuschließen ist, in jedem Falle gleich

1) Zentralbl. f. d. Krankheiten der Harn- und Sexualorgane Bd. XVI H. 1 1905.

den Schluß ziehen wollte, daß es sich mutmaßlich um eine Tuberkulose der Harnorgane handeln dürfte. Es ist doch eben immer zu bedenken, daß auch bei anders begründeten Blasen- und Nierenbeckenkatarrhen die ursprünglich durch die Mikroorganismen erzeugten krankhaften Veränderungen weiterhin eine gewisse Selbständigkeit behaupten und wohl sicher noch lange fortbestehen können, auch nachdem es gelungen ist, die Krankheitserreger zu töten oder unschädlich zu machen. Und je länger das Leiden gedauert, je tiefer greifende Veränderungen es demnach hervorgebracht hat, um so weniger wird man hoffen dürfen, durch die antiseptische Behandlung allein zum Ziele zu gelangen. Jedenfalls aber wäre es nach meiner Meinung verkehrt, in Fällen der erwähnten Art, wo man sich sagen muß, daß der fernere Gebrauch des Hexamethylentetramins und seiner Verbindungen völlig aussichtslos sein würde, nunmehr unter Verzicht auf eine weitere interne Behandlung sofort zu Ausspülungen der Blase seine Zuflucht zu nehmen. Vielmehr scheint es mir durchaus geboten, in diesem Falle, falls nicht etwa inzwischen der Nachweis von Tuberkelbazillen im Harnsediment gelungen ist, zu dem Gebrauch eines der altbewährten antikatarhalischen Mittel überzugehen. Aber ich meine auch ferner, daß man überall, wo bei sehr reichlicher Eiterabsonderung keine ammoniakalische Beschaffenheit des Harns vorliegt und wo die Anwesenheit von Colibazillen oder Staphylokokken, wenn auch vielleicht zu vermuten, doch nicht sicher nachzuweisen ist, von vornherein mehr Veranlassung hat, die alten, wegen ihrer gefäßkontrahierenden und die Sekretion beschränkenden Wirkung geschätzten, Mittel zur Anwendung zu bringen, als die Formaldehyd abspaltenden neuen, von denen auch Posner sagt, daß sie nur in minderem Grade antikatarhalische Eigenschaften besitzen. Was wir früher so oft beobachtet haben, als wir von Colibazillen und Staphylokokken noch nichts wußten, muß doch wohl auch heute noch Geltung haben. Wer aber in jener älteren Zeit seine Erfahrungen gesammelt hat, der wird gleich mir bezeugen können, daß wir damals mit unseren Erfolgen durchaus zufrieden sein durften, der weiß, daß es beim akuten wie beim chronischen Blasenkatarrh auch ohne Blasen-spülungen und ohne planmäßige antiseptische Behandlung sehr häufig gelingt, nur durch den Gebrauch der, wenn nicht ausschließlich, so doch vorwiegend antikatarhalisch wirkenden Mittel die kranke Schleimhaut wirklich zur Heilung zu bringen, während, um

nur ein Beispiel anzuführen, v. Steinbüchel¹⁾ noch kürzlich bekennen mußte, daß er bei alleinigem internen Helmitolgebrauch keine Dauerheilung einer wirklichen akuten Cystitis gesehen habe. Und, was ich in früheren Jahren in so manchen Fällen durch vorurteilsfreie Beobachtung, wenn auch nicht mit Hilfe des Cystoskops, so doch durch fortlaufende genaue Untersuchungen des Harns feststellen konnte, das habe ich auch durch meine neueren Erfahrungen, worüber ich im folgenden noch kurz berichten werde, immer wieder bestätigt gefunden: Wo nicht eine ausgesprochene Bakteriurie oder eine hochgradige ammoniakalische Zersetzung des Harns vorliegt, kommen wir mit den alten Mitteln vollkommen aus und erreichen damit, was die Wiederherstellung einer normalen Schleimhaut und eines normalen Urinbefundes anlangt, sogar mehr, als mit den modernen.

Zu diesen alten Mitteln rechne ich vor allem das Terpentinöl und den Copaivalbalsam, das Kali chloricum und die Folia uvae ursi, ferner auch die Salicylsäure und das Salol. Bei der tuberkulösen Pyelocystitis darf man sich freilich von diesen Mitteln ebensowenig großen Erfolg versprechen, wie von dem Urotropin und seinen Ersatzmitteln. Hier erreicht man nach meiner Erfahrung immer noch am meisten, ja zuweilen, wenn auch selten, wohl gar vollständige Heilung durch die Anwendung von Kreosot oder Guajakol, während sich mir bei der gonorrhöischen Cystitis von jeher der Copaivabalsam am meisten bewährt hat, dem ich daher bei dieser Affektion auch unbedingt den Vorzug nicht nur vor dem Terpentinsondern auch vor dem Santalöl und dem Gonosan gebe, wenn ich auch durchaus nicht in Abrede stellen will, daß gelegentlich Fälle zur Beobachtung kommen, in denen die letztgenannten Mittel mehr zu leisten scheinen. Über das Arhovin und Santyl besitze ich noch keine Erfahrungen.

Unter den in Rede stehenden Medikamenten können als die wirksamsten, die also beim nicht-gonorrhöischen Blasenkatarrh immer in erster Linie herangezogen zu werden verdienen, das Terpentinöl und das chlorsaure Kalium bezeichnet werden. Meine Erfahrung spricht jedenfalls dafür, daß man mit diesen beiden Mitteln mehr erreicht, als mit Salicylsäure

1) R. v. Steinbüchel, Über das Helmitol als Harnantiseptikum. Wiener medizinische Presse 1905 Nr. 5.

und Salol oder mit den Folia uvae ursi in irgend einer Form der Anwendung. Von der Salicylsäure hat ja auch Fürbringer, der sie in die Therapie der Cystitis einfuhrte, selbst zugegeben, daß sie bei innerer Darreichung wohl die Erreger und Produkte der ammoniakalischen Gärung des Harns zu beseitigen vermag, aber den Eiterzellenbildungsprozeß auf den Schleimhäuten der Harnwege zu sistieren nicht imstande ist¹⁾, und von dem Salol und Vesipyrin, wie auch von der bei uns seltener angewandten Benzoësäure dürfte wohl ungefähr dasselbe gelten. Im Gegensatz dazu besitzen aber das Terpentinöl und das Kali chloricum gerade den Vorzug, daß sie den Krankheitsprozeß als solchen günstig beeinflussen, wofür die unter ihrem Gebrauch oft überraschend schnell erfolgende Klärung des vorher in stärkstem Maße eitrig getrübten Harns und die schließliche Wiederherstellung einer völlig normalen Harnbeschaffenheit Zeugnis ablegt.

Es ist freilich wohl auch weniger der Zweifel an ihrer Wirksamkeit gewesen, der die Ärzte bewogen hat, sich von diesen alten Mitteln ab und den neueren zuzuwenden, als vielmehr die Furcht vor Schaden, den sie damit anrichten könnten. Aber ist denn diese Besorgnis wirklich begründet?

Einigen Bedenken, die gegen die Verwendung des Terpentinöls zur Behandlung der Pyelocystitis erhoben worden sind, bin ich schon 1876 in dem zitierten Aufsatz entgegengetreten. Es sind indes noch einige weitere Punkte zu berücksichtigen und ich glaube es nicht unterlassen zu dürfen, hier noch etwas näher darauf einzugehen. Wie ich schon damals bemerkte, läßt sich ja nicht leugnen, daß der Gebrauch dieses Mittels gelegentlich einmal das Auftreten von Strangurie und sogar leichter Hämaturie zur Folge haben kann. Aber das darf uns doch nicht veranlassen, auf seine Anwendung zu verzichten. Denn selbst in den sehr seltenen Fällen, in denen es zu, meist auch, wie gesagt, nur unbedeutenden, Blutungen aus der Nierenbecken- oder Blasenschleimhaut kommt, hat man bei rechtzeitigem Aussetzen des Mittels niemals eine dauernde Störung zu befürchten und Erscheinungen, die auf eine Schädigung der Nieren hindeuteten, habe ich infolge des vorsichtigen medikamentösen Gebrauchs von Terpentinöl nie beobachtet. Überdies sind mir die erwähnten unliebsamen Vorkommnisse immer nur gerade in solchen Fällen begegnet, in denen

1) Paul Fürbringer, Salicylsäure gegen Katarrhe der harnleitenden Organe mit ammoniakalischer Gärung des Harns. Berl. klin. Wochenschr. 1875 Nr. 19 S. 250.

das Mittel bei gesunder Blasen- und Nierenbeckenschleimhaut gegen andere Leiden angewandt wurde, niemals dagegen beim akuten oder chronischen Blasenkatarrh. Es scheint, und das ist auch wohl verständlich, daß die gesunde Schleimhaut auf den Reiz, den die ätherischen Öle oder ihre Umwandlungsprodukte ausüben, anders reagiert als die krankhaft veränderte. Daher kann auch die von den meisten Autoren vertretene Ansicht, daß man diese Mittel wegen ihrer stark reizenden Wirkung beim akuten Blasenkatarrh ganz zu vermeiden und ihre Anwendung, wie auch Posner noch neuerdings wieder geltend machte, nur auf den chronischen zu beschränken habe, durchaus nicht als berechtigt anerkannt werden. Vielmehr leisten sie auch bei dem ersteren nach meiner Erfahrung ebenso, wie nach der sicher noch viel umfangreicheren von C. Bartels, die besten Dienste und von der gefürchteten reizenden Wirkung habe ich dabei niemals ein Beispiel erlebt. Ja, gerade bei ganz frischen Fällen erzielt man mit dem Terpentinöl oft besonders gute Erfolge, manchmal wohl gar völlige Heilung in wenigen Tagen, ganz in derselben Weise, wie man dies noch häufiger bei der Tripper-cystitis nach der gleich bei ihrem Beginn eingeleiteten Behandlung mit Copaivabalsam beobachtet.

Noch ein Punkt bedarf, wie ich glaube, einer kurzen Erörterung. Es ist bekannt, daß bei Kranken mit akutem oder chronischem Blasenkatarrh der Appetit oft sehr daniederliegt, und man könnte glauben, daß es in diesem Falle nicht erlaubt sein würde, ihnen Mittel wie Terpentinöl und Copaivabalsam, die gewiß nicht als besonders zuträglich für den Magen gelten können, zuzuführen. Tatsächlich werden sich manche Ärzte wohl eben dadurch zuweilen von der Verordnung dieser Mittel abhalten lassen. Man darf indes nicht übersehen, daß hier die Appetitlosigkeit, zu welcher sich mitunter wohl auch Brechneigung und vielleicht noch häufiger Obstipation gesellt¹⁾, falls nicht etwa zufällig eine Komplikation mit chronischem Magenkatarrh oder einem noch schwereren Magenleiden, wie Ulcus oder Carcinoma ventriculi, vorliegt, meistens nur als eine Folgewirkung des Hauptleidens aufzufassen ist. Es ist wohl nicht allein die beständige Belästigung durch Harndrang und Tenesmen und die dadurch bewirkte Beeinträchtigung der Stimmung, die den Kranken den Appetit raubt,

1) Vgl. Lebert, Krankheiten der Harnblase und Harnröhre. Ziemßen's Handb. d. spez. Pathol. u. Therapie Bd. IX (1. Aufl.) S. 231 u. 242.

sondern die Tätigkeit der Verdauungsorgane scheint mir auch oft durch den Krankheitszustand selbst, wie auch Lebert annimmt, ungünstig beeinflußt zu werden, und zwar nicht nur da, wo das den akuten Blasenkatarrh nicht selten, den chronischen allerdings nur in Fällen von besonders schwerer Harnzersetzung begleitende Fieber dies begreiflich erscheinen läßt, sondern auch beim fieberlosen chronischen Blasenkatarrh in einer dann freilich nicht recht durchsichtigen Weise. Jedenfalls habe ich oft genug beobachtet, daß in solchen Fällen der Gebrauch von Terpentinöl oder Copaivabalsam (bei der gonorrhöischen Cystitis), sowie nur ein wohltätiger Einfluß auf den Blasenkatarrh zu bemerken war, sehr bald eine Hebung des Appetits herbeiführte, die sogar manchmal, ganz besonders wo etwa zugleich bestehendes Fieber rasch zum Schwinden gebracht wurde, fast unmittelbar nach dem Beginn der Behandlung unverkennbar zutage trat, um so mehr, je rascher auch die subjektiven Beschwerden der Kranken sich verminderten. Es folgt daraus, daß man durchaus keinen Grund hat, wegen der Klagen der Kranken über Appetitlosigkeit und leichtere dyspeptische Störungen von der Verordnung dieser Mittel Abstand zu nehmen, die nur bei ausgesprochenen Erscheinungen von Magen- und Darmkatarrh und bei ernsteren Magenleiden wirklich kontraindiziert sein würde. Der konstipierenden Wirkung, die mir namentlich dem Copaivabalsam zuzukommen scheint, läßt sich ja immer leicht durch gelegentliche Anwendung von Bitterwasser oder ähnlichen Mitteln entgegnen.

Schwerwiegender sind immerhin die Bedenken, die heutzutage von der Mehrzahl der Ärzte gegen den inneren Gebrauch des Kali chloricum geltend gemacht werden und die sie demnach auch von dessen Anwendung beim Blasenkatarrh abhalten. Vor 30 Jahren, als ich zuerst versuchte, die Tatsache, daß dieses Salz bei der Einführung mäßiger Dosen zum größten Teil unverändert mit dem Harn ausgeschieden wird, für die Therapie der Katarrhe der Harnwege zu verwerten, wußte man — wenigstens in Deutschland — noch nichts von Kaliumchloratvergiftungen. Ich konnte also damals noch, der bei uns herrschenden Anschauung entsprechend, das Mittel als ganz ungefährlich bezeichnen und es ist bekannt, daß es auf meine Empfehlung hin auch bald Eingang in die Praxis der Behandlung der Blasenkatarrhe fand¹⁾ und viel-

1) S. u. a. Strümpell, Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie 1883/84 Bd. 2 II S. 122.

fach nicht nur innerlich, sondern auch lokal (so von Boegehold und Heim¹⁾) mit sehr gutem Erfolge bei diesem Leiden verwandt wurde.

Dann aber trat bekanntlich ein Umschwung ein. Gerade meine Mitteilungen und die von mir empfohlene Dosierung des Mittels gaben Jacobi²⁾ Veranlassung, seine warnende Stimme zu erheben und auf die bis dahin in Amerika bekannt gewordenen Fälle von Vergiftung mit Kaliumchlorat hinzuweisen und, als nun auch in Deutschland Berichte über schwere, meist tödlich verlaufende Vergiftungen erschienen und von Jahr zu Jahr sich mehrten, da bemächtigte sich der Ärzte eine Ängstlichkeit, die zur Folge hatte, daß sie entweder ganz auf die innere Anwendung des Kali chloricum, sei es bei Mund- und Halsaffektionen, sei es beim Blasenkatarrh, verzichten zu müssen glaubten oder, wo sie es doch bei dem letzteren bereits bewährt gefunden hatten, die Dosis soweit herabminderten, daß sie sich damit von vornherein der Aussicht auf Erfolg beraubten. Und so ist es bis heute geblieben. Das Kali chloricum wird überhaupt kaum noch gegen Blasenkatarrh verordnet und, wo es gelegentlich noch geschieht, mit seltenen Ausnahmen (s. Quincke, l. c.) in einer Dosis, die als völlig unwirksam bezeichnet werden muß.

Mir liegt z. B. die Verordnung eines Arztes für eine 19jährige an schwerer und langwieriger chronischer Cystitis leidende Dame vor, die wörtlich lautet: Rp. Kal. chloric. 10,0, Aqu. dest. ad. 200,0 MDS. Dreimal täglich 5 Gramm mit Wasser verdünnt zu nehmen. In einem anderen Falle, über den schon Fr. Krücker in seiner Dissertation berichtet hat³⁾, war dem 40jährigen Kranken verordnet worden, von einer 4⁰/₁₀ Lösung von Kali chloric. viermal täglich einen Eßlöffel zu nehmen. Daß in beiden Fällen keine Besserung zu bemerken war, kann wohl nicht wundernehmen.

Aber liegt denn wirklich ein Grund zu so übergroßer Vorsicht in der Verordnung des Mittels vor? Ich meine, wer völlig unbefangen und mit klarem Blick an die Prüfung des vorliegenden Beobachtungsmaterials herantritt und sozusagen nicht das Kind mit dem Bade ausschütten will, kann diese Frage nicht anders als mit einem entschiedenen Nein beantworten, wenn auch keineswegs bestritten werden soll, daß eine gewisse Vorsicht geboten ist und

1) Boegehold, Zur Behandlung des Blasenkatarrhs. Deutsche med. Wochenschr. 1882 S. 33. Heim, Ibid. S. 225.

2) Jacobi. The medical Record. 1879.

3) Friedrich Krücker, Über die toxische und therapeutische Wirkung des Kalium chloricum. I.-D. Kiel 1891 S. 14.

daß tatsächlich Fälle vorkommen, die übrigens in der Regel auch leicht als solche zu charakterisieren sind, in denen die Anwendung des Kali chloricum von vornherein als gefahrbringend bezeichnet werden muß.

Unter sämtlichen Fällen von Kaliumchloratvergiftung, die mir teils aus der Literatur, teils durch briefliche Mitteilung oder aus der Praxis bekannt geworden sind¹⁾, befinden sich nur zwei — die kürzlich von Quincke beschrieben —, in denen die Vergiftung durch die Verordnung des Mittels gegen Blasenkatarrh, also durch die zu diesem Zwecke genügenden kleinen Dosen von 6—8mal täglich 0,5—0,75 g (bei Erwachsenen) zustande gekommen war. Sonst habe ich weder in meiner eigenen Praxis bei der Behandlung des Blasenkatarrhs mit chlorsaurem Kalium, selbst wenn sie monatelang fortgesetzt wurde, jemals Fälle von Vergiftung oder auch nur wahrnehmbarer Gesundheitsschädigung erlebt, noch auch von anderer Seite etwas derartiges in Erfahrung gebracht.

Alle sonst bekannt gewordenen Fälle von Kaliumchloratvergiftung waren auf den einmaligen Genuß sehr großer, jedenfalls dem Alter des Kranken nicht angemessener oder die in einen kurzen Zeitraum zusammengedrängte Einführung rasch aufeinander folgender kleinerer Dosen zurückzuführen.

Daß bei der Anwesenheit kleiner Chloratmengen im Blute, wenn dieses in normaler Weise mit Sauerstoff versorgt und dekarbonisiert wird und wenn nicht etwa durch den Übertritt von Gallenbestandteilen in das Blut eine größere Fragilität der roten Blutkörperchen herbeigeführt wurde (Falck), eine irgendwie erhebliche Reduktion der Chlorsäure und demgemäß eine erhebliche Umwandlung von Hämoglobin in Methämoglobin nicht zu befürchten ist, geht aus meinen Versuchen über die Einwirkung des chlorsauren Kaliums auf mit Sauerstoff gesättigtes Leichen-

1) Die wichtigsten bis zum Jahre 1890 zur Beobachtung gelangten Vergiftungsfälle finden sich zusammengestellt in der zitierten Dissertation von Krüchel (es fehlen u. a. die Fälle von Lenhartz und Linger). Wenn v. Mering (l. c. S. 93) behauptet, die Literatur verzeichne eine nicht geringe Zahl von Fällen, in denen das chlorsaure Kali in einer Gabe, welche in der Regel beim Menschen ohne Nachteil vertragen wird, den Tod herbeiführte, so ist er den Beweis für diese Behauptung schuldig geblieben. In seiner eigenen Übersicht findet sich kaum ein einziger Fall solcher Art und in der Literatur habe ich keine Fälle aufgefunden, in denen die Vergiftung nicht durch im Verhältnis zum Alter der davon betroffenen Personen ungewöhnlich große Dosen herbeigeführt wäre.

blut¹⁾ hervor und wird auch von v. Mering²⁾ zugegeben, der, während er einerseits die Beschleunigung des Vorgangs durch Kohlensäureanhäufung im Blute nachweisen konnte, andererseits auf Grund seiner Untersuchungen über die Ausscheidung des Salzes mit dem Harn zu der Erkenntnis gelangte, daß die auch im normalen lebenden Blute stattfindende partielle Reduktion der Chlorsäure um so beträchtlicher ausfällt, je größer die Menge des zugeführten Chlorates ist, und um so geringer — ja unter Umständen nicht mehr nachweisbar —, je kleinere Quantitäten zugeführt werden. Es mag ja immer auch bei der Einführung der zur Behandlung des Blasenkatarrhs erforderlichen kleinen Dosen trotz des Ausbleibens aller Vergiftungserscheinungen und insbesondere der Methämoglobinurie beständig eine kleine Menge von roten Blutkörperchen zugrunde gehen. Die etwaige Ablagerung ihrer Zerfallsprodukte in der Leber und Milz läßt sich natürlich nicht kontrollieren. Höchstens ließe sie sich durch fortlaufende genaue Bestimmungen des Gehalts der Fäces an Gallenfarbstoffderivaten nachweisen oder wahrscheinlich machen. Aber sicher kann ich behaupten, daß dieser geringe Verlust an Erythrocyten, falls er wirklich stattfindet, immer sehr rasch wieder ausgeglichen werden muß. Denn niemals habe ich selbst bei monatelangem Gebrauch des Mittels eine Verschlechterung der Gesichtsfarbe oder sonstige Zeichen eingetretener Anämie beobachtet. Im Gegenteil besserte sich in solchen Fällen mit der fortschreitenden Heilung des chronischen Blasenkatarrhs fast ausnahmslos das Aussehen der Kranken in demselben Maße, wie unter der Zunahme des Appetits auch ihr Ernährungszustand sich sichtlich hob. Dieselbe Wahrnehmung machte auch Litzmann, wie er mir mündlich mitteilte, bei einem Falle von chronischem Blasenkatarrh mit Pyelitis, den er ein ganzes Jahr hindurch bis zum Eintritt vollständiger Heilung mit verhältnismäßig großen Dosen von Kali chloricum behandelte.

Ich glaube daher, daß, abgesehen von einzelnen Fällen, in denen die Anwendung des Mittels, wie wir jetzt wissen, aus ganz bestimmten Gründen unbedingt kontraindiziert ist, absolut keine Veranlassung vorliegt, auf den Gebrauch des Kali chloricum bei der Behandlung des akuten wie des chronischen Blasenkatarrhs zu verzichten, und sicher wäre es im Interesse der Kranken sehr zu wünschen, daß die Ärzte ihre unbegründete Scheu vor dem Mittel fahren ließen und ihm wieder den ihm gebührenden Platz unter den Cystitis-Heilmitteln einräumten. Denn daß es tatsächlich zu den wirksamsten dieser Mittel gehört und häufig vollständige Heilung herbeizuführen vermag, wo andere Mittel versagen, das kann nach den Erfahrungen

1) Edlefsen, Über die Wirkung des chlorsauren Kaliums auf das Blut. Verhandlungen des III. Kongresses f. innere Medizin 1884 S. 365.

2) J. von Mering, Das chlorsaure Kali. Berlin 1885 S. 75 u. 121 f.

früherer Jahre längst nicht mehr bezweifelt werden, das würde auch sicher jeder bald bestätigt finden, der sich nur einmal wieder entschließen wollte, es in einem geeigneten Falle in genügend großen Dosen anzuwenden, und dafür haben jetzt auch meine Beobachtungen aus den letzten Jahren, über die ich weiter unten berichten werde, wieder den überzeugenden Beweis geliefert.

Aber freilich — das muß immer wieder betont werden — von einem Mittel, dessen Wirksamkeit auf seiner größtenteils unveränderten Ausscheidung durch die Nieren beruht und ihrem Grade nach einzig und allein durch die Menge bestimmt wird, in welcher es im Harn erscheint, kann man sich nur dann etwas versprechen, wenn es in einer Dosis gegeben wird, die eine möglichst reichliche Ausscheidung des Salzes mit dem Harn gewährleistet. Hier heißt es also: entweder das Mittel in einer dazu ausreichenden Dosis verordnen oder ganz auf seine Anwendung verzichten! Wer ängstlich bei minimalen Dosen stehen bleibt, darf sich nicht wundern, wenn der Erfolg ausbleibt, würde dann aber auch keine Berechtigung haben, die Wirksamkeit des Mittels bei Blasenkatarrh zu bestreiten.

Nur gewisse Kontraindikationen dürfen, wie gesagt, bei der Verordnung des Kali chloricum nicht unberücksichtigt bleiben, wenn man die Kranken nicht einer Gefahr aussetzen und sich selbst den Vorwurf der Leichtfertigkeit oder Unvorsichtigkeit ersparen will. Als ich im Jahre 1876 zuerst den Vorschlag machte, die bekannten heilsamen Eigenschaften des Mittels auch für die Behandlung des Blasenkatarrhs zu verwerten, glaubte ich noch, für die Zulässigkeit seiner Anwendung keine Ausnahme statuieren zu müssen und es besonders auch für solche Fälle empfehlen zu dürfen, in denen, wie bei *Ulcus ventriculi* und *Nephritis*, das Terpentinöl kontraindiziert zu sein schien. Später habe ich selbst, schon 1884, also 1 Jahr vor dem Erscheinen der v. Mering'schen Schrift, ausgehend von meinen Beobachtungen über die dem Sauerstoff zukommende Bedeutung für die Verhütung eines schädigenden Einflusses der Chlorsäure auf das Blut, darauf hingewiesen¹⁾, daß man begründete Veranlassung habe, bei Zuständen von dauernder oder temporärer Venosität des Blutes den Gebrauch eines chlorsauren Salzes zu vermeiden, und die Unter-

1) Verhandlungen des III. Kongresses f. innere Medizin S. 368.

suchungen von Falck³⁾ haben uns sodann mit der Gefahr seiner Anwendung bei bestehendem Ikterus bekannt gemacht. Was die Nephritis anbelangt, so glaube ich auch heute noch, daß man eine Steigerung der Entzündung durch das in geringer Menge ausgeschiedene Chlorat kaum zu befürchten haben würde; aber die neuestens veröffentlichten Beobachtungen von Quincke — und in gewissem Sinne gilt dies auch vielleicht von dem Falle von Lenhartz²⁾ — mahnen uns aus einem ganz anderen Grunde bei bestehenden Nierenerkrankungen zur Vorsicht in der Anwendung chloresaurer Salze, insofern sie gezeigt haben, daß eine Insufficienz der Nierentätigkeit, welche es zu dem gewöhnlichen Maße der Ausscheidung des Salzes nicht kommen läßt, dem Zustandekommen einer Chloratvergiftung vermöge der Anhäufung größerer Mengen von Chlorsäure im Körper Vorschub leisten kann.

Glücklicherweise kommt doch eine Komplikation der chronischen oder akuten Nephritis mit Cystitis oder Pyelitis nicht allzuhäufig vor und selbst bei nachgewiesener chronischer Nierenerkrankung würde man, wie ich glaube, wenn die Harnabsonderung in reichlicher Menge erfolgt, kaum Bedenken tragen müssen, Kali chloricum zu verordnen. Vermeidet man dies nur bei der akuten Nephritis und ferner besonders bei allgemeiner Cyanose infolge von Emphysem und Herzinsufficienz oder von angeborenen oder nicht mehr kompensierten erworbenen Klappenfehlern, sowie auch bei bestehendem Ikterus, so wird man in allen übrigen Fällen von Pyelocystitis ohne alle Scheu chloresaures Kalium oder Natrium in den erforderlichen Dosen zur Anwendung bringen dürfen. Nach meinen Erfahrungen kommt man bei Erwachsenen schon mit sechsmal täglich 0,75 (je 15 ccm einer Lösung von 15 g in 300 ccm Wasser), also mit 4,5 g pro die, in der Regel vollkommen aus; aber in besonders schweren Fällen wird man bei kräftigen Kranken die gleiche Dosis auch unbedenklich achtmal täglich verabfolgen können, somit in einer Tagesdosis von 6,0 (vgl. Quincke l. c.). Daß bei Kindern die Dosis dem Alter und der Konstitution entsprechend zu ermäßigen ist, versteht sich von selbst.

Ich lasse jetzt einige Krankengeschichten folgen, die teils die Wirksamkeit des Terpentins, teils diejenige des Kali chloricum beim Blasenkatarrh illustrieren. Freilich ist ihre Zahl nicht groß, da ich zufällig nach einem längeren Zeitraum, während dessen ich nur hin und wieder einen Kranken dieser Art in der Praxis von Kollegen zu Gesicht bekam, erst in den

1) F. A. Falck, Beitrag zur Chloratwirkung. Arch. f. d. gesamte Physiologie Bd. XLV.

2) Lenhartz. Beitrag zur Kenntnis der Vergiftung durch chloresaures Kali. Deutsche med. Wochenschrift 1887 S. 9.

letzten 2 Jahren wieder Gelegenheit gefunden habe, mehrere Fälle von Cystitis unbeeinflusst durch kollegiale Rücksichten ganz allein nach eigenem Ermessen fortlaufend zu behandeln und demnach weitere Erfahrungen über die Wirkung der genannten beiden Mittel sammeln zu können.

Aber auch diese wenigen Fälle, denen ich noch einen weiteren genau beobachteten Fall aus dem Jahre 1890 anreihe, müssen, wie ich denke, schon genügen, um zu beweisen, daß ich nicht ohne Grund sowohl dem Terpentinöl als auch dem Kali chloricum manche Vorzüge vor den modernen Heilmitteln nachgerühmt habe. Haben sie doch zum Teil wieder, wie man sehen wird, meine früheren Beobachtungen über die manchmal fast unmittelbar zur Wahrnehmung kommende Heilwirkung bald des einen, bald des anderen dieser Mittel beim Blasen- und Nierenbeckenkatarrh aufs unzweideutigste bestätigt, zum anderen Teil wenigstens über ihren wohltätigen Einfluß keinen Zweifel gelassen, selbst wo die Heilung nur langsame Fortschritte machte oder aus besonderen Gründen überhaupt nicht zu erreichen war! Und, mag immer die Zahl der Fälle nur klein sein, solche Erfolge, wie sie in einigen derselben (namentlich I—III und V) von mir erzielt wurden, müssen doch, wie mir scheint, dazu auffordern, jenen alten, mit Unrecht beiseite gesetzten Mitteln wieder mehr Beachtung zu schenken, wo immer die interne Behandlung des Blasenkatarrhs mit Harnantisepticis wenig Erfolg verspricht oder sich bereits als unzulänglich erwiesen hat und wo es nach Lage der Dinge erlaubt erscheint, vorläufig von einer lokalen Behandlung der Blase Abstand zu nehmen.

Wie begreiflich, wirkt freilich nicht jedes der beiden hauptsächlich in Frage stehenden Mittel in jedem Falle gleich gut. Es kann vorkommen — dafür liefert gleich die erste meiner Krankengeschichten ein Beispiel —, daß man, wo das eine völlig versagt hat, mit dem anderen sofort den besten Erfolg erzielt. Ich wüßte auch keine Merkmale anzugeben, die im voraus beurteilen ließen, ob man sich in dem gerade vorliegenden Falle von dem Terpentinöl oder dem Kali chloricum den besseren Erfolg versprechen darf. Man wird eben, abgesehen von den etwa zu berücksichtigenden Kontraindikationen immer je nach Gutdünken erst das eine Mittel versuchen und, wenn es sich nicht oder nicht genügend wirksam erweist, das andere an seine Stelle setzen können, ehe man vielleicht noch andere Heilmittel zu Hilfe nimmt. Einer Bemerkung von v. Mering (l. c., p. 139) gegenüber

möchte ich jedenfalls ausdrücklich hervorheben, daß das Kali chloricum beim chronischen Blasenkatarrh nicht weniger nützlich wirkt als beim akuten. Dafür habe ich schon 1876 Beispiele in genügender Zahl beigebracht und dafür liefert jetzt wieder der dritte meiner Fälle ein glänzendes Zeugnis. Daß andererseits bei sehr eingewurzelten, schon seit vielen Jahren bestehenden chronischen Blasenkatarrhen, wie aus Fall VI ersichtlich, das Kali chloricum ebensowenig sofort einen ganz befriedigenden Erfolg brachte wie das Terpentinöl, daß hier vielmehr zunächst nur ein, wenn auch sehr bemerkbarer, so doch nur langsamer Fortschritt erzielt wurde, dem dann zeitweise ein Stillstand in der Besserung folgte, kann nicht wundernehmen. In solchen Fällen kann wohl ein wiederholter Wechsel mit den beiden Mitteln von Nutzen sein; ja, bei guter Funktion und Toleranz der Verdauungsorgane kann man, wie Fall VI zeigt, auch beide zugleich in der für jedes üblichen Dosis eine Zeitlang ohne Bedenken und mit gutem Erfolg anwenden. In anderen hat sich mir auch mehrfach eine Kombination des Kali chloricum mit Decoct. folior. uvae ursi sehr bewährt (s. z. B. Fall IV). Daß man aber auch bei den schwersten und langwierigsten chronischen Blasenkatarrhen schließlich doch noch mit der alleinigen inneren Anwendung der genannten Mittel zum Ziele kommen kann, ohne Blasenspülungen zu Hilfe nehmen zu müssen, dafür liefert auch wieder mein sechster Fall den Beweis. Wenn dagegen, wie in Fall VII, nach anfänglicher Besserung auch bei monatelang fortgesetztem Gebrauch der beiden Mittel in wirksamer Dosis und ev. auch in der erwähnten Kombination des Kali chloricum mit Fol. uvae ursi durchaus kein weiterer Fortschritt zu bemerken ist, wird der Verdacht auf Tuberkulose nicht von der Hand zu weisen sein, selbst wenn der Nachweis von Tuberkelbazillen im Harn nicht gelingt.

Besondere Beachtung verdient endlich noch der fünfte meiner Fälle. Er beweist, daß das Kali chloricum auch da, wo kein eigentlicher Blasenkatarrh, wenigstens keine nachweisbare Eiterabsonderung, sondern nur eine übergroße Reizbarkeit der Blasenschleimhaut vorliegt (Irritable bladder der Engländer), vorzügliche Dienste leisten und die bis zum höchsten Grade gesteigerten unerträglichen Beschwerden wie mit einem Schlage beseitigen kann, die sicher jeden Arzt, der nicht mit dieser Wirkung des Mittels vertraut ist, bestimmen würden, Opium oder Morphin mit oder ohne Belladonna per os oder per rectum, wenn nicht gar subkutan, zur Anwendung zu bringen. Über einen Fall ähnlicher

Art, in dem freilich diese wohltätige Wirkung des Kali chloricum nicht ganz so unmittelbar zur Geltung kam, habe ich übrigens schon 1876 unter Nr. 15 meiner Krankengeschichten berichtet.

Krankengeschichten.

I. Herr L., 48 Jahre alt, aufgenommen am 23. April 1904. Schwerer chronischer Blasenkatarrh seit 8 Monaten bestehend und bisher ganz ohne Erfolg, u. a. auch längere Zeit mit Helmitol in den gebräuchlichen Dosen, behandelt. Zugleich Urethritis mit ziemlich reichlichem Ausfluß. Gonorrhöische Infektion mit Bestimmtheit in Abrede gestellt. Gonokokken bei wiederholten Untersuchungen nicht gefunden, konnten auch von mir nicht nachgewiesen werden. Schon seit Wochen fast gänzliche Appetitlosigkeit und großes Schwächegefühl, das den Kranken veranlaßt, den größten Teil des Tages im Bette zuzubringen. Viel Harndrang bei Tage, wie in der Nacht. Peinliche Schmerzen beim Urinieren, besonders bei der Entleerung der letzten Tropfen. Harn gleichmäßig und sehr stark eitrig getrübt, völlig undurchsichtig und zwar bei Entleerung in geteilten Portionen die letzte Portion nicht weniger eiterhaltig als die erste. Mikroskopisch: nur Eiterkörperchen, dicht gedrängt das ganze Gesichtsfeld ausfüllend. Ord.: Kal. chloric. 15 : 300, fünfmal täglich 1 Eßlöffel, und Diät nach Belieben.

Bis zum 28. April keine Besserung der Harnbeschaffenheit; subjektive Beschwerden unverändert. 28. April Ord.: Ol. terebinth. 4 mal tägl. 10 Tropfen in Milch zu nehmen.

Schon am 30. April erscheint der Kranke, der sich bereits viel besser befindet, nachmittags in meiner Sprechstunde. Der Eitergehalt des Harns hat sich, obgleich Patient erst am Morgen des 29. April mit dem Gebrauch des Terpentinöls begonnen, schon erheblich vermindert. Ord.: Fortf.!

7. Mai. Der Harn erscheint nur noch eben weißlich getrübt. Auch das Aussehen des Kranken hat sich bei besserem Appetit schon wesentlich gebessert und die subjektiven Beschwerden sind viel geringer geworden.

20. Mai. Pat. sieht sehr viel wohler aus und ist auch mit seinem Befinden durchaus zufrieden. Die subjektiven Beschwerden sind fast ganz geschwunden und der nächtliche Schlaf wird jetzt in der Regel nur einmal durch Harndrang gestört. Pat. hat das Terpentinöl in der gleichen Dosis weiter gebraucht und dabei reichlich Buttermilch getrunken. Der Harn ist nur wenig getrübt und erhält nur noch eine Spur Eiweiß. Im Sediment nur spärliche Eiterkörperchen und einige Blasenepithelien. Ord.: Fortf.!

9. Juni. Pat. hat sich in den letzten 3 Wochen immer mehr erholt und wiegt 140 Pfd., d. h. 2 Pfd. mehr als vor Beginn des Leidens im letzten Herbst. Der überbrachte Harn erscheint bei ziemlich dunkler Färbung fast ganz klar und enthält nur einige Urethrafäden und Blasenepithelien. Terpentinöl ausgesetzt und weiterhin nur noch Behandlung der Urethritis.

II. Frau M., 68 Jahre, aus Stade, war von Herrn Dr. Mond,

dem ich auch die genaueren Notizen verdanke, im Freimaurerkranken-
 hause wegen Totalprolapses operiert worden. Die Heilung war glatt
 verlaufen und Pat. hatte schon seit einigen Tagen das Bett verlassen,
 als sie am 25. Oktober 1904 anfang, über Erscheinungen von akutem
 Blasenkatarrh, häufigen Harndrang und Schmerzen beim Urinieren,
 sowie über Appetitlosigkeit und Brechneigung zu klagen. Die
 Temperatur, die bis dahin stets normal gewesen war, stieg am Abend
 dieses Tages auf 37,7 (in Axilla), blieb während der folgenden Tage er-
 höht und erreichte sogar einmal am Abend 39,7 bei einer Pulsfrequenz
 von 120. Die in geringer Menge aufgenommenen leichten Speisen wurden
 wiederholt erbrochen. Der mit dem Katheter entnommene Harn war
 dunkel gefärbt und trübe und enthielt, wie die mikroskopische Unter-
 suchung ergab, reichlich Eiterkörperchen. Behandlung mit
 Prießnitz'schen Umschlägen und Fachinger, dem auch einige Hetralin-
 tabletten beigegeben wurden, blieb ohne Erfolg. Am 29. Oktober
 wurde ich zu Rate gezogen. Mäßiges Fieber, Appetitlosigkeit und Brech-
 neigung bestand fort; Urinbeschaffenheit unverändert; leichte Druck-
 empfindlichkeit in der Blasen- und rechten Nierengegend. Ich empfahl
 Ol. terebinth. 4 mal täglich 5 Tropfen in Milch zu geben.

Schon am 30. Oktober besseres Befinden, etwas Appetit, kein Er-
 brechen, Temperatur normal, weniger Harndrang. Ord.: 4 mal täglich
 6 Tropfen.

In den folgenden Tagen fortschreitende Besserung des All-
 gemeinbefindens und der Harnbeschaffenheit, Zunahme des
 Appetits. Am 2. November ist der mit dem Katheter entnommene Harn
 hell und fast klar und nach dem Ergebnis der mikroskopischen Unter-
 suchung vollkommen frei von Eiterkörperchen. Während der
 weiteren Beobachtung bleibt der Urinbefund unter Fortgebrauch des
 Terpentinöls normal und am 7. November wird Pat. geheilt entlassen.
 Am 15. Februar 1905 wurde mir eine Probe des Urins zugesandt und ich
 konnte mich überzeugen, daß der Blasenkatarrh dauernd be-
 seitigt war.

III. Herr J., 58 Jahr, Kaufmann aus Friedrichstadt, aufgenommen
 am 7. September 1904. Chronischer Blasenkatarrh, seit 2 Jahren
 bestehend. Behandlung mit Urotropin und Decoct. folior. uvae ursi,
 sowie mit Jodkalium (wegen Prostatahypertrophie) ohne Erfolg. Nach
 Katheterismus, Blasenspülung und warmen Sitzbädern hat sich ange-
 blich regelmäßig Fieber eingestellt. In der letzten Zeit wiederholt Häm-
 aturie, einige Male ziemlich stark, seit 8 Tagen nicht mehr. Von Zeit
 zu Zeit Abgang von Harnriesen von bräunlicher Farbe, nie mehr als
 sandkorngroß. Subjektive Beschwerden nicht übermäßig groß. Gefühl
 von schmerzhaftem Druck in der Blasengegend, zuweilen Schmerzen im
 linken Testikel und in der Gegend des linken Inguinalkanals, nicht sehr
 häufiger Harndrang. Harnentleerung unbehindert. Pat. ist gut genährt
 und sieht ganz gesund aus. Harn sehr trübe, schwach sauer; im
 Sediment nur Eiterkörperchen in größter Menge. Ord.: Kali
 chloric. 12,5 : 300, 5 mal täglich 1 Eßlöffel.

12. September. Der Harndrang ist etwas seltener geworden. Harn
 bei ziemlich dunkler Farbe und einem spez. Gewicht von 1023 weniger

stark getrübt, Sediment von mehr lockerer Beschaffenheit nur aus Eiterkörperchen bestehend. Chlorsäure sehr deutlich nachweisbar. Ord.: Kali chloric. 15 : 300, fünfmal täglich 1 Eßlöffel.

17. September. Pat. fühlt sich viel besser. Der Harndrang stellt sich viel seltener, nachts gewöhnlich nur einmal ein. Der schmerzhaft Druck in der Blasengegend ist fast ganz verschwunden, ebenso der Schmerz im Testikel. Der ziemlich dunkel gefärbte Urin ist bei einem spez. Gewicht von 1021 und schwach saurer Reaktion nur wenig getrübt und das etwas bräunlich gefärbte lockere Sediment besteht nur etwa zur Hälfte aus Eiterkörperchen, zur anderen aus Harnsäurekristallen. Ord.: Fortf. und zweimal täglich ein Wasserglas voll Wildunger Wasser.

24. September. Befinden gut. Harn stärker getrübt. Im Sediment fast nur Harnsäurekristalle; daneben nur spärliche Eiterzellen. Im Lauf der letzten Woche 2 mal Abgang kleiner Blutgerinnsel mit dem Harn. Ord.: Piperazin 2 mal täglich 1,0 in Selters. Kali chloricum ausgesetzt.

1. Oktober. Beschwerden von seiten der Blase fast ganz geschwunden. Harn ziemlich trübe. Im Sediment keine Harnsäurekristalle, dagegen wieder mehr Eiterkörperchen. Ord.: täglich 1,0 Piperazin und 5 mal täglich 1 Eßlöffel der Lösung von Kali chloricum 15 : 300.

5. Oktober. Harn viel weniger trübe. Im Sediment keine Harnsäurekristalle und erheblich weniger Eiterkörperchen. Allgemeinbefinden und Aussehen vorzüglich. Ord.: Forts. Pat. reiste nach Hause und setzte dort die Behandlung fort. Nach brieflicher Mitteilung nahm der Harn sehr bald eine völlig normale Beschaffenheit an. Eine mir am 16. Oktober 1905 zugesandte Harnportion (der größte Teil der Tagesmenge, spez. Gewicht 1030) war stark bräunlich getrübt, aber das Sediment bestand nur aus Harnsäure- und Oxalatkristallen und enthielt keine Spur von Eiterkörperchen.

IV. Herr B., 40 Jahre alt, kräftiger, gesund aussehender Landmann aus Dithmarschen, aufgenommen den 13. März 1890. Anfang September 1889 nach einer Erkältung Anfall von Nierenkolik. Seitdem immer trüber Harn. Von Zeit zu Zeit anfallsweise heftige Schmerzen in der linken Nierengegend. Konkreme niemals abgegangen. Die Beobachtung ergab: Während der Schmerzanfälle, die sich in unregelmäßigen Zwischenräumen, aber durchschnittlich jeden zweiten oder dritten Tag zu wiederholen pflegten, wurde in der Regel nur wenig fast ganz klarer Urin entleert. Nach Beendigung des Anfalls, der selten länger als 3—4 Stunden dauerte, entleerte Pat. immer größere Mengen eines sehr trüben Urins. In der ersten Portion fanden sich dann immer einige kaum über erbsengroße Klümpchen oder Flocken, die sich durch leichten Druck auf das Deckglas flächenhaft ausbreiten ließen und nach dem Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung der Hauptsache nach aus zusammengeballten Epithelien oder Epithelfetzen aus dem Nierenbecken bestanden. Im übrigen bestand das sich aus dem trüben Harn in beträchtlicher Höhe absetzende Sediment fast nur aus Eiterkörperchen. Allem Anscheine nach wurden die Schmerzanfälle jedesmal durch das Hineingelangen der erwähnten Epithelpfröpfe

in den linken Ureter und eine vorübergehende Aufstauung des Harns oberhalb der Verschlusstelle veranlaßt. Diagnose: Pyelitis chronica lat. sinistr., wahrscheinlich mit begleitendem Blasenkatarrh. Es waren bereits die gegen Pyelo-cystitis gebräuchlichen Mittel angewandt worden, eine Zeitlang auch Kali chloricum 8 : 200, 4 mal täglich 1 Eßlöffel, ohne daß eine Besserung zu bemerken gewesen wäre.

13. März 1890. Ord.: Kal. chloric. 15,0, Aqu. dest. 300,0 Aqu. amygdal. amar. 10,0 MDS. 6—8 mal tägl. 1 Eßlöffel (15 ccm). Am ersten Tage nahm der Kranke 6, am zweiten 7, am dritten 8 Eßlöffel. In dieser Dosis wurde das Mittel in der gleichen Form der Verordnung bis zum 23. März fortgebraucht. Schon in den ersten Tagen merkliche Verminderung des Eitergehalts und weiterhin fortschreitende Besserung der Beschaffenheit des Urins, selteneres Auftreten und Abnahme der Heftigkeit und Dauer der Schmerzanfälle. Da sie indes immer noch nicht ganz ausblieben und auch die Eiterabsonderung, wenn auch in sehr verringertem Maße, nach Verlauf von 10 Tagen noch fortbestand, wurde dem Kranken, der nach Hause zu reisen wünschte, am 23. März Kali chloric. 15,0 in Decoct. fol. uvae ursi 30 : 300, 8 mal täglich 1 Eßlöffel, verordnet.

Als er sich dann, nachdem er diese Medizin in vorgeschriebener Weise 2 Monate gebraucht hatte, wieder vorstellte, und zwar, wie ich ausdrücklich hervorheben möchte, mit unverändert guter Gesichtsfarbe und im besten Ernährungszustande, wies der Urin nur noch einen sehr geringen Gehalt an Eiterkörperchen auf und Schmerzanfälle waren seit Wochen nicht mehr eingetreten. Weitere Nachrichten blieben aus. Schließliche gänzliche Heilung nicht zu bezweifeln.

V. Frau Br., 59 Jahre, aus Hamburg, aufgenommen am 5. September 1905. Seit 14 Tagen beständige schwerste Belästigung durch fortwährenden Harndrang, „Schneiden in der Harnröhre“ beim Urinieren und besonders heftige Schmerzen am Schlusse der Entleerung der Blase. Während der ersten 8 Tage ließ der Harndrang bei Nacht, wie am Tage gar nicht nach und der Harn wurde unter den peinlichsten Schmerzen immer nur tropfenweise entleert. Seitdem ist es beim Gebrauch von Kamillenumschlägen etwas besser geworden. Pat. kann den Urin etwas länger zurückhalten, aber noch immer erfolgt die Entleerung unter heftigen Schmerzen und nach wie vor bringt die Kranke die Nächte fast völlig schlaflos zu. Vor einem Jahre hat sie, damals noch auf dem Lande wohnhaft, ein ähnliches Leiden durchgemacht, das nur mit Hausmitteln behandelt, 5 Wochen anhält. Sie leidet seit Jahren an Prolapsus vaginae. Aussehen gesund. Appetit gut, nur zuweilen durch die Schmerzen beeinträchtigt. Stuhlgang regelmäßig. Pat. hat sich aus Angst vor den bei und nach der Harnentleerung auftretenden Schmerzen des Trinkens enthalten und ist aus demselben Grunde nicht zum Wasserlassen in der Sprechstunde zu bewegen. Es muß daher vorläufig auf eine Harnuntersuchung verzichtet werden. Ord.: Kali chloric. 15,0, Aqu. dest. 200,0, Aqu. cinnamom. 100,0, 6 mal täglich 1 Eßlöffel, und 2 mal täglich 1 Glas Wasser.

11. September. Nachdem Pat. noch am Abend des 5. September 2 Löffel der Medizin genommen, hat sie die Nacht zum erstenmal seit

14 Tagen ruhig geschlafen. Am folgenden Tage ging es ihr, wenngleich wesentlich besser als vorher, doch noch nicht besonders gut. Vom zweiten Tage an war die Besserung dagegen eine vollständige und bleibende. Der vermehrte Harndrang hatte ganz aufgehört, ebenso auch der Schmerz bei und nach dem Urinieren. Der am 11. September überbrachte ziemlich dunkel gefärbte Harn (spez. Gewicht 1020) war trübe, bildete aber auch bei längerem Stehen kein Sediment und enthielt kein Eiweiß und keine Eiterzellen. Ich riet der Kranken, die Medizin noch einige Zeit weiter zu gebrauchen, und nach dem am 16. Oktober erstatteten Bericht ist sie auch weiterhin von allen Beschwerden befreit geblieben. Auch an diesem Tage wurden keine Eiterkörperchen im Harn gefunden.

In den beiden folgenden Fällen zog sich die Behandlung so sehr in die Länge, daß ein genauer chronologischer Bericht über den Krankheitsverlauf zuviel Raum in Anspruch nehmen würde. Aber wenn auch die Besserung in dem einen dieser Fälle, in dem es sich um einen sehr eingewurzelten chronischen Blasenkatarrh handelte, nur langsam und schrittweise vorwärts ging und in dem zweiten, in dem sich nach wiederholten ergebnislos verlaufenen Untersuchungen schließlich herausstellte, daß der in ihrer Menge schwankenden, aber niemals ganz sistierenden Eiterabsonderung eine tuberkulöse Pyelocystitis und Nephritis zugrunde lag, über einen gewissen Punkt nicht hinaus kam, trat doch die günstige Wirkung des Kali chloricum sowohl als auch des Terpentinöls auch in diesen beiden Fällen bei abwechselnder Anwendung der beiden Mittel jedesmal in nicht zu verkennender Weise zutage und in Fall VI führte zuletzt doch die interne Behandlung, wenn auch erst in Jahresfrist, zur endgültigen Heilung, indem in den letzten Monaten der noch übrig gebliebene Rest der Eiterabsonderung durch den ununterbrochenen alleinigen Gebrauch von Kali chloricum in der Dosis von 6mal täglich 0,75 gänzlich zum Schwinden gebracht und eine völlig normale Harnbeschaffenheit wiederhergestellt wurde. Ich beschränke mich bezüglich dieser beiden Fälle auf die Anführung der wichtigsten Daten.

VI. Fräulein A., 19 Jahre, aus Flensburg. Schwerer chronischer Blasenkatarrh, nach der Erinnerung der Kranken bereits seit ihrem 7. Lebensjahr bestehend. Jahrelange Vernachlässigung, weil die Eltern ebenso, wie ein anfangs konsultierter Arzt dem Leiden keine Bedeutung beigelegt hatten. Wiederholte Verschlimmerung durch den Gebrauch kalter Seebäder. Endlich im Sommer 1904 wegen bedeutender Steigerung der Beschwerden wieder Konsultation eines Arztes. Verordnung von Urotropin 2mal täglich 0,5 und sodann, da der Erfolg ausblieb, von Kali chloricum 3mal täglich 0,25. Weiterhin,

nachdem auch dadurch keine Besserung erzielt war, nur strenge diätetische Vorschriften: Vermeidung aller gewürzten Speisen und aller Arten von dunklem, gepökeltem und geräuchertem Fleisch und geräucherten Fischen bei reichlichem Genuß von Milch und Milchspeisen. Infolge der monatelang eingehaltenen Einförmigkeit der Kost Abnahme des Appetits und merkliche Verschlechterung des Ernährungszustandes und der Gesichtsfarbe.

Eintritt in meine Behandlung am 3. Januar 1905. Blasse Farbe, beständiges Mattigkeitsgefühl, Ermüdung bei jeder kleinen Anstrengung. Harndrang am Tage nicht allzu häufig, Nachts gewöhnlich 3—4 mal. Hauptklage: peinliche Schmerzen hinter der Symphyse am Schlusse jeder Harnentleerung. Sehr starke Trübung des Harns bei einem spez. Gewicht von 1018. Höhe des Sediments im Esbach nach 24 stündigem Stehen etwa dem Teilstreiche für 1⁰/₁₀₀ entsprechend. Darin Eiterkörperchen in größter Menge, wenig Scheidenepithelien, keine Zylinder, keine Tuberkelbazillen; Eiweißgehalt ungefähr dem Eitergehalt entsprechend.

4. Januar. Ord.: Kali chloricum 15 : 300, 5 mal täglich 15 ccm. Rasche Hebung des Appetits bei Gestattung aller gewöhnlichen Speisen und zunehmende Besserung des Aussehens, des Ernährungs- und Kräftezustandes. Verminderung des Eitergehaltes des Urius im Lauf der nächsten Wochen bei annähernd immer gleichem spez. Gewicht bis auf etwa ein Drittel der ursprünglichen Menge, sehr erhebliche Abnahme der Schmerzen bei und nach dem Urinieren, die an manchen Tagen schon ganz ausblieben. Immerhin nur langsamer Fortschritt. Deshalb am 17. Februar Kali chloricum mit Helmitol (anfangs 4 mal täglich 0,5, dann 3 mal täglich 1,0) vertauscht. Danach keine Besserung der Urinbeschaffenheit, dagegen Steigerung der Schmerzen und des Harndranges. Nachlaß mit Aussetzen des Helmitol- und nach Wiederaufnahme des Kaliumchloratgebrauchs. Nunmehr immer zunehmende Besserung des Gesamtbefindens, aber nur langsame Verminderung der Eiterabsonderung, die, auch nachdem die Kranke, die bei vorzüglichem Appetit alle Medikamente aufs beste vertrug, einige Wochen gleichzeitig Kali chloricum und Terpentinöl, dann monatelang Kali chloricum mit Elixir folior. uvae ursi (Herzberg) und endlich von Juli bis Oktober 1905 mit einigen Unterbrechungen nur Terpentinöl (4 mal täglich 0,5 in Kapseln) genommen hatte, im Oktober noch nicht ganz beseitigt war, wengleich ich um diese Zeit bereits ein Überwiegen der Scheidenepithelien über die Eiterkörperchen im Sediment des Harns konstatieren konnte. Vollständige Heilung, wie bemerkt, erst durch nun folgende und bis zur Mitte des Dezember fortgesetzte nochmalige Anwendung von Kali chloricum in der Dosis von 6 mal täglich 15 ccm der 5⁰/₁₀₀ Lösung. Am 16. November in der zugesandten Harnprobe nur noch spärliche Eiterzellen neben zahlreichen Scheidenepithelien. Im Januar 1906 während eines 2wöchentlichen Aufenthalts der jetzt blühend aussehenden und im besten Ernährungszustande befindlichen jungen Dame in meinem Hause wiederholte Untersuchung der 24 stündigen Harnmenge: Harn fast klar; in dem geringen, ganz lockeren Sediment

nur Scheidenepithelien, neben denen nur hier und da einmal ein vereinzeltetes Eiterkörperchen zu entdecken war.

VII. Frau K., 31 Jahre, aus Harsefeld, aufgenommen am 10. Mai 1905. Geschwister der Mutter an Schwindsucht gestorben, Bruder leidet an langsam verlaufender Lungentuberkulose. Erscheinungen von Blasenkatarrh seit Dezember 1904. Zeitweilige Besserung bei Gebrauch von Decoct. folior uvae ursi, Milchdiät und Bettruhe. Blaß aussehende, gracil gebaute, magere Frau. Hauptklage: Schmerzen in der Gegend des rechten Ureters und im rechten Labium majus, besonders beim Gehen, Harndrang nicht überaus häufig. Herz und Lungen ohne Befund. Harn trübe, reagiert amphoter. In dem ziemlich kompakten Sediment (Höhe im Esbach etwas unter $\frac{1}{2}$ ‰) nur Eiterkörper, zum Teil in Haufen, keine Zylinder, Eiweißgehalt anscheinend dem Eitergehalt entsprechend, Tuberkelbazillen nicht gefunden.

11. Mai. Ord.: Kali chloric. 15 : 300 5 mal, nach einigen Tagen 6 mal täglich 15 ccm. Alle Speisen gestattet. Sofort wahrnehmbare und mit jedem Tage mehr hervortretende Verminderung der Trübung des Harns und seines Eiweißgehalts (spez. Gewicht zwischen 1021 und 1023). Am 17. Mai, dem Tage der Abreise, Schmerzen fast ganz geschwunden, Allgemeinbefinden und Aussehen erheblich gebessert. Sediment nur noch gering an Masse und viel lockerer, enthält nur Eiterkörperchen, keine Zylinder.

Weiterhin nach Berichten des Hausarztes unter Fortgebrauch des Kali choricum ständiger Rückgang des Eiter- und Eiweißgehalts bis zum 24. Mai. Dann zeitweise Stillstand, zeitweise wieder Zunahme der Eiter- und Eiweißausscheidung. Längere Zeit Gebrauch von Kali chloricum in Decoct. folior. uvae ursi in gleicher Dosis: Merkliche Abnahme der Eiterkörperchen im Sediment ohne weitere Verminderung der Eiweißausscheidung bis zum 26. Juni. Seitdem bei leidlichem Befinden fortwährendes Schwanken des Harnbefundes: bald mehr bald weniger Eiweiß, nicht immer im Verhältnis zu dem gleichfalls wechselnden Eitergehalt, der indes, wie der Hausarzt ausdrücklich betonte, wenn er nach zeitweiligem Aussetzen der Medikation gestiegen war, bei Wiederaufnahme des Gebrauchs von Kali chloricum immer wieder rasch eine erhebliche Verminderung erfuhr. Endlich nach wiederholt resultatlos verlaufenen Untersuchungen im November 1905 Nachweis von Tuberkelbazillen im Harn und Übergang der Kranken in chirurgische Behandlung.

In dem letzten dieser Fälle habe ich die wiederholt von seiten des Hausarztes und des Ehemannes an mich gerichtete Frage, ob es nicht ratsam sein würde, Blasenpflungen zuhülfe zu nehmen, immer mit einem entschiedenen Nein beantwortet, weil es mir trotz des unsicheren Harnbefundes mit der Dauer der Beobachtung immer wahrscheinlicher geworden war, daß, wie schon die subjektiven Empfindungen der Kranken gleich anfangs hatten vermuten lassen, das Nierenbecken und wahrscheinlich auch die Niere der rechten Seite an der Erkrankung beteiligt wäre. Der schließ-

liche Nachweis der Tuberkelbazillen im Harn hat die Richtigkeit dieser Annahme bestätigt und damit den Beweis geliefert, daß eine lokale Behandlung der Blase nutzlos gewesen sein würde.

In Fall VI würde ich allerdings vielleicht rascher zum Ziele gekommen sein, wenn ich nach einiger Dauer der internen Behandlung zu Ausspülungen der Blase übergegangen wäre. Die Rücksicht auf das Empfinden der Kranken, eines fein gebildeten jungen Mädchens, hat mich davon zurückgehalten und der schließlich erreichte Erfolg hat dann doch bewiesen, daß man selbst bei einem ganz veralteten chronischen Blasenkatarrh die Hoffnung nicht aufzugeben braucht, mit der Zeit ganz allein durch die innere Anwendung geeigneter Mittel eine vollständige Gesundung der in solchem Falle ohne Zweifel hochgradig veränderten Blasenschleimhaut herbeizuführen.

Es lag zwar nicht in meinem Plane, hier auch die lokale Behandlung des Blasenkatarrhs eingehender zu besprechen, indessen möchte ich doch die Gelegenheit nicht unbenutzt lassen, mich mit ein paar Worten über meine Stellung zu dieser Frage zu äußern, besonders, weil Boegehold aus meinem 1876 veröffentlichten Aufsatz entnommen haben will, daß ich die Meinung veretrete, man solle sich bei der Behandlung des Blasenkatarrhs ausschließlich auf den Gebrauch von innerlich dargereichten Mitteln beschränken und die Anwendung des Katheters unter allen Umständen vermeiden. Dergleichen habe ich nie behauptet und tatsächlich habe ich mich nie gescheut, in Fällen, wo die interne Behandlung versagte und wo über die Beschränkung der Affektion auf die Blase kein Zweifel bestand, neben der inneren auch die lokale Behandlung der Blase zur Anwendung zu bringen, falls nicht Rücksichten der oben erwähnten Art mich davon abhielten. Selbstverständlich werde ich auch heute und in Zukunft nicht unterlassen, wo es geboten erscheint, zum Katheter zu greifen. Wäre es doch auch nach meiner Meinung in keiner Weise zu verantworten, wenn man sich aus übertriebener Furcht vor den Gefahren des Katheterismus, die ja überdies heutzutage bei der Beobachtung der gebotenen Vorsicht auf ein sehr geringes Maß — gewisse nicht zu berechnende Zufälligkeiten — beschränkt sind, von dem rechtzeitigen Übergang zur lokalen Therapie abhalten lassen wollte! Nur nicht ohne Not soll man nach meinem Dafürhalten dazu schreiten, solange noch Aussicht vorhanden ist, mit der internen Behandlung zum Ziele zu kommen, und ich glaube, daß die Ärzte sich viel seltener in die Lage versetzt sehen würden, Blasen-

-spülungen vornehmen zu müssen, wenn sie häufiger von den alten bewährten Heilmitteln gegen die Cystitis Gebrauch machten.

Was die Wahl der zur Blasenspülung zu benutzenden Mittel betrifft, so nehme ich auch in dieser Beziehung den Standpunkt ein, daß das *nil nocere* als oberster Grundsatz gelten muß. Ich glaube, daß man nur in seltenen Fällen nötig haben wird, zu dem jetzt vielfach in erster Linie zu diesem Zweck oder zu Instillationen in die Blase (C. Kaufmann, Guyon) herangezogenen *Argentum nitricum* zu greifen, da man in der Regel nach meiner und anderer Ärzte Erfahrung mit milderem Mitteln vollkommen auskommt. Es ist sehr zu bedauern, daß der auf eine größere Zahl „ganz ausgezeichneter Resultate“ gestützte Vorschlag von Boegehold, als Spülflüssigkeit, die man einige Minuten in der Blase verweilen läßt, eine 3% Lösung von *Kali chloricum* zu verwenden, so gut wie gar keine Beachtung gefunden hat. Ohne Zweifel ist es durchaus rationell, eben dieses auf die kranke Mundschleimhaut fast spezifisch wirkende und bei rein lokaler Anwendung sicher absolut ungefährliche Mittel in reiner Lösung auf die Blasen- schleimhaut einwirken zu lassen und so seine Heilkraft unbeschränkt zur Geltung zu bringen. Ich selbst habe zu wenig Gelegenheit gehabt, Erfahrungen darüber zu sammeln. Aber ich glaube, daß die Methode von Boegehold in vollem Maße verdient, an einem größeren Material geprüft zu werden, und bin fast überzeugt, daß die erzielten Resultate ihr dann auch bald die ihr gebührende Wertschätzung und immer allgemeinere Einführung in die Praxis verschaffen werden. Unter den weiter in Frage kommenden, hauptsächlich wegen ihrer antiseptischen Wirkung geeignet erscheinenden Heilmitteln haben sich mir immer die Borsäure und das Resorcin, beide in 2—3% Lösung am meisten bewährt. Die wohlthätige Wirkung der Borwasserspülungen ist bekannt genug. Weniger häufig scheint das Resorcin zu diesem Zweck benutzt zu werden. Aber ich habe damit in einigen Fällen, in denen mich das Borwasser im Stiche ließ, noch rehr gute Erfolge erzielt und — was sehr zu seinen Gunsten spricht — ein Kollege, dem ich vor einigen Jahren bei Gelegenheit einer Konsultation die Resorcinspülungen empfohlen hatte, teilte mir erst vor kurzem mit, daß er seitdem kein anderes Mittel zu Blasenspülungen verwendet habe und immer mit dem Resultat sehr zufrieden gewesen sei. Ich glaube nicht, daß Spülungen mit *Kali hypermanganicum* mehr zu leisten imstande sind, und halte ihre Anwendung für nicht ganz unbedenklich, da mir die Möglichkeit nicht ganz ausgeschlossen zu sein scheint, daß die dabei in der Blase entstehenden Niederschläge teilweise an der Schleimhaut haften bleiben und gelegentlich einmal zur Konkrementbildung Veranlassung geben könnten.

Wenn die vorstehend skizzierten Fälle einerseits, wie ich glaube, jeden von der Wirksamkeit des Terpentinöls und des *Kali chloricum* beim akuten und chronischen Blasenkatarrh und zugleich von der Unschädlichkeit des letztgenannten Mittels in den erforderlichen Dosen von 4—6 g pro die auch bei monatelang ohne Unterbrechung fortgesetztem Gebrauch überzeugen müssen, so haben sie mir anderer-

seits auch von neuem den Beweis geliefert, daß es zur Erzielung der Heilung bei diesem Leiden durchaus nicht nötig ist, den Kranken eine besondere Diät vorzuschreiben, und es scheint mir im Interesse der Patienten geboten, hier noch kurz die Frage einer Erörterung zu unterziehen, ob wirklich eine begründete Veranlassung vorliegt, den an Cystitis oder Pyelocystitis behandelten Personen, wie es fast allgemein gebräuchlich ist, alle gewürzten Speisen, alle Arten von gesalzenem, gepökelt und geräuchertem Fleisch und Fisch zu entziehen und ihnen sogar den Genuß von dunklem Fleisch gänzlich vorzuenthalten, oder ob nicht im Gegenteil durch derartige strenge Vorschriften ihnen mehr geschadet als genützt wird.

In dem sechsten meiner Fälle besserte sich der bis dahin sehr daniederliegende Appetit und damit auch das Allgemeinbefinden gleich in den ersten Tagen der Behandlung, ehe noch von einer Änderung in dem Verhalten der erkrankten Harnwegeschleimhaut die Rede sein konnte, zweifellos nur infolge der Einführung der gewöhnlichen gemischten Kost an Stelle der seit langer Zeit eingehaltenen äußerst einförmigen blanden Diät. Auch in Fall VII, in dem freilich der Appetit bei vielleicht noch größerer Einförmigkeit der Ernährung nicht wesentlich beeinträchtigt war, wurde doch die Befreiung von dem ihr in dieser Hinsicht auferlegten Zwange von der Kranken als große Wohltat empfunden und in beiden Fällen übte schon die damit verknüpfte Hebung des Mutes einen sehr günstigen Einfluß auf das ganze Verhalten der Kranken aus. Andererseits habe ich weder in diesen, noch in den übrigen Fällen, in denen den Kranken nicht die geringste Beschränkung in der Auswahl der Speisen auferlegt wurde, die nicht etwa, wie in Fall II, durch die Rücksicht auf den Magen geboten war, bei täglicher Untersuchung des Harns jemals bemerken können, daß unter der Einwirkung irgendeiner der für unerlaubt gehaltenen Speisen der Blasenkatarrh eine Verschlimmerung erfuhr oder daß die Heilwirkung der angewandten Arzneimittel dadurch irgendwie beeinträchtigt zu werden schien.

Ich vermag auch tatsächlich nicht einzusehen, aus welchem Grunde den Blasenkranken das dunkle Fleisch vorenthalten bleiben und inwiefern eine durch den Genuß von gesalzenem und gepökelttem Fleisch veranlaßte geringe Vermehrung des Kochsalz- und Nitratgehalts des Urins oder der Übertritt der im Körper in unbekannter Weise veränderten brenzlichen Öle, des Kreosots und Phenols aus geräuchertem Fleisch- oder Fisch-

waren einen schädlichen Einfluß auf die kranke Blasenschleimhaut ausüben sollten. Und, da die günstige Einwirkung der ätherischen Öle oder ihrer im Körper entstehenden Umwandlungsprodukte auf Schleimhautkatarrhe allgemein anerkannt wird, scheint mir doch auch gar keine Veranlassung vorzuliegen, den Blasenkranken bei intakten Verdauungsorganen und Nieren den Genuß von Pfeffer, Senf und anderen Gewürzen in mäßiger Menge zu verbieten. Selbst das meistens fast als selbstverständlich hingestellte Verbot des Spargelgenusses stützt sich meines Erachtens mehr auf theoretische Erwägungen als auf praktische Erfahrungen. Ich habe kein Bedenken getragen, meinen Kranken gelegentlich auch diesen Genuß zu gestatten, da mir eine schädliche Wirkung des in geringer Menge ausgeschiedenen Merkaptans auf die kranke Schleimhaut der Harnwege durch nichts erwiesen zu sein schien, und habe nie bemerken können, daß einer Beigabe von Spargeln zur Mahlzeit eine Verschlimmerung des Leidens, d. h. eine merkbare Zunahme der Eiterabsonderung oder eine Steigerung der subjektiven Beschwerden gefolgt wäre. Immerhin will ich gern zugeben, daß es richtiger sein mag, ein Genußmittel, welches, ohne besonderen Nährwert zu besitzen, die Beschaffenheit des Harns in so auffallender Weise verändert, aus der Diätliste der Blasenleidenden zu streichen.

Daß die Gewährung einer größeren Freiheit in der Auswahl der Speisen für die Blasenkranken von größter Bedeutung ist, wird niemand leugnen. Denn die in meinem sechsten Falle so besonders hervortretende Tatsache, daß bei einer wochen- oder monatelang durchgeführten äußerst einförmigen Diät der Appetit sinkt und die Ernährung leidet, steht nicht vereinzelt da und doch wird es jeder gleich mir als eine wesentliche Bedingung für den Erfolg der Therapie betrachten, bei einem so langwierigen und schwächenden Leiden, wie es der chronische Blasenkatarrh darstellt, die Kranken in einem möglichst guten Ernährungszustande zu erhalten.

So wenig bedenklich mir nun aber ein Bruch mit dem alten strengen Regime in dieser Beziehung zu sein scheint, so wohlbegründet ist andererseits auch nach meiner Meinung das übliche Verbot des Genusses alkoholischer Getränke. Oft genug habe ich, namentlich bei Tripperkranken, die bekanntlich besonders zum Leichtsinn geneigt sind, Gelegenheit gehabt, zu beobachten, daß schon geringe Excesse dieser Art eine sehr erhebliche Steigerung des Blasenkatarrhs, die sich in der Verschlechterung des Harnbefundes ebenso wie in der Zunahme der subjektiven Beschwerden zu erkennen gab, zur Folge hatten. Im allgemeinen

muß es daher zweifellos als Regel gelten, daß während der Dauer der Behandlung einer Cystitis oder Pyelocystitis, und zwar sowohl der chronischen als auch der akuten, den Kranken der Genuß geistiger Getränke gänzlich zu untersagen ist. Beim chronischen Blasenkatarrh mag man allenfalls Personen, die an Weingenuß gewöhnt sind, etwas leichten Rot- oder Moselwein, am besten immer mit Wasser verdünnt, gestatten. Daß dagegen schwere Weine, Champagner, Liköre und alkoholische Trinkgemische unter allen Umständen zu verbieten sind, darüber besteht wohl kaum eine Meinungsverschiedenheit. Nicht weniger schädlich aber — das möchte ich einer Bemerkung von Posner (l. c. p. 41) gegenüber besonders betonen — wirkt nach meiner Erfahrung regelmäßig beim akuten, oft jedoch auch beim chronischen Blasenkatarrh das Bier, freilich wohl nicht so sehr wegen seines doch immer nur verhältnismäßig geringen Gehalts an Alkohol, als vermöge der in ihm enthaltenen Hopfenbestandteile, die — vor allem das namentlich in jungen Bieren reichlich vertretene Hopfenharz — nach den Untersuchungen von Rintaro Mori¹⁾, sobald sie in größerer Menge zugegen sind, eine starke, oft bis zu 10 Stunden andauernde Reizung der Blaseschleimhaut selbst beim Gesunden hervorrufen und als die Ursache des sog. „Biertrippers“ zu betrachten sind. Noch weit mehr macht sich erfahrungsgemäß diese Reizwirkung geltend, wenn die Blaseschleimhaut krank ist, und wenn auch Kranke mit chronischem Blasenkatarrh, zumal wenn dieser bereits seiner Heilung entgegengeht, wohl einmal ungestraft ein Glas Bier zu sich nehmen mögen, bleiben doch beim akuten die üblen Folgen selten aus. Man hat daher nach Theorie und Praxis alle Veranlassung, den Blasenkranken das Biertrinken noch strenger zu verbieten als etwa den gelegentlichen Genuß von etwas Wein und Wasser.

Schließlich glaube ich noch mit einigen Worten auf die Frage der Regelung der Wasserzufuhr bei den an Blasen- und Nierenbeckenkatarrh leidenden Kranken eingehen zu müssen.

Im allgemeinen behält ganz gewiß der alte Grundsatz seine volle Berechtigung, daß man durch reichliche Wasserzufuhr für genügende Verdünnung des Harns, also für eine Ausspülung der Harnblase auf natürlichem

1) Rintaro Mori, Die diuretische Wirkung des Bieres. Archiv für Hygiene. Bd. VIII S. 377—383.

Wege sorgen soll. Ob man zu diesem Zweck das reichliche Trinken von reinem Brunnenwasser oder von Milch, Buttermilch oder verdünntem Tee oder den Gebrauch eines Mineralwassers empfehlen will, scheint mir ziemlich gleichgültig zu sein, solange man es mit einem sauer reagierenden Harn zu tun hat. Bei alkalischer Reaktion des Harns soll man unbedingt die alkali-reichen Mineralwässer vermeiden und nur reines Trinkwasser oder einen Säuerling, wie Selters, Apollinaris oder Harzer Sauerbrunnen, allenfalls noch Kaiser Friedrich-Quelle, Oberbrunnen oder Gießhübl oder Wernarzer Brunnen empfehlen, die beim akuten Blasenkatarrh auch bei saurer Reaktion des Harns dem Wildunger, Fachinger, Vichy und Biliner Wasser vorzuziehen sind.

Die Erfahrung lehrt, daß mit der Verdünnung des Harns und der dadurch verminderten reizenden Einwirkung auf die Blasen- und Harnröhrenschleimhaut die Häufigkeit des Harndranges und der schneidende Schmerz bei und nach dem Urinieren nachläßt. Trotz der Zunahme der Harnmenge erfolgen also die Miktionen in größeren Zwischenräumen und die Entleerung größerer Mengen auf einmal verursacht den Kranken bekanntlich viel weniger Qual als der sich jeden Augenblick wiederholende Abgang kleiner Portionen eines konzentrierten, stark reizenden Harns. Es hat mich daher sehr überrascht, bei Posner (l. c.) die Äußerung zu finden, daß die allen Mineralwässern zukommende diuretische Wirkung meist die Beschwerden der Patienten nur steigere. Wenn Posner wirklich derartige Beobachtungen gemacht hat, so war die Steigerung der Beschwerden der Kranken gewiß nicht auf die vermehrte Diurese, sondern höchst wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß unter der Wirkung der alkalischen Mineralwässer eine alkalische Reaktion des Harns eingetreten war, die bekanntlich im Gegensatz zu der normal sauren eines nicht übermäßig konzentrierten Harns als starker Reiz auf die Blasen- und Harnröhrenschleimhaut einwirkt, zumal wenn diese sich im Zustande des Katarrhs befindet. Ist doch die wohltätige Wirkung einer vermehrten Diurese tatsächlich so groß, daß beim akuten Blasenkatarrh in den ersten Tagen der Erkrankung schon das reichliche Wassertrinken allein ohne die Zuhilfenahme irgendwelcher Medikamente genügt, um die Beschwerden der Kranken ganz wesentlich zu vermindern, die sehr gewöhnlich von der irrigen Vorstellung geleitet, daß mit der Verminderung der Flüssigkeitszufuhr auch der Harndrang seltener werden müsse, sich des Trinkens nach Möglichkeit enthalten haben.

Nur aus einem Grunde wird man bei der internen Behandlung des Blasenkatarrhs der Flüssigkeitszufuhr doch immer gewisse Schranken zu setzen haben. Es bleibt ja nämlich immer zu berücksichtigen, daß die zur Anwendung gelangenden Heilmittel, mögen sie nun unverändert in den Harn übertreten oder in Gestalt ihrer Umsetzungs- oder Spaltungsprodukte ausgeschieden werden, ihre Wirkung um so energischer zur Geltung bringen werden, je konzentrierter die Lösung ist, in der die in Frage kommenden wirksamen Substanzen im Harn erscheinen. Die Notwendigkeit, den Harn durch übermäßig reichliches Trinken nicht allzu sehr verdünnt werden zu lassen, leuchtet vielleicht am meisten ein, wenn man Kali chloricum als Heilmittel verwendet, aber ceteris paribus wird man dasselbe wohl auch bei der Anwendung jedes anderen Medikamentes gelten lassen müssen und demnach die Flüssigkeitszufuhr in dem Sinne zu regeln haben, daß der Harn zwar niemals eine zu große Konzentration annimmt, aber auch nicht dauernd in zu hohem Maße diluiert wird. Wie das zu erreichen ist, wird immer von der Besonderheit des Falles unter Berücksichtigung der gerade herrschenden Witterungsverhältnisse, namentlich der Lufttemperatur, abhängig zu machen sein und demnach jedesmal dem Ermessen des Arztes überlassen bleiben.

Die eines besonderen Rufes in der Therapie der Blasenkrankheiten genießenden Mineralwässer, in erster Linie die Wildunger Quellen leisten ohne Zweifel zur Unterstützung der lokalen Behandlung der Blase die besten Dienste. Zur internen Behandlung sollten sie jedoch nach meiner Meinung nur insoweit herangezogen werden, als sie den angewandten Medikamenten nicht entgegenwirken.

Nachtrag.

Seit dem Abschluß der vorstehenden Arbeit sind mir noch je zwei Fälle von Blasenkatarrh und Blasenreizung vorgekommen, in denen das Kali chloricum sich vorzüglich bewährt hat. In dem einen Falle von schwerer, einen alten Scheiden- und Uterusprolaps begleitender Cystitis mit sehr reichlicher Eiterabsonderung und ammoniakalischer Beschaffenheit des Urins wurde das Leiden, nachdem Urotropin unwirksam geblieben, durch 14tägigen Gebrauch von Kali chloric. (6 mal täglich 0,75) vollständig und dauernd beseitigt. In dem zweiten Falle war der, allerdings nicht sehr beträchtliche, Eitergehalt schon nach Verbrauch von 300 ccm der 5% Chloratlösung bis auf Spuren verschwunden. In den beiden Fällen von Blasenreizung trat die Besserung schon gleich in den ersten 24 Stunden zutage und in kaum 2 Tagen waren alle Beschwerden beseitigt.

XXXII.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Straßburg i. E.
(Dir. Prof. Dr. L. von Krehl.)

Über die Beziehungen zwischen Krankheitsdauer und Alter der Darmläsionen beim Abdominaltyphus.

Von

Dr. Emil Wennagel.¹⁾

Die allgemein angenommene Ansicht, daß beim Abdominaltyphus einer jeden Krankheitswoche ein bestimmtes Stadium des pathologischen Prozesses an der Darmschleimhaut entspricht, schien einer Nachprüfung zu bedürfen, da viele Fälle beobachtet wurden, in denen diese Übereinstimmung recht mangelhaft war und selbst in den extremsten Fällen ganz fehlte, so in den „Typhen ohne Darmläsionen“²⁾ und in den „Typhen ohne Krankheitserscheinungen“.³⁾ Auf der einen Seite also schwerste typhöse Erscheinungen ohne Darmalteration, auf der anderen völlig latenter Typhus trotz ausgesprochenster Geschwürsbildung!

Mit Unterstützung von Herrn Oberarzt Dr. Brion habe ich an der Hand der Typhuskrankengeschichten der medizinischen Klinik nachzuforschen versucht, inwieweit das oben erwähnte Schema bei unseren Fällen anzuwenden war.

Bei der Bestimmung der Krankheitsdauer war zunächst die Frage zu beantworten: Wann fängt der Typhus an? Bei dem schleichenden, uncharakteristischen Beginn dieser Krankheit ist es bekanntlich oft recht schwer, präzise den Tag anzugeben, an dem die Krankheit begonnen hat. Es empfiehlt sich daher m. E. das

1) Ausführliche Literatur und Tabellen in meiner Dissertation über dasselbe Thema. Straßburg 1906.

2) Brion-Kayser, Die nosologische Stellung des Symptomkomplexes bei Abdominaltyphus. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 85 S. 553 Anm. 4.

3) Velich, Arch. f. Hygiene 1904.

allererste Krankheitszeichen, das den Patienten in der Erinnerung geblieben ist, also z. B. schon geringe Mattigkeit, Kopfschmerzen usw., zu berücksichtigen und von da ab den Krankheitsbeginn anzusetzen.

Was den Sektionsbefund betrifft, so habe ich andererseits nicht die auffallendste oder vorherrschendste Veränderung der Peyer'schen Plaques, sondern je den am weitesten vorgeschrittenen Zustand als „älteste“ Darmläsion angesehen.

Wenn wir zunächst verbreiteten Anschauungen folgend annehmen, daß die Infiltration des lymphatischen Apparats in der 2. Woche, daß die Schorfbildung in der 3. Woche, die Abstoßung in der 4. Woche sich vollzieht und daß von der 5. Woche ab das Geschwür vollständig gereinigt erscheint, so sehen wir, daß von unseren 90 Straßburger Fällen nur gerade die Hälfte diesem Schema entsprechen. Der klinische Beginn ist in einem Drittel der Fälle zu spät und in einem Sechstel zu früh angesetzt.

Zu einem ähnlichen Resultate gelangen wir, wenn wir 124 einwandfreie¹⁾ Fälle, zusammengestellt von Hoffmann²⁾, Louis³⁾ Chomel⁴⁾ und Mohr⁵⁾ berücksichtigen.

Sehr auffallend ist ferner folgender Punkt: derselbe anatomische Befund war in verschiedenen Krankheitswochen verzeichnet: so war das Stadium der Infiltration nicht nur in der 2., sondern auch in der 3., 4. und sogar 5. Woche, das Stadium der Schorfbildung, das der Abstoßung und das der Reinigung von der 2. bis zur 7. Woche zu finden. Es ist allerdings zu beachten, daß die Infiltration am häufigsten (in 42 % der Fälle) in der 2. Woche vorkommt und daß für die Schorfbildung ein Maximum von 25 bis 28 % in der 2., 3. und 4. Woche liegt, daß die Abstoßung vorzugsweise (30—32 %) in der 3. und 4. Woche und daß die Reinigung in 20—26 % der Fälle in der 4. und 5. Woche beobachtet wurde: Es sind also die krankhaften Erscheinungen von der Entwicklung der spezifischen Ulcerationsprozesse im Darm in weiten Grenzen unabhängig.

1) Eine große Reihe anderer Fälle mußte ich unberücksichtigt lassen, da entweder die klinischen oder anatomischen Daten zu mangelhaft angegeben waren.

2) Hoffmann, Untersuchungen über die pathol.-anatom. Veränderungen der Organe beim Abdominaltyphus 1869.

3) Louis, Recherches . . . sur la maladie connue sous le nom de fièvre typhoïde 1829.

4) Chomel, Leçons de clinique médicale 1834.

5) Mohr, Beitr. zur pathol. Anatomie 1. Folge 1840.

Aus meinen Untersuchungen ergeben sich demnach folgende Sätze:

1. In der ersten Krankheitswoche findet sich gewöhnlich kein älteres Stadium als das der Schorfbildung.

2. In der zweiten Woche wird in der Hälfte der Fälle der Zustand der markigen Schwellung beobachtet.

3. Vor der dritten Woche findet man selten gereinigte Geschwüre.

4. Es ist nicht möglich, aus dem anatomischen Befund das Alter des Krankheitsprozesses mit Sicherheit zu bestimmen.

5. Die krankhaften Erscheinungen sind keine Folgen der Darmläsionen, sie sind ihnen koordiniert; der Typhus ist also als eine Allgemeinerkrankung aufzufassen, bei der Darmläsionen vorkommen können.

Zum Schlusse möchte ich noch eine Beobachtung erwähnen, die ich beim Studium derjenigen Fälle machen konnte, deren Beginn — dem allgemeinen Schema nach — zu spät angesetzt war: es waren dies 30 Fälle; davon hatten 12, d. i. 40 % mit Durchfällen begonnen. Andererseits waren initiale Diarrhöen überhaupt bei 21 Fällen notiert und von diesen 21 waren 12 (d. i. 57 %), bei denen der Beginn zu spät angesetzt war, bei denen also der Krankheitsprozeß im Darm in Entwicklung begriffen war, ehe noch Krankheitssymptome vorhanden waren. Es ist eine von früheren Beobachtern gemachte Erfahrung, daß die Typhusfälle mit früh auftretenden stärkeren Diarrhöen eine ernstere Prognose geben.

Dies könnte dadurch erklärt werden, daß infolge des verspäteten Auftretens der allgemeinen Krankheitssymptome der Patient zu spät auf die Schwere der Krankheit aufmerksam wird und so eine geeignete Behandlung erst zu spät einsetzen kann.

XXXIII.

Zwei Fälle von Adams-Stokes'scher Krankheit mit Dissoziation von Vorhof- und Kammerrhythmus und Läsion des His'schen Bündels.

Von

E. Schmoll (San Francisco).

(Mit 6 Kurven und 2 Abbildungen.)

Zwei Fälle von Adams-Stokes'scher Krankheit, die ich in letzter Zeit zu beobachten Gelegenheit hatte und die beide das Symptomenbild des Herzblockes darboten, erlaubten mir einige bisher noch nicht aufgeklärte Punkte in der Pathogenese dieser Krankheit zu untersuchen. Da meine Beobachtungen die bisher mitgeteilten Fälle in einigen Punkten ergänzen, erlaube ich mir in den folgenden Zeilen die erhaltenen Resultate zu beschreiben.

Fall I. Der Patient G. H., 60 Jahre alt, wurde mir von Herrn Dr. Eichler wegen Bradykardie und Ohnmachtsanfällen zur Untersuchung überwiesen. In der Anamnese des Patienten war nichts enthalten, was geeignet gewesen wäre, Licht auf die gegenwärtige Krankheit zu werfen; außer einer leicht verlaufenen Variola hatte Pat. keine früheren Krankheiten durchgemacht. Syphilitische Infektion leugnet er; Alkohol hat er nur in mäßigen Mengen genossen und hat in den letzten 40 Jahren überhaupt nicht geraucht.

Die ersten Symptome seiner jetzigen Krankheit zeigten sich vor 2 Jahren. Pat. wollte einen Brief zur Post tragen; auf dem Wege fühlte er einen plötzlichen Blutandrang von der Brust zum Kopfe aufsteigend; er wurde schwindlig und mußte sich an einem Laternenpfahle festhalten; nach einigen Sekunden ging der Anfall vorüber; doch fühlte sich Pat. noch während einiger Tage etwas schwindlig und unwohl. Ein zweiter Anfall ereignete sich etwa eine Woche später unter den gleichen Erscheinungen; von dieser Zeit an wurden die Anfälle immer häufiger, so daß oft 10—15 „Ohnmachtsanfälle“ an einem Tage auftraten, während denen Pat. vollkommen bewußtlos war. Als Gelegenheitsursache für diese Anfälle wird meistens eine Anstrengung angegeben; besonders traten sie auf beim Bücken oder Treppensteigen, so daß Pat. bald genötigt wurde jegliche Muskelbewegung zu vermeiden. Vor ungefähr einem

Jahre suchte Pat. ein Krankenhaus auf und wurde dort während mehrerer Monate mit Bettruhe und Digitalis behandelt, ohne daß irgend eine Besserung in seinem Befinden aufgetreten wäre. Zu gleicher Zeit bemerkte Pat., daß sein Gedächtnis bedeutend abgenommen hatte; Ereignisse, die sich vor wenigen Wochen zugetragen hatten, waren sehr undeutlich in seiner Erinnerung, so daß er sich der Einzelheiten nur unter den größten Schwierigkeiten erinnern konnte. Bei seinem Spitaleintritt wurde bemerkt, daß sein Puls sehr langsam war, und daß nur 28 Pulsschläge während einer Minute erfolgten. Häuften sich die Anfälle sehr, so sank die Pulszahl auf 14—16 Pulsschläge in der Minute und verharrte in dieser niedrigen Frequenz für Stunden und Tage; bei einer Pulsfrequenz von 28 per Minute verspürte Pat. kein Unbehagen; sank sie aber unter 24, so wurde Pat. unruhig und Anfälle stellten sich bald ein. Während der Anfälle setzte der Puls vollständig aus, oft für einen Zeitraum von 40—50 Sekunden. Gewöhnlich begannen die Anfälle mit Erblässen des Gesichtes; der Blick fing an starr zu werden; dann fiel Pat. nieder und wurde bewußtlos. Das Ende des Anfalles wurde durch starkes Erröten angezeigt, welches gewöhnlich mit dem ersten Pulsschlage erfolgte. Nach seinem Spitalaustritt besserte sich das Befinden des Pat. sehr rasch: die Anfälle wurden seltener; das Gedächtnis besserte sich und seit ungefähr 3 Monaten sind die Anfälle vollständig ausgeblieben.

Die Untersuchung des Pat. ergab den folgenden Befund: Pat. ist gut entwickelt und zeigt keine Zeichen von Senilität; Muskeln und Fettpolster normal. Keine Cyanose, keine Ödeme. Die Untersuchung der inneren Organe ergab keine pathologischen Veränderungen mit Ausnahme des Herzens und des Zirkulationssystems.

Die peripheren Gefäße zeigten alle die Zeichen einer vorgeschrittenen Arteriosklerose; Radialis, Temporalis, Femoralis, Tibialis postica und Dorsalis pedis sind alle leicht tastbar und zeigen stellenweise Kalkeinlagerungen. Die Pulszahl beträgt 28; die einzelnen Pulsschläge sind von gleichem Volumen und regelmäßig. Vereinzelt fühlt man nach dem richtigen Pulsschlage eine zweite Erschütterung, welche sich wie eine Extrasystole anfühlt. Der Blutdruck ist hoch: mit dem Erlanger'schen Instrument gemessen betrug der systolische 220 mm, der diastolische Blutdruck 165 mm Hg.

Die Inspektion des Halses ergibt, daß zwei Arten von Pulsation am Halse unterschieden werden konnten; in der stark erweiterten Jugularis treten Wellen auf, deren Frequenz ungefähr doppelt so hoch ist als die der durch ihre Höhe leicht erkenntlichen Carotispulsation. Das Verhältnis zwischen Arterien- und Venenpulsation ist nicht konstant; manchmal fällt die zweite Venenwelle mit der Arterienwelle zusammen, manchmal erfolgt sie unmittelbar nach dem Carotispulse; manchmal geht sie ihm voraus.

Die Untersuchung des Herzens ergibt, daß der Spitzenstoß im 6. Interkostalraum 2 cm außerhalb der Mammillarlinie gelegen ist. Bei der Betastung des Spitzenstoßes fällt auf, daß zwischen den heftigen und leicht sichtbaren, durch den Ventrikel hervorgerufenen Erschütterungen der Brustwand, leichte Stöße gefühlt werden können, welche sowohl in Zeit als auch in Rhythmus mit den Venenpulsationen übereinstimmen.

Die Perkussion ergibt den oberen Herzrand an der 3. Rippe, den rechten an der rechten Sternalgrenze: der linke Herzrand stimmt mit der Stelle des Spitzenstoßes überein. Über dem ganzen Herzen hört man ein lautes systolisches Geräusch, am lautesten über der Herzspitze; der zweite Aortenton ist laut und klingend. Über der Basis des Herzens hört man ein sehr entfernt klingendes hauchendes Geräusch, das in Frequenz mit den Venenpulsen übereinstimmt, aber so leise ist, daß es nur während der Atempausen gehört werden kann. Urin ohne Eiweiß und Zucker.

Den 2. Fall sah ich 3 Tage nachdem ich den ersten Patienten gesehen hatte in Konsultation mit Dr. Hawkins.

Mrs. B. . . ., 66 Jahre alt, war niemals ernstlich krank gewesen. Gelegentlich hatte sie leichte rheumatische Schmerzen in den Knien; während der letzten Jahre hatte sie öfter über heftige Kreuzschmerzen zu klagen.

Die gegenwärtige Krankheit begann vor 8 Monaten mit einem Ohnmachtsanfall, der mit Schwindelgefühl begonnen hatte; während des Anfalles war das Gesicht sehr blaß geworden und Zuckungen in den Beinen und Armen eingetreten. Das Ende des Anfalles erfolgte unter starker Rötung des Gesichts. In den nächsten Monaten traten solche Anfälle sehr häufig ein; sie wurden jedoch sehr selten beobachtet, da sie ohne jegliches Warnungszeichen aufzutreten pflegten und gewöhnlich nur für wenige Sekunden anhielten. Ihr Zustand verschlimmerte sich rasch in den letzten 4 Wochen, indem die Anfälle häufiger aufzutreten pflegten und heftiger wurden; zu gleicher Zeit stellten sich auch die Zeichen mangelhafter Kompensation ein (Dyspnoe). Ungefähr vor 4 Wochen bemerkte die Tochter der Patientin, daß der Puls auffallend langsam war und daß etwa 5 Sekunden zwischen den einzelnen Pulsschlägen verstrichen. Seit dieser Zeit hatte die Bradykardie angehalten und war auch noch zur Zeit des Spitaleintritts vorhanden. Vor 2 Tagen war ihr Zustand besorgniserregend geworden und sie wurde deshalb in das St. Josephs Hospital übergeführt, wo sie in den letzten 2 Tagen 4 Anfälle gehabt hatte, während deren der Puls vollständig ausgesetzt hatte.

Bei der Untersuchung der Patientin ergab sich der folgende Befund: Patientin unterernährt, anämisch. Die Untersuchung der inneren Organe ergab einen normalen Befund mit Ausnahme des Herzens und der Gefäße. Die oberflächlichen Gefäße sind durchweg stark geschlängelt und sklerotisch. Der Puls betrug zwischen 30—40; wenn der Rhythmus ganz regelmäßig war, so war die Pulszahl 28—30; manchmal jedoch wurde der Puls unregelmäßig und dann erhöhte sich die Frequenz auf ca. 40. Am Halse waren die Venen sehr stark erweitert und pulsierten sehr lebhaft in einem Rhythmus, der vollständig unabhängig war von dem arteriellen Puls. Die Venenpulse waren etwa 3 mal so häufig als die Carotisschläge, die als stark hebende Erschütterungen leicht von den Venenpulsationen unterschieden werden konnten. Die Inspektion der Herzgegend ergibt einen sehr diffusen Spitzenstoß im 5. Interkostalraum 2 cm außerhalb der Mammillarlinie. Bei der Pulsation des Spitzenstoßes fühlt man einen sehr stark hebenden Impuls, der in Zahl den Carotisschlägen entspricht. Zwischen den Ventrikelsystolen fühlt man leichte

Erschütterungen der Brustwand die in Tempo und Zahl den Venenpulsationen entsprechen. Wenn der Puls unregelmäßig wird, so läßt sich als Ursache leicht eine Häufung von Extrasystolen erkennen, da sie dem regelrechten Spitzenstoße unmittelbar folgen und da einem schwachen Radialpulse ein ungewöhnlich hebender Stoß über dem Herzen entspricht.

Die obere Herzgrenze befindet sich an der 3. Rippe, die linke an der Stelle des Spitzenstoßes, die rechte 1 cm außerhalb des rechten Sternalrandes. Die Aorta war stark erweitert; ihre Dämpfung überragt das Sternum nach beiden Seiten. Über dem Herzen hört man ein lautes systolisches Geräusch mit 2 Maxima; das eine liegt über dem Spitzenstoße, das andere über der Aorta. An der Basis des Herzens hört man ein sehr leises, entfernt klingendes summendes Geräusch, das rhythmische Verstärkungen erkennen ließ, die mit den Venenpulsen zusammenfielen.

Während der Untersuchung der Patientin trat ein Anfall auf, dessen Verlauf ich genau beobachten konnte. Ihr Gesicht wurde plötzlich sehr blaß und die Augen nahmen einen starren Ausdruck an. Der Puls war verschwunden, während die Venenpulsationen im gleichen Rhythmus weiter fortbestanden. Über dem Herzen sind die Herztöne verschwunden, während über der Basis das summende Geräusch fortbesteht. Nach ungefähr 20 Sekunden treten sehr tiefe und laute Athemzüge auf; die Patientin setzt sich im Bett auf; ihre Arme geraten in festen Tonus und werden fest gegen den Thorax gepreßt, während die Arme im Ellbogengelenk gebeugt und die Hände fest geballt sind. Die Pupillen sind stark erweitert und reaktionslos. Dieser Zustand bestand während 10 Sekunden; dann tritt unter starkem Erröten des Gesichts der Puls wieder auf und in wenigen Augenblicken ist die Patientin bei vollständigem Bewußtsein.

Die fernere Untersuchung der Kranken ergab eiweißhaltigen Harn mit zahlreichen Zylindern.

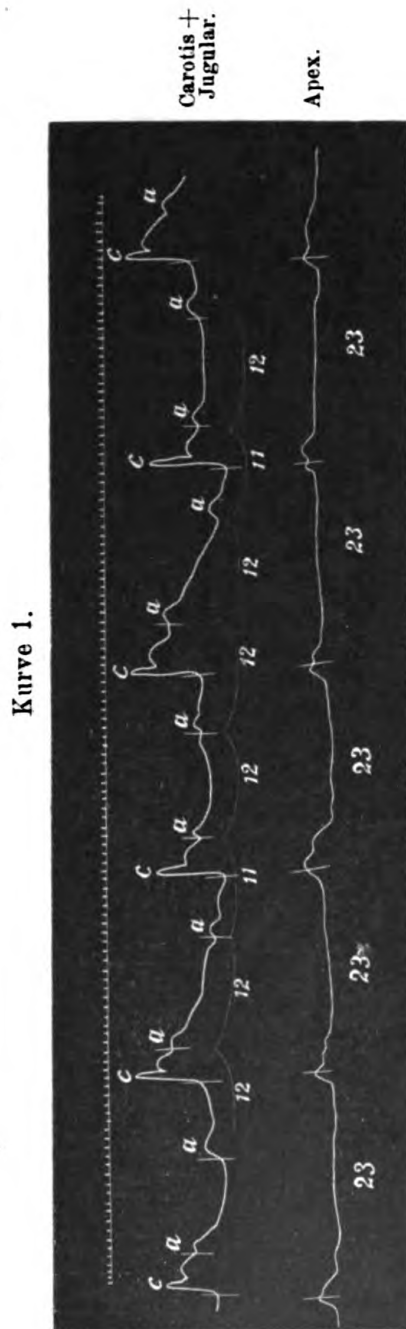
An dem folgenden Tage traten die Anfälle in gehäufter Anzahl auf; die Patientin erlag einem Anfall von Herzschwäche, bevor ich Gelegenheit hatte Pulskurven aufzunehmen.

Beide Fälle entsprechen unzweifelhaft dem klinischen Bilde der Stokes-Adams'schen Krankheit: Ausgeprägte Bradykardie mit epileptiformen Anfällen, während welcher der Puls vollständig aussetzte. In beiden Fällen bestand Herzblock mit funktioneller Dissoziation zwischen Vorhof und Ventrikel. Der Vorhof hatte einen sehr viel schnelleren Rhythmus als der Ventrikel; die beiden Pulse: arterieller und venöser waren vollständig unabhängig voneinander.

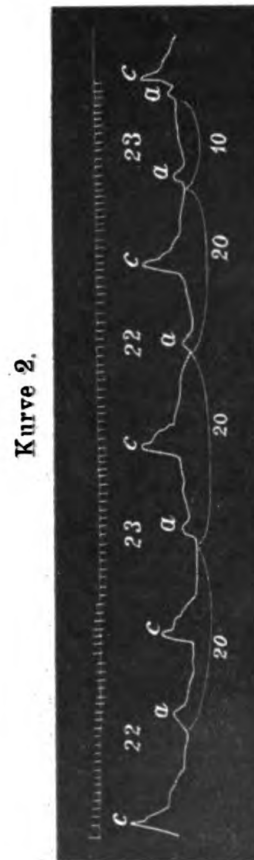
Das genauere Studium der am Herzen sich abspielenden Vorgänge wurde unternommen an der Hand von Kurven, welche die Bewegungsvorgänge in den Venen, Arterien und Spitzenstoß darstellten. Leider konnten solche Kurven nur im ersten Fall erhalten werden, da die zweite Patientin ihrem Leiden erlag, bevor

ich Zeit hatte, meine etwas komplizierten Registrierapparate nach dem Spitale zu verbringen. Die Kurven wurden aufgenommen mittels Mareytrommeln, welche die Wellen durch einen Schlauch nach einer zweiten Trommel übermittelten, welche auf einem rasch rotierenden Kymographion die Kurven registrierte. Wurden zwei Kurven zu gleicher Zeit aufgenommen, so wurden synchrone Punkte dadurch ermittelt, daß die beiden Schreibhebel in der gleichen Stellung wie bei der Registrierung der Kurven auf dem Kymographion bei einer zweiten Umdrehung korrespondierende Punkte notierten. Da die über dem Halse aufgelegte Trommel wegen ihrer Größe sowohl Vene als Arterie bedeckte, so sind auf der gleichen Kurve sowohl Venen- als auch Arterienbewegungen verzeichnet; die Vorhofswelle ist mit a bezeichnet; die Carotiswelle mit c. In den meisten Kurven ist zum Vergleich auch der Spitzenstoß verzeichnet; leider sind auf der Spitzenstoßkurve nur die Ventrikelkontraktionen zu erkennen, während die Vorhofsstöße, obwohl deutlich fühlbar, keine deutliche Welle zeichneten. Die Zeit wurde mittels einer elektrischen Stimmgabel registriert, welche Zehntelsekunden angab.

Die Untersuchung der Kurven ergibt ohne weiteres, daß wir es in unserem Fall mit vollständigem Herzblock zu tun hatten. In der Kurve I beträgt die Dauer der Ventrikelsystole 23 Zehntelsekunden, während die aurikuläre 12 Zehntelsekunden dauert. Es treffen also ungefähr 2 Vorhofskontraktionen auf eine Kammer-systole, und man konnte somit leicht die Ansicht gewinnen, daß nur eine Leitungsstörung vorlag, welche die Überleitung jeder 2. Vorhofskontraktion verhinderte. Eine nähere Betrachtung der Kurve erlaubt es, diese Ansicht als nicht begründet zurückzuweisen. Während bei einer Leitungsstörung das Intervall a—c entweder konstant sein oder zunehmen muß, nimmt es in unserem Fall von einer Kontraktion zur anderen ab: ein Verhalten, das nur durch eine komplette Dissoziation zwischen Vorhof- und Kammertätigkeit erklärt werden kann. Sehr hübsch kommt dieses Verhalten in Kurve 2 zum Ausdruck. Hier beträgt der Kammerrhythmus 23, während der Vorhofsrhythmus 10 Zehntelsekunden dauert. Nun fällt am Anfang der Kurve die zweite Vorhofskontraktion mit der Kammersystole zusammen, so daß die zweite Vorhofswelle an der Kurve nicht zum Vorschein kommt. Da aber der Vorhofsrhythmus rascher ist als der Kammerrhythmus, so rückt die 2. Vorhofskontraktion aus der Kammerwelle heraus und erscheint endlich nach 5 Systolen vor der Ventrikelwelle.

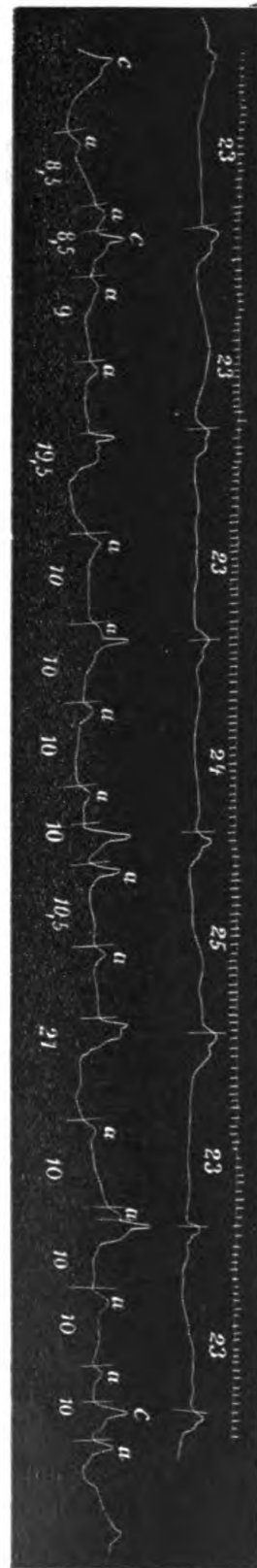


a = Vorhofswelle. c = Carotisswelle. Zeitangaben in $\frac{1}{10}$ Sekunden.

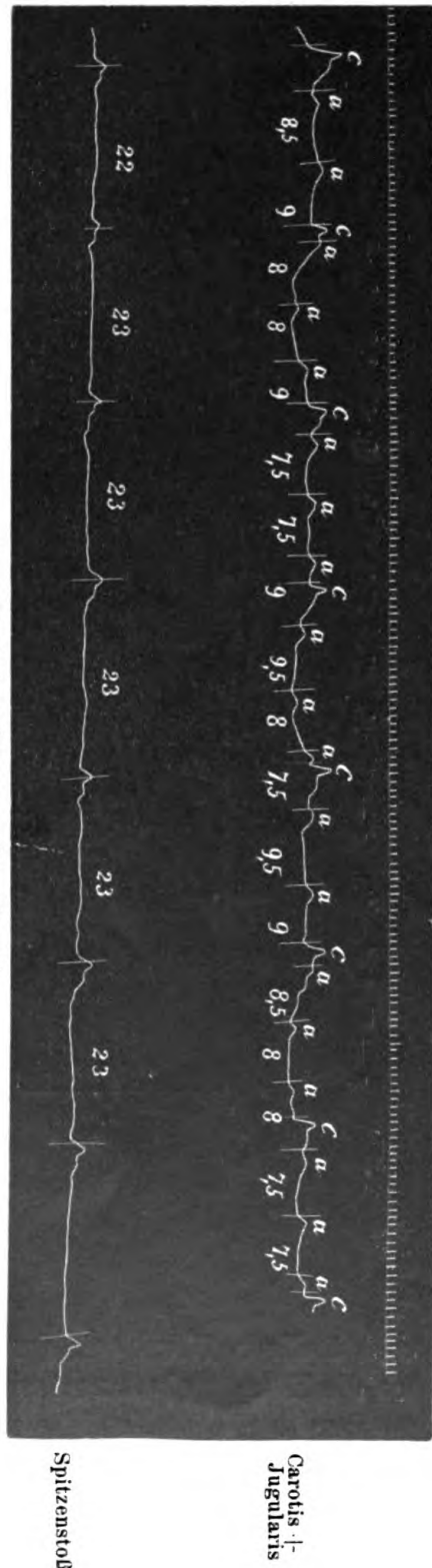


Weitere Beweise für den vollständigen Herzblock wurden in Versuchen erhalten, in welchen ich die Herztätigkeit zu beeinflussen suchte. In Kurve 3 sind die Ergebnisse mitgeteilt, welche ich nach 2 Minuten dauernden Muskelübungen erhielt. Während die Vorhofstätigkeit unzweifelhaft rascher geworden ist, bleibt die Ventrikeltätigkeit unverändert. Am Ende der Kurve beginnt P. sich von

36*



Kurve 3. Nach Anstrengung.



Kurve 4. (1 Stunde nach 0,001 Atropin.)

a = Vorhofswelle. c = Carotidswelle.

Spitzenstoß

Carotis-
jugularis

der Anstrengung zu erholen und die Vorhofsperioden verlängern sich zusehends. Atemstillstand führte nicht zu Änderungen in der Herztätigkeit, vielleicht weil der Atem nicht so lange angehalten wurde, daß es zu tieferen Veränderungen der Blutzusammensetzung gekommen wäre. In Erlanger's (1) Falle traten nach jedem Atemstillstande Anfälle ein, während dies in unserem Falle keine weiteren Folgen nach sich zog.

Sehr interessant sind die Ergebnisse, die ich nach der Injektion von 1 mg Atropin erhielt (Kurve 4). Die Vorhofstätigkeit ist sehr beschleunigt und die Dauer der Vorhofskontraktionen hat von 12 auf 7,5—8,5 Zehntelsekunden abgenommen. Die Kammertätigkeit während dieser Zeit vollzieht sich in dem alten Rhythmus von 23 Zehntelsekunden, also ein weiterer Beweis für die vollständige Unabhängigkeit der Kammer- von der Vorhofstätigkeit.

Nach diesen Ergebnissen ist also nicht daran zu zweifeln, daß in unserem Falle vollständiger Herzblock bestand. Die physiologischen Untersuchungen der letzten Zeit lassen nun darüber keinen Zweifel, daß am Hunde Herzblock durch eine Zerstörung des His'schen Bündels hervorgerufen wird. Hering's (2) Versuche am ausgeschnittenen Herzen zeigten, daß die regelmäßige Schlagfolge der Herzabteilungen nicht gestört wird, wenn auch die ganze Verbindung zwischen Vorhof und Kammer mit Ausnahme des His'schen Bündels durchschnitten wird; Durchtrennung des His'schen Bündels allein aber genügt um Herzblock hervorzurufen. Erlanger's (3) Versuche am lebenden Tiere zeigten, daß eine Klammer, welche das His'sche Bündel abklemmte, die Erscheinungen des Herzblocks hervorrief. Wurde die Klammer nur schwach angezogen, so trat zuerst nur ein unvollständiger Block mit einem 2/1, 3/1, 4/1 Rhythmus auf, bis schließlich eine vollständige Dissoziation zwischen Vorhof und Kammer erfolgte.

Ich bin nun in der Lage zu zeigen, daß auch beim Menschen die Erscheinungen des Herzblocks durch eine Läsion des His'schen Bündels hervorgerufen werden. In meinem zweiten Falle gelangte ich nach dem Tode der Patientin in den Besitz des Herzens. Makroskopisch war an dem Herzen außer der durch die Schrumpfnierne verursachten Hypertrophie des linken Ventrikels nichts nachzuweisen; insbesondere erschien die Gegend des His'schen Bündels unverändert. Allein die Untersuchung der Gegend des His'schen Bündels in Serienschnitten, welche Prof. Ophuls die Freundlichkeit hatte, für mich auszuführen, ergab deutliche Veränderungen des His'schen Bündels. Unterhalb des membranösen Septums fanden

sich ausgebreitete interstitielle Narben sowohl in dem His'schen Bündel als auch direkt unterhalb desselben. Diese interstitielle Narbenbildung fand sich in der ganzen Ausdehnung des Bündels und hatte überall zur Atrophie der Muskelzellen geführt. Unterhalb des His'schen Bündels war der pathologische Prozeß noch ausgebreiteter als innerhalb und hatte zur Bildung von dichtem Narbengewebe geführt, welche das His'sche Bündel vollständig von dem Kammermuskel abtrennte. Die Narbenbildung erstreckte sich über einen Raum, welcher ungefähr der Ausdehnung des His'schen Bündels gleichkam. Unterhalb dieser Narbe verlor sich der interstitielle Prozeß allmählich, so daß in einiger Entfernung von dem His'schen Bündel der Herzmuskel seine normale Struktur aufwies. Die Ausdehnung und die Intensität der Narbenbildung können am besten an den 2 Mikrophotogrammen Fig. 1 u. 2 erkannt werden.

Es kann somit kein Zweifel darüber herrschen, daß Herzblock beim Menschen ebenso wie beim Tiere durch eine Läsion der Muskelbrücke zwischen Vorhof und Kammer verursacht wird. Es ergibt sich so die Frage, ob die Läsion des His'schen Bündels als die pathologisch-anatomische Grundlage der Adams-Stokes'schen Krankheit anzusehen ist. Zur Entscheidung dieser Frage haben wir die beiden folgenden Punkte zu berücksichtigen:

1. Treten die Erscheinungen der Adams-Stokes'schen Krankheit nur bei bestehendem Herzblock auf?
2. Kann Herzblock bestehen ohne die Erscheinungen, welche diesen Symptomenkomplex charakterisieren?

Ad 1. Herzblock einhergehend mit den Erscheinungen der Adams-Stokes'schen Krankheit ist in den letzten Jahren häufig beobachtet worden. Nach der ersten Mitteilung von Stokes (4) sind solche Fälle beschrieben und als Herzblock gedeutet worden von Chauveau (5), His (6), Rihl (7), Mackenzie (8), Belsky (9) und Lichtheim (10). In dem Falle von Hoffmann (11) lag nur partieller Herzblock vor, indem jede dritte Ventrikelkontraktion ausfiel. Besonders instruktiv ist der Erlanger'sche (1) Fall, indem beim Eintritt des Patienten vollständiger Block vorlag, der sich unter dem Einfluß antisypilitischer Behandlung in einen 4/1, 3/1, 2/1 Rhythmus umwandelte, bis schließlich vollständige Heilung eintrat.

Zum Herzblock sind auch die Fälle zu rechnen, bei denen unter dem Einflusse von Atropin keine Beschleunigung des Pulses auftrat: ein Verhalten, das nur durch Herzblock erklärt werden kann. Es sind dahin die Fälle von Dehio (12) und Lewy (13)

zu rechnen, bei denen sich unter 0,001 Atropin keine Pulsbeschleunigung des sehr langsamen Pulses einstellte.

Fig. 1.

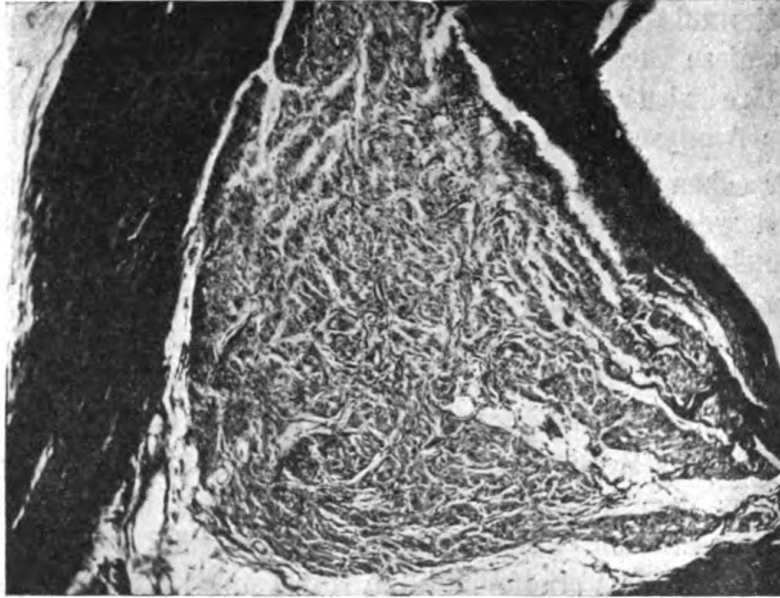
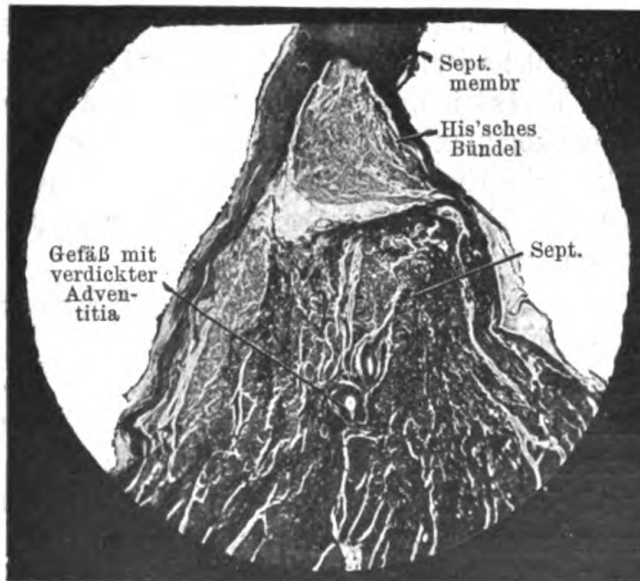


Fig. 2.



Unerklärt bleiben also nur die Fälle von Luce (14), Jaquet (15) und Finkelnburg (16). Während in dem Luce'schen Falle der pathologisch-anatomische Befund (Sarkom der Ventrikelscheidewand mit zahlreichen Metastasen um den primären Tumor) die Annahme

einer Läsion des His'schen Bündels sehr nahe legt und das Fehlen der Erscheinungen des Herzblocks durch Paralyse des Vorhofs erklärt werden kann (ähnlich dem Lichtheim'schen Fall), hat Belsky gezeigt, daß die Jaquet'schen Kurven die Deutung eines Herzblocks zulassen. Angesichts des gehäuften Tatsachenmaterials ist wohl diese Deutung als die richtige anzuerkennen. Die Kurven des Finkelnburg'schen Falles sind leider so unvollständig, daß sie einer Analyse nicht zugänglich sind.

Wir sehen also, daß alle Fälle, die in den letzten Jahren beschrieben worden sind, die Deutung eines Herzblocks zulassen, der in den meisten Fällen vollständig, in einigen Fällen aber nur partiell war, indem einzelne Vorhofskontraktionen übermittelt wurden, andere aber an der Atrioventrikulargrenze blockiert wurden. Es scheint also, daß Herzblock eine konstante Erscheinung im Symptomenbilde der Adams-Stokes'schen Krankheit bildet.

Ad 2. Das Symptomenbild der Adams-Stokes'schen Krankheit besteht aus dem konstant verlangsamten Pulse und aus den epileptiformen Anfällen, während deren der Ventrikel vollständig aussetzt, während die Vorhöfe im alten Rhythmus weiter schlagen. Es ist nun denkbar, daß Herzblock besteht, aber nur zur Dissoziation zwischen Vorhof und Kammer und zu der damit notwendig verknüpften Bradykardie führt, ohne daß Attacken mit Ventrikelstillstand eintreten. Solche Fälle sind tatsächlich beschrieben worden: zwei Fälle von Belski und ein Fall von Mackenzie boten diesen Symptomenkomplex dar. Offenbar sind solche Fälle nicht als Adams-Stokes'sche Krankheit aufzufassen, da ihnen das Hauptmerkmal dieser Krankheit fehlt: der Ausfall der Ventrikeltätigkeit mit den charakteristischen Attacken.

Wir sind also dahin gedrängt, neben dem Herzblock noch einen zweiten Faktor zur Erklärung des Symptomenkomplexes heranzuziehen. Für die Fälle, in denen unvollständiger Block vorliegt, ist die Erklärung eine verhältnismäßig einfache, da uns hier die an dem experimentellen Herzblock gesammelten Erfahrungen von Erlanger und Hirschfelder (17) zur Seite stehen. Diese Autoren konnten nachweisen, daß, wenn die normale Schlagfolge des Herzens plötzlich in vollständigen Block umgewandelt wird, ohne daß die dazwischenliegenden Rhythmen 4/1, 3/1, 2/1 in Erscheinung treten, dann einige Zeit (bis zu 55 Sekunden) verstreichen kann, bis der Ventrikel seinen eigenen Rhythmus aufnimmt. In Fällen mit unvollständigem Herzblock würde sich also

der Kammerstillstand dadurch erklären, daß der Block plötzlich in einen vollständigen umgewandelt wird.

Viel schwieriger ist natürlich die Erklärung für Fälle mit vollständigem Herzblock. Die nächstliegende Erklärung ist wohl die, daß in diesen Fällen der im automatisch schlagenden Ventrikel entstehende Reiz blockiert wird, während die Reizerzeugung ungestört fortbesteht. Sollte diese Annahme richtig sein, so mußten die Rhythmusveränderungen des blockierten Ventrikels während der Anfälle in einfachen Verhältnissen zueinander stehen und die Stillstände der Kammer mußten einen Zeitraum in Anspruch nehmen, welcher ein Vielfaches der einzelnen Systolendauer beträgt. Nun sind leider nur sehr wenige Fälle mitgeteilt, in welchen diese Verhältnisse genau beobachtet wurden, und in welchen die Zeit des Kammerstillstandes bestimmt wurde. Allein diese wenigen Fälle sprechen für die oben besprochenen Störungen der Kammer-tätigkeit.

In dem His'schen Falle betrug die Pulszahl vor dem Anfalle 36; fiel dann auf 18, um nach einiger Zeit wieder auf 36 zu steigen; dann trat eine Verlangsamung auf 12 ein, um kurz vor dem Anfalle auf 24 zu steigen. Wir sehen, daß in diesem Falle der Puls fortwährend in einfachen Verhältnissen variiert; eine Erscheinung, die unbedingt dafür spricht, daß der ursprüngliche Rhythmus nicht gestört ist, daß aber nur eine gewisse Anzahl der Reize zur Kammerkontraktion führt. Ähnlich verhält sich ein Fall Cornil's, in dem der sonst 28 betragende Puls wenige Tage vor dem Tode in einen Rhythmus von 14 sich verwandelte. In Erlanger's Fall betrug die mittlere Länge der Pulsschläge vor dem Anfalle 13,6 Fünftelsekunden. Der Anfall dauerte 52,6; die nächste Systolendauer betrug 26,2; nach dem Anfalle betrug die Systolendauer 12,8. Hier dauert also der Kammerstillstand genau die vierfache Länge einer einzelnen Kontraktion; bei der nächstfolgenden Kammerkontraktion beträgt die Intermission genau die doppelte Zeit eines einzelnen Pulsschlages. In einer anderen Attacke betrug die Systolendauer vor dem Anfalle 11,08 die Dauer der Intermission selbst, 32,2 Fünftelsekunden, entsprach in Dauer 3 normalen Systolen.

In unserem Falle vermochten wir eine Beobachtung zu machen, die das Vorkommen eines Blockes für den automatisch schlagenden Ventrikel zu beweisen scheint (Kurve 5). Unter dem Einflusse starker körperlicher Anstrengung sank die Pulsfrequenz plötzlich von 26,1 auf 17,1 per Minute, was genau einem 3:2 Verhältnisse entspricht; mit anderen Worten: die Länge von 2 Systolen des

genau in die Mitte zwischen 2 Systolen des schnelleren Pulses hineinfällt. Nehmen wir also an, wozu wir durch das mathematische Verhältnis zwischen den 2 Rhythmen gezwungen werden, daß hier der Rhythmus der Reizerzeugung ungestört ist und nur eine Störung in dem Wirksamwerden des Reizes vorliegt, so sind wir genötigt voranzusetzen, daß während der ungestörten Ventrikeltätigkeit ein nicht zur Wirkung gelangender Reiz zwischen zwei Kammerkontraktionen besteht (Kurve 6).

Die Annahme, daß eine Kontraktion des Herzens nicht einem einzelnen Reize entspricht, sondern daß die Anzahl der Herzreize ein Vielfaches der Herzkontraktionen vorstellt, wird gestützt durch Erfahrungen, welche Hoffmann beim Studium der paroxysmalen Tachykardie sammeln konnte. Bekanntlich schlägt bei dieser Krankheit der normale Puls plötzlich in das Doppelte oder Vierfache der gewöhnlichen Herzfrequenz um. Dies kann, wie Hoffmann (18) dargelegt hat, nicht durch eine Beschleunigung der Herzstätigkeit und nicht durch das Auftreten von Extrasystolen erklärt werden; die einzige logische Erklärung kann nur darin gefunden werden, daß die reizerzeugende Stelle mehr Reize ausendet als das Herz unter normalen Verhältnissen mit einer Kontraktion beantworten kann. In den Anfällen der paroxysmalen Tachykardie nun ist die Reizbarkeit des Herzens so erhöht, daß jeder zweite, unter Umständen schon jeder einzelne Reiz mit einer Kontraktion beantwortet wird. Wir sehen also, daß unsere Annahme, daß nicht jeder Reiz, sondern, unter normalen Bedingungen, nur jeder zweite Reiz zur Kammerkontraktion führt, mit anderweitigen Erfahrungen gut übereinstimmt. Damit ist auch bewiesen, daß der Ventrikelstillstand während der Attacke nicht einer Störung in der Reizerzeugung zuzuschreiben ist, sondern durch einen Block im Ventrikel selbst zu erklären ist. Es ist dies ein neuer Beweis für die Unabhängigkeit der Kammer im Herzblock, da sich das reizerzeugende Zentrum im Ventrikel genau so verhält wie das Zentrum, welches dem Vorhof die Kontraktionsreize zukommen läßt.

Das Resultat der vorliegenden Arbeit läßt sich in den folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Herzblock scheint eine konstante Erscheinung in dem Symptomenkomplexe der Adams-Stokes'schen Krankheit zu sein. Fehlen der Venenpulsation mag in manchen Fällen durch Paralyse des Vorhofs zu erklären sein.

2. Die pathologisch-anatomische Grundlage des Herzblocks wurde

in Übereinstimmung mit den Tierexperimenten in einer Läsion des His'schen Bündels gefunden.

3. Die Anfälle der Adams-Stokes'schen Krankheit mit vollständigem Stillstand des Ventrikels sind verschieden, je nachdem unvollständiger oder vollständiger Block zwischen Vorhof und Kammer besteht.

Bei unvollständigem Block sind die Anfälle verursacht durch einen Übergang des unvollständigen in einen vollständigen Herzblock. Die Kammer braucht dann einige Zeit bis sie ihren eigenen Rhythmus gefunden hat.

Bei vollständigem Block ist die Reizerzeugung ungestört, aber die Reize gelangen nicht zur Wirksamkeit, da innerhalb des automatisch schlagenden Ventrikels ein Block auftritt, der analog dem Block im His'schen Bündel eine Weiterleitung der Reize verhindert.

Literatur.

1. Erlanger, The physiology of heartblock in mammals (Observation in man). Part I. The Journal for experimental medicine. Vol. 7 p. 676.
 2. Hering, Pflüger's Archiv für Physiologie. Vol. 107, p. 97, 108, 125, 267, 281.
 3. J. Erlanger, Zentralbl. für Physiologie 1905, 19, 9.
 4. Stokes, Krankheiten des Herzens. Übersetzt von Lindwurm 1855.
 5. Chauveau, De la dissociation du rythme auriculaire et du rythme ventriculaire. Revue de medecine 1865.
 6. His, Ein Fall von Adams-Stokes'scher Krankheit. Arch. f. klin. Med. Vol. 64 p. 316.
 7. Rihl, Analyse von 5 Fällen von Überleitungsstörungen. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Vol. 2 p. 83.
 8. J. Mackenzie, The study of the pulse 1902 p. 279. — The cause of heart-irregularity in Influenza. Brit. med. Journal 1902 p. 1411.
 9. Belsky, Ein Beitrag zur Kenntnis der Adams-Stokes'schen Krankheit. Zeitschr. f. klin. Med. Vol. 57 p. 529.
 10. Lichtheim, Über einen Fall von Adams-Stokes'scher Krankheit. Arch. f. klin. Med. Vol. 85 p. 360.
 11. Hoffmann, Zur Kenntnis der Adams-Stokes'schen Krankheit. Zeitschr. f. klin. Med. Vol. 41 p. 357.
 12. Dehio, Ein Fall von Bradykardie. Petersb. med. Wochenschr. 1892 p. 21.
 13. Lewy, Fall von Adams-Stokes'scher Krankheit. Zeitschr. f. klin. Med. Vol. 47 p. 321.
 14. Luce, Zur Klinik und pathologischen Anatomie der Adams-Stokes'schen Krankheit. Arch. f. klin. Med. Vol. 74 p. 370.
 15. Jaquet, Über die Adams-Stokes'sche Krankheit. Arch. f. klin. Med. Vol. 73 p. 77.
 16. Finkelnburg, Arch. f. klin. Med. Vol. 80 p. 130.
 17. Erlanger u. Hirschfelder, Vorläufige Mitteilung über weitere Studien in bezug auf den Herzblock in Säugetieren. Zentralbl. f. Phys. 1905, 19, 9.
 18. Hoffmann, Über Verdopplung der Herzfrequenz. Zeitschr. f. klin. Med. Vol. 53 p. 206.
-

XXXIV.

Aus der II. medizin. Abteilung des Stadtkrankenhauses
Dresden-Friedrichstadt.

Beitrag zur Pathologie der Nierenkrankheiten, nach klinischen Beobachtungen bei totaler Harnsperr.

Von

Prof. H. Päßler.

Am 26. Dezember 1905 wurde die 42jährige Arbeiterfrau E. L. auf meiner Krankenhausabteilung aufgenommen, weil sie seit 4 Tagen keinen Urin mehr entleert hatte.

Die Anamnese ergab im wesentlichen folgendes: Früher nie Zeichen einer Nierenerkrankung. 4 Wochenbetten sind normal verlaufen. — Nachdem die Menses einige Zeit ausgeblieben waren, bekam die Patientin Mitte Juli 1905 Blutungen aus den Genitalien. Am 8. September wegen Carc. cervic. uteri Totalexstirpation (Geheimrat Osterloh). Bei der Operation fand sich das linke Parametrium so weit krebsig infiltriert, daß die radikale Entfernung des kranken Gewebes unmöglich war. — Nach der Operation erholte sich die Patientin außerordentlich rasch und vollständig, nahm an Körpergewicht zu und fühlte sich bis auf geringe ab und zu im Unterleib auftretende Schmerzen wohl und arbeitsfähig.

Ohne daß eine auffällige Verminderung der Urinmenge vorausgegangen wäre, hörte nun am 22. Dezember die Harnentleerung plötzlich völlig auf. Gleichzeitig mit der Anurie traten Schmerzen im Kreuz und in der rechten Nierengegend auf. Außerdem sistierte die Stuhlentleerung; nur einmal soll nach heftigem Stuhldrang etwas blutig gefärbter Schleim per anum abgegangen sein.

Die übrigen Beschwerden der Kranken waren so gering, daß sie ihrer Beschäftigung als Näherin nachgehen konnte. Auch Appetit und Nahrungsaufnahme blieben ungestört. Der Durst war gesteigert.

In den folgenden Tagen, bis zur Aufnahme ins Krankenhaus, gesellte sich bei fortdauernder totaler Anurie zu den bisherigen Erscheinungen nur noch ein leichter dumpfer Kopfschmerz.

26. Dezember 1905. Status praesens: 5. Tag der Anurie. Die mittelgroße Frau sieht etwas blaß, aber keineswegs kachektisch aus. Die Schleimhäute sind gut gefärbt. Ödeme bestehen nicht; kaum gewinnt man den Eindruck einer leichten Gedunsenheit der Haut.

Das Sensorium ist völlig klar. Ohne jede psychische Erregung klagt die Patientin nur über die schon erwähnten mäßigen Beschwerden. Sehvermögen ungestört; Augenhintergrund normal.

Zunge feucht, nicht belegt. Appetit gut, kein Erbrechen. Lebhafter Durst.

Die Untersuchung der Brustorgane ergibt keinen krankhaften Befund. Das Abdomen ist weich; Leber, Milz und Nieren nicht durch Palpation nachweisbar. Die Blase ist leer (Katheterismus). Bei der Untersuchung der Genitalien fühlt man von der verschlossenen Vagina aus links und rechts derbe, nicht abgrenzbare Tumormassen. Kein nennenswerter Fluor, keine Ulceration.

Körpertemperatur 36,4—37,0, Puls 84, Respiration 24, ohne Besonderheiten.

27. Dezember. Allgemeinzustand unverändert. Kopfschmerz sehr gering. Sensorium und Urteilsfähigkeit durchaus ungetrübt. Stimmung ruhig.

Nahrungsaufnahme gut; infolge des lebhaften Durstes wird reichlich Milch und Wasser getrunken. Das Körpergewicht hat seit gestern um 2 kg zugenommen; trotzdem keine sichtbaren Ödeme, nicht einmal deutlicher hervortretende Gedunsenheit. Ein gestern noch zweifelhafter Uringeruch der Expirationsluft ist heute sehr deutlich. — Auf Einlauf zweimal Stuhl von normaler Menge und Konsistenz.

28. Dezember. Der bisher ruhige Schlaf war in letzter Nacht durch häufigen Stuhl drang gestört, ohne daß eine Entleerung erfolgte.

Allgemeinzustand im wesentlichen unverändert. Bei normaler Körpertemperatur besteht eine große Neigung zum Frieren, die sich auch objektiv in sichtbarem Frostzittern kundgibt, sobald sich die Kranke im Bett aufdeckt. Es bestehen aber keinerlei krampfartige, an Urämie erinnernde Zuckungen, auch kein Sehnenhüpfen.

Einigemal trat geringe Übelkeit auf; nur einmal nach hastigem Trinken gallig gefärbtes Erbrechen, das leider nicht aufgefangen werden konnte.

29. Dezember. Nachdem die Kranke als Vorbeugungsmittel gegen den Stuhl drang 0,03 Opium im Suppositorium erhalten hatte, war der Schlaf der letzten Nacht ungestört. Sensorium heute noch vollkommen frei. Keine auffallende Müdigkeit. Kein Ödem.

1. Januar 1906. Das Krankheitsbild wird allmählich schwerer. Vor allem besteht eine zunehmende große Mattigkeit. Das Sensorium ist zwar heute, am 10. Tage der totalen Harnsperre, noch vollständig frei, doch ist die Stimmung leicht erregt. Der Schlaf in den letzten Nächten war wechselnd. Einmal war 0,5 Veronal von prompter Wirkung und trotz der Anurie ohne erkennbare üble Nachwirkung.

Nervensystem: Keine Krämpfe. Alle Reflexe normal. Die Muskulatur, namentlich der Beine, ist auf Druck überempfindlich; die Haut ist nicht hyperästhetisch. Die Neigung zum Frieren besteht fort.

Der Appetit hat wesentlich nachgelassen; ebenso ist jetzt in ganz auffälliger Weise der anfänglich lebhafteste Durst geschwunden. Die Kranke hat in den letzten Tagen anfangs noch etwas Suppe und Gemüse, zuletzt

nur noch insgesamt 500 ccm dünnen Tee und Mehlsuppe zu sich genommen. Feste Speisen, ebenso Milch erregten Widerwillen. Geringe Übelkeit bestand öfter; einigemal (nie öfter als zweimal am Tage) wurden, auch unabhängig von der Nahrungsaufnahme, geringe Mengen galliger, nach Urin riechender Flüssigkeit erbrochen.

Das Körpergewicht hat vom 27.—31. Dezember um 4,5 kg zugenommen, vom 31. Dezember bis 1. Januar 1906, ohne daß Stuhlgang erfolgt oder nennenswerte Mengen Flüssigkeit erbrochen worden wären, um 0,5 kg wieder abgenommen. In der Knöchelgegend besteht jetzt eine geringe teigige Schwellung; sonst sind Ödeme auch jetzt nicht sichtbar geworden, die Gedunsenheit ist immer noch zweifelhaft. In den großen Körperhöhlen sind Flüssigkeitsansammlungen nicht nachweisbar.

Die Zunge ist dauernd feucht, rein. Die Schleimhäute sind trotz einer blässeren Gesichtsfarbe noch immer recht gut gefärbt.

Das Herz ist nicht vergrößert, die Töne sind rein, der 2. Aortenton ist accentuiert und ausgesprochen klingend, der 2. Pulmonalton ist normal. Der Puls ist regelmäßig, seine Frequenz ist allmählich etwas gestiegen. Die Arterien sind eng, gespannt, die Pulswelle ist klein.

Die Atmung bleibt regelmäßig, ist aber jetzt etwas tiefer geworden, kaum angestrengt. Subjektiv besteht seit gestern etwas Atemnot. Der Uringeruch der Expirationsluft ist außerordentlich stark geworden. Von einem mit Salzsäure benetzten Glasstab sieht man, wenn er von der Expirationsluft bestrichen wird, deutlich feine Salmiaknebel ausgehen.

Noch immer besteht häufiger Stuhl drang, der aber von keiner Entleerung gefolgt wird.

2. Januar 1906: 12. Tag der totalen Anurie. Die allgemeine Mattigkeit hat beträchtlich zugenommen. Aufsitzen im Bett bereitet große Anstrengung.

Morgens ist die Patientin nach unruhig verbrachter Nacht zunächst etwas verwirrt, wie im Halbschlaf. Auf Anreden wird sie jedoch bald ganz munter und ist dann vollständig orientiert; ihr Urteilsvermögen erscheint noch durchaus ungetrübt.

Die Atmung ist etwas angestrengter als gestern, regelmäßig; es besteht eine Art „großer Atmung“, ähnlich, aber weniger tief, wie bei schwerster Anämie oder bei Coma diabeticum. Die Dyspnoe ist gleichmäßig in- und expiratorisch. Am Vormittag besteht etwa eine Stunde lang bei stärkerer subjektiver Dyspnoe eine Verminderung der Atemfrequenz bis auf 12 Atemzüge in 1 Minute, später werden wieder 20, mittags 16 regelmäßige Atemzüge in der Minute gezählt. Die Zunge ist auch jetzt noch ziemlich feucht. Kein Durstgefühl mehr. — Stuhlgang ist seit 4 Tagen nicht entleert worden. — Das Knöchelödem scheint eher etwas abgenommen zu haben. Das Körpergewicht konnte wegen der großen Schwäche der Patientin nicht bestimmt werden.

Mittags kollabiert die Kranke sichtlich: Die Lippen der jetzt sehr blassen Patientin verfärben sich bläulich; das Sensorium ist benommen und wird auch auf Anrufen nicht mehr klar. Dabei besteht eine mäßige Unruhe. Keinerlei Zuckungen oder Krämpfe; keine Cheyne-

Stokes'sche Atmung; kein Erbrechen mehr. Der Puls in der sehr engen Arterie wird klein, fast unfühbar; die Frequenz bleibt unverändert.

Nachmittags vorübergehend leichte Erholung. Im Gesicht, nicht am übrigen Körper, tritt stärkerer, auffallend klebriger Schweiß auf, der bis zu dem 9 Uhr abends erfolgenden Exitus anhält.

Der Tod erfolgte unversehens, ohne daß noch neue Erscheinungen aufgetreten wären.

Während der Dauer der Krankenhausbeobachtung wurden bei der Patientin fortlaufend das Körpergewicht, der Blutgefrierpunkt und der Blutdruck bestimmt. Die Blutdruckbestimmung erfolgte zweimal täglich mit dem Apparat von Riva-Rocci (Manschettenbreite 14 cm).

	Körpergewicht	δ	Blutdruck		
			vorm.	nachm.	
6. Tag der Anurie	58 kg	— 0,61	150 mm	152 mm Hg	} anscheinend besond. starke H ₂ O-Retention!
7. " " "	60	— 0,605	154	152	
8. " " "	60,75	— 0,605	156	158	
9. " " "	61	— 0,645	164	168	} anscheinend besond. starke H ₂ O-Retention!
10. " " "	62,50	— 0,645	176	182	
11. " " "	62	— 0,665	172	176	
12. " " "	—	— 0,71	181	nicht bestimmbar	

(12 Std. post mortem)

∠ der Perikardialflüssigkeit betrug 12 Std. post mortem ebenfalls — 0,71. Aus der Übereinstimmung der Werte für Blut und Perikardialflüssigkeit ergibt sich mit großer Wahrscheinlichkeit, daß der Wert δ = — 0,71 bereits im Augenblicke des Todes bestanden hat und nicht erst durch postmortale Zersetzungen in der sofort in die Kälte verbrachten Leiche entstanden ist.

Eine Zählung ergab am 10. Tage der Anurie 15 000, im Beginn des 12. Tages 12 500 Leukocyten. Eine Hgb-Bestimmung wurde leider nur am Todestage vorgenommen; sie ergab 50 % Hgb (Sahli). Die Zählung der roten Blutkörperchen ergab am 11. Tage 3,6 Millionen, am folgenden (Todes-)Tage nur noch 3 Millionen im cbmm.

Obduktion (Prof. Schmorl): Die blasse Haut der Leiche ist nur an den Unterschenkeln eine Spur ödematös. Aus einem ca. 10 cm langen, die ganze Haut durchtrennenden Schnitt läßt sich mit Mühe knapp 1 ccm Ödemflüssigkeit erhalten. Aus Einschnitten in die Brusthaut fließen kaum ein paar Tropfen Flüssigkeit aus. Die Muskeln und inneren Organe sind mit Ausnahme der rechten Niere (s. u.) nicht erkennbar ödematös. Von den großen Körperhöhlen enthält nur die Bauchhöhle eine deutlich vermehrte, aber immer noch geringe, wenige hundert ccm nicht übersteigende Menge klarer Flüssigkeit. Dagegen macht das auffallend wenig rot gefärbte Blut einen stark verwässerten Eindruck.

Bei der Sektion bemerkt man trotz besonders darauf gerichteter Aufmerksamkeit keinen Uringeruch.

Hals- und Brustorgane ohne Besonderheiten. Insbesondere ist das Herz weder dilatiert noch hypertrophisch. Ganz geringe inzipte Arteriosklerose. Abdomen: Die Magen- und Darmschleimhaut ist stark

hyperämisch, gewulstet und verdickt, zeigt keine Geschwüre. Der Darminhalt ist von gewöhnlichem Aussehen, nicht abnorm reichlich. Leber o. B. — Urogenitalsystem: Der Uterus fehlt. Die Blase ist kontrahiert, leer. Das kleine Becken ist von derben Geschwulstmassen ausgefüllt, die links umfangreicher sind als rechts, beiderseits die Ureteren umschließen und vollständig komprimieren. Oberhalb der Kompression sind die Ureteren bis zur Dicke eines starken Bleistifts erweitert, die Nierenbecken sind prall gespannt, aber von außen betrachtet, nicht hydronephrotisch erweitert. Linke Niere: Größe etwas unternormal. Konsistenz derb, Schnittfläche trocken. Aussehen äußerst blaß, fast weiß. Das Nierenbecken ist leicht erweitert, die Papillen etwas abgeplattet. Die rechte Niere ist wesentlich übertormal groß, etwas ödematös, im ganzen ziemlich blutreich, doch finden sich in der Rinde und namentlich im Mark eingestreut anämische Partien und Streifen. Das Nierenbecken ist sehr wenig erweitert, die Papillen sind kaum abgeplattet. Nebennieren o. B.

Mikroskopischer Befund: Linke Niere: Starke Anämie der venösen wie der arteriellen Gefäße in Mark und Rinde. Anhäufung von Rundzellen und Herde junger Bindegewebszellen in dem verbreiterten interstitiellen Gewebe.

Rechte Niere: Interstitielles Ödem, geringe Rundzellen, und Bindegewebsanhäufung wie rechts. Beträchtlich hyperämische Partien wechseln mit kleineren anämischen Abschnitten, namentlich in der Marksubstanz, aber auch in der Rinde.

Da die an sich seltenen Fälle von langdauernder Anurie infolge beiderseitigen Ureterenverschlusses meist dem Chirurgen oder dem Gynäkologen zufallen, so sind die vom Standpunkt des internen Klinikers beobachteten Fälle recht spärlich. Sie nehmen unser Interesse um so mehr in Anspruch, als sich die dabei am Menschen zu beobachtenden Verhältnisse bei Tieren experimentell nicht nachahmen lassen. Wenigstens wurde von den verschiedenen bisher verwandten Versuchstieren der Eingriff in der Regel nur 3—4 Tage, von Hunden höchstens 5—6 Tage ertragen, während in dem von uns beobachteten Falle die Anurie 11½ Tage dauerte und in einzelnen Fällen sogar eine Lebensdauer bis zu 25 Tagen bei totaler Harnsperrre festgestellt werden konnte.¹⁾

Als durchschnittliche Lebensdauer vom Beginn der Anurie bis zum Eintritt des Todes berechnete Farlow²⁾ aus 47 Fällen beim Menschen 8—12 Tage.

Die Seltenheit des Beobachtungsmaterials scheint mir den Versuch zu rechtfertigen, auch die bei einem einzelnen Falle gewonnenen Beobachtungsergebnisse zur Klärung und Weiterbildung

1) Whitelaw, cit. nach Ascoli, Vorlesungen über Urämie, Jena 1903, und Farlow, cit. nach Doebbelin, Deutsche Zeitschr. für Chir. 1899 LII S. 352.

2) l. c.

unserer Kenntnisse der Nierenpathologie zu verwerten. Wenn dieser Versuch im folgenden gemacht werden soll, so bin ich mir wohl bewußt, daß die Vollständigkeit auch unserer Beobachtung noch manches zu wünschen übrig läßt. Die Notwendigkeit, den rasch entworfenen Beobachtungsplan sofort in Angriff zu nehmen — in diesem Falle noch dazu unter den ungünstigen Verhältnissen der Weihnachtstage — machte es unmöglich, an der Kranken alle später erwünscht erscheinenden Untersuchungen durchzuführen. In künftigen Fällen dürfte besonders noch die fortlaufende Untersuchung des Blutes in bezug auf seine zunehmende Verdünnung und auf das Anwachsen des Rest-N, sowie eine genaue Kontrolle der Flüssigkeitsaufnahme von Wert sein.

Es sind fast sämtliche große Probleme der Nierenpathologie, für deren Lösung sich die Beobachtungen bei totaler Harnsperrung nutzbar machen lassen.

Unser erstes Interesse nimmt die Urämiefrage in Anspruch. Ich kann mich zu diesem Punkt kurz fassen. Ascoli¹⁾ hat erst kürzlich das gesamte kasuistische Material aus der Literatur gesammelt und danach das Bild der totalen Harnsperrung beim Menschen gezeichnet. Er kommt dabei zu der wichtigen Schlußfolgerung, daß die Harnanhäufung im Organismus, also die eigentliche „Harnvergiftung“, keineswegs, wie man nach den alten Anschauungen über das Wesen der Urämie annehmen sollte, zu den Erscheinungen der klassischen eklamptischen Urämie führt. Vielmehr entwickelt sich in solchen Fällen ein eigenartiges Krankheitsbild, das Cohnheim²⁾ unter die chronische Urämie subsummierte, welches aber, wie wir sehen werden, noch manche besondere Züge aufweist. Immerhin findet auch Ascoli zwischen den bei totaler Harnsperrung sich entwickelnden Zuständen und den bei Nephritis auftretenden sog. chronischen Urämieformen vielfache Ähnlichkeit. Unsere Beobachtung stimmt damit überein, zunächst insofern, als alle die charakteristischen Symptome der klassischen „akuten Urämie“ bis zum Tode vollständig ausblieben.

Weder Krämpfe, noch Delirien oder Coma, noch Amaurose entwickelten sich während der 11½ tägigen Anurie. Eine erst in den letzten Lebensstunden allmählich einsetzende und dann rasch zunehmende Benommenheit des Sensoriums stellte sich mehr als schwerster Erschöpfungszustand denn als wirkliches Coma dar.

1) l. c.

2) Allgem. Pathol. II. Aufl. 1882.

Mit den Erscheinungen der sog. chronischen Urämie hatte das Symptomenbild unserer Kranken besonders den schweren Kräfteverfall gemein, ferner erinnerten daran die hier allerdings sehr leichten Kopfschmerzen und das ab und zu auftretende Erbrechen. Nach dem Obduktionsbefund würden wir nicht fehlgehen, wenn wir das letztere auf anatomische Veränderungen der Magenschleimhaut infolge der Harnvergiftung beziehen.

Die eigenartige Dyspnoe, welche sich bei unserer Kranken gegen Ende des Lebens einstellte, vermag man vielleicht als „reine Form“ der urämischen Atemstörung zu deuten, die bei chronischer Urämie freilich in dieser Reinheit fast niemals zur Beobachtung kommt, weil dabei die Dyspnoe durch die dann meist gleichzeitig vorhandene Herzschwäche ihr eigenartiges, dem Asthma cardiale nahestehendes Gepräge zu erhalten pflegt.

Schließlich finden sich aber im Krankheitsbilde unserer Patientin auch noch Züge, die wir wohl als Besonderheiten der akuten eigentlichen Harnvergiftung ansehen müssen, da wir sie weder bei der eklamptischen, noch bei der sog. chronischen Urämie zu sehen gewohnt sind. Ich zähle hierher den eigentümlich klebrigen, auch von König¹⁾ als charakteristisch für Harnsperre geschilderten Kopfschweiß, ferner die Überempfindlichkeit der Muskulatur auf Druck und die starke Neigung unserer Patientin zum Frieren, ohne daß Ödeme oder Fieber bestanden. Auch den im ganzen Krankenzimmer wahrnehmbaren außerordentlich starken Uringeruch der Atemluft, der nur wenig mit Ammoniakgeruch gemischt war, habe ich niemals annähernd so intensiv bei der nephritischen Urämie wahrgenommen.

Die Differenzen zwischen dem Krankheitsbilde der akuten tödlichen Harnvergiftung und der chronischen Urämie bei Nephritis sind, wie wir sehen, jedenfalls geringe und kaum von prinzipieller Bedeutung. Es liegt daher nahe anzunehmen, daß die Unterschiede durch die langsame Entwicklung der Harnvergiftung in einem bereits durch längeres Siechtum geschädigten Organismus einerseits, durch die rasche Entwicklung in einem relativ widerstandsfähigen Körper andererseits bedingt werden.

Dagegen möchte ich mich der Forderung Ascoli's anschließen, daß die gänzlich abweichende Symptomengruppe der sog. akuten eklamptischen Urämie eine besondere Erklärung erfordert.

1) Deutsche Zeitschr. für Chir. 1901.

Ob der Einwand F. Müller's¹⁾ stichhaltig ist, daß auch bei Ureterenverschlüssen hin und wieder richtige urämische Symptome vorkommen, müßte jedenfalls durch weitere einwandfreie Beobachtungen, welche vor allem den vom Ureterenverschluß unabhängigen Zustand der Nieren zu berücksichtigen hätten, erst erhärtet werden.

Daß in den Fällen von Harnsperrre ohne eklamptisch-urämische Erscheinungen die Harnvergiftung so hohe Grade als möglich erreicht, beweist schon der Umstand, auf den auch F. Müller hinweist, daß die Vergiftung direkt zum Tode führt. Eine Bestätigung der hochgradigen Harnanhäufung im Körper dürfen wir auch in dem exorbitant starken Uringeruch der Atemluft und in der beim Tode beträchtlichen Gefrierpunkterniedrigung des Blutes und der Körperflüssigkeiten (Perikardialflüssigkeit) sehen. Die letztgenannten Erscheinungen widerlegen auch den noch kürzlich von Kövesi und Roth-Schultz²⁾ erhobenen Einwand, daß unter dem Einflusse des Shocks, der mit dem mehr oder minder plötzlichen Ureterenverschluß für den Gesamtorganismus verbunden sein könne, der gesamte Stoffwechsel und damit die Ansammlung von Stoffwechselschlacken vielleicht eine weitgehende Hemmung erfahre.

Danach gewinnt die Anschauung Senator's³⁾ und Ascoli's an Sicherheit, daß die Erscheinungen der Urämie jedenfalls nicht in allgemeingültiger Weise auf eine Harnanhäufung im Organismus zurückgeführt werden dürfen, daß vielmehr die eklamptisch-urämischen Erscheinungen wahrscheinlich auf die Wirkung einer besonders giftigen Substanz zu beziehen sind, die im normalen Harn nicht enthalten ist. Die weitere Annahme Ascoli's, daß es sich bei diesem „Urämiegift“ um Nephrolysine handle, ist dagegen durch die Ausführungen Fr. Müller's⁴⁾ bündig widerlegt.

Wir kommen nun zu einem zweiten Kapitel der Nierenpathologie, für welches unsere Beobachtung verwertbares Material liefert, zur Frage nach der Bildung der nephritischen Ödeme.

Es ist noch immer nicht definitiv entschieden, ob bei Nierenkrankheiten das Ödem eine Folge der verminderten Diurese ist (Bartels), oder ob umgekehrt die Diurese abnimmt, weil der

1) Verhandlungen der Deutschen pathol. Gesellsch. IX S. 80 1905.

2) Path. u. Ther. der Niereninsuffizienz bei Nephritiden, Leipzig 1904.

3) Lehrbuch, 2. Aufl. S. 104.

4) l. c. p. 81.

Körper ödematös wird, d. h. weil er sein Flüssigkeitsbedürfnis zur Bildung der Ödeme aus dem sonst in den Harn übergehenden Wasser deckt (Cohnheim). Cohnheim, der die Frage zuerst aufgeworfen hat, wird durch drei Gründe zu seiner Auffassung bestimmt, daß die Ödembildung bei Nephritis das Primäre, die Verminderung der Diurese das Sekundäre sein müsse.

Der erste Grund besteht in der Beobachtung, daß die Verminderung der Diurese mit der Ödembildung durchaus nicht immer parallel geht, ja daß selbst langdauernde völlige Anurie nicht notwendigerweise zur Wassersucht führt. Den zweiten Grund bilden die Resultate der von Cohnheim mit Lichtheim¹⁾ ausgeführten Plethoraversuche, bei welchen es nicht gelang, durch Zufuhr selbst beträchtlicher Flüssigkeitsmengen in das Gefäßsystem bei den Versuchstieren Anasarka zu erzeugen. Als dritten Grund schließlich führt Cohnheim die Tatsache an, daß sich die Nierenwassersucht zuerst und vornehmlich in der Haut und nicht überall dort entwickelt, wo im Körper für retiniertes Wasser Platz wäre.

Ich möchte diesen Gründen gleich hier noch einen weiteren hinzufügen, der sich eng an den ersten Cohnheim'schen Grund anschließt. Er resultiert aus der häufiger zu machenden Beobachtung, daß beim Schwinden der Nierenwassersucht die Diurese oft viel weniger ansteigt als es der Abnahme der Ödeme entspricht und als wir es beim Schwinden gleich starker kardialer Ödeme regelmäßig zu beobachten pflegen.

Als Beispiel sei folgender Fall angeführt: Beim Abklingen einer akuten Nephritis nahm das Körpergewicht des Kranken in 24 Stunden von 60 kg auf 53 kg, also um 7 kg ab; das Anasarka ging dementsprechend gleichzeitig rapid zurück. Dabei überstieg aber die Flüssigkeitsausfuhr durch den Harn mit 3400 ccm die Flüssigkeitseinfuhr um nicht mehr als 900 ccm. Nebenbei sei bemerkt, daß der Kranke gleichzeitig weder dünnen Stuhl noch einen wahrnehmbaren Schweißausbruch gehabt hat. Auch die Atmung war in dieser Zeit weder auffällig vertieft noch frequenter als zuvor.

Ohne uns auf den Versuch einzulassen, die offenbar ganz enorme Zunahme der Perspiratio insensibilis zu erklären, dürfen wir aus der Beobachtung die für uns wichtige Tatsache entnehmen, daß in dem geschilderten Falle die Steigerung der Diurese keinesfalls ausreichte, um das enorme Schwinden der Ödemflüssigkeit aus dem Körper zu

1) Virch. Arch. 69 S. 106.

erklären. Danach ist es aber auch unmöglich, daß in diesem und ähnlichen Fällen die Abnahme des Anasarka allein auf einer Zunahme der vorher verminderten eliminatorischen Fähigkeiten der Nieren beruht.

So bestechend alle diese Gründe für die Cohnheim'sche Annahme sind, daß die Ursache für die Ödembildung nicht in einer Verminderung der Diurese gesucht werden dürfe, so bestehen dagegen doch noch einzelne Bedenken und Widersprüche, die sich nicht ohne weiteres von der Hand weisen lassen.

Zunächst zeigten vielfache Nachprüfungen, daß die Ergebnisse der Plethoraversuche von Cohnheim und Lichtheim¹⁾ keine allgemeine Gültigkeit beanspruchen dürfen. Ein abweichendes Resultat erhielt zuerst Gärtner²⁾, der bei langsamer Infusion von Kochsalzlösung in die Blutbahn Anasarka auftreten sah. Sodann beobachtete Magnus³⁾, daß artefizielle Plethora, wenn er sie bei Tieren einige Zeit nach doppelseitiger Ureterenunterbindung oder Nephrektomie erzeugte, zur Wassersucht führte, er meinte, daß nach der Ausschaltung der Nierentätigkeit die Gefäßwände durch retinierte Stoffwechselprodukte geschädigt und infolgedessen pathologisch durchlässig geworden seien. Schließlich beobachtete Albu⁴⁾ bei verschiedenen Tieren gleicher Gattung weitgehende individuelle Verschiedenheiten und meinte damit die negativen Resultate von Cohnheim und Lichtheim teilweise erklären zu können.

Alle diese Ergänzungen der Plethoraversuche von Cohnheim und Lichtheim enthalten aber — und darauf weist schon Albu mit Nachdruck hin — keine eigentliche Widerlegung der Cohnheim'schen Theorie von der Ödembildung. Sie zeigen nur, daß wenigstens für einen Teil der Fälle auch die Bartels'sche Theorie noch in Betracht gezogen werden muß, allerdings nur dann, wenn die Erkrankung der Nieren nachweislich zu einer nephrogenen Wasserretention im Körper führt. Nun glauben Kövesi und Roth-Schulz⁵⁾ in der Tat den Nachweis erbracht zu haben, daß das Ödemwasser bei allen Nierenkrankheiten, die mit Wassersucht einhergehen, von den Nieren

1) Virch. Arch. 69 S. 106.

2) Wien. med. Presse 1883.

3) Arch. f. exp. Path. u. Ther. 42 S. 250.

4) Virch. Arch. 166.

5) l. c.

retiniertes Wasser sei. Sie schließen das aus der von ihnen angeblich gefundenen Tatsache, daß die Wasserretention bei Nephritis (und ebenso bei Stauungsniere) stets nur dann aufträte, wenn die Fähigkeit der Nieren, Wasser abzusondern, vermindert sei.

Die Fähigkeit der Nieren, Wasser zu eliminieren, wurde durch den sog. „Verdünnungsversuch“ geprüft. Der Versuchsperson wurde während einer Periode ganz gleichmäßig regulierter Diät innerhalb einer Stunde eine Flüssigkeitszulage von 1800 ccm Salvatorwasser gegeben, danach an den einviertelstündlich aufgefangenen Harnportionen geprüft, bis zu welchem höchsten Grade der Harnverdünnung es die Nieren zu bringen vermochten. Das Ergebnis war folgendes: Die Harnverdünnung erreichte ihre höchsten Grade bei gesunden Nieren, wenig geringere Grade bei chronischer interstitieller Nephritis, die geringsten Grade bei chronischer parenchymatöser Nephritis mit Ödemen.

Wenn diese Ergebnisse den Beweis für den von Kövesi und Roth-Schulz aufgestellten Satz erbringen sollen, daß die Wasserretention bei Nephritikern von der verminderten Fähigkeit der Nieren, Wasser abzusondern, abhängig sei, so ist dafür Bedingung, daß der „Verdünnungsversuch“ tatsächlich einen Maßstab für die wassereliminierende Tätigkeit liefert. Das ist jedoch durchaus zweifelhaft. Beweise dafür bringen Kövesi und Roth-Schulz jedenfalls nicht; sie sehen vielmehr den Beweis für die Richtigkeit ihrer Versuchsanordnung lediglich in dem Ausfall der Versuchsergebnisse in ihrem Sinne. Diese Resultate lassen sich aber sehr wohl auch anders erklären. Bei Gesunden wie bei Kranken mit kardialer Stauung oder mit Niereninsuffizienz enthält das die Nieren durchströmende Blut mehr oder minder reichliche Stoffwechselschlacken, die zur Ausscheidung bestimmt sind und die von dem durch die Nieren in die Harnwege passierenden Flüssigkeitsstrom mitgenommen werden. Ist nun der Vorrat von Harnschlacken, die zur Ausscheidung bereit sind, ein besonders großer, oder ist der vom Blute durch die Nieren passierende Flüssigkeitsstrom aus extrarenal bedingten Ursachen gegen die Norm vermindert, so muß auch nach einer vorübergehend vermehrten Flüssigkeitseinfuhr noch relativ konzentrierter Urin geliefert werden können, ohne daß man daraus auf eine Abnahme der wassereliminierenden Fähigkeit der Nieren zu schließen berechtigt wäre. Somit wird die Lehre Cohnheim's, daß die Ödembildung bei Nephritis nicht als Folge einer Verminderung der Diurese angesehen

werden darf, durch die Versuchsergebnisse von Kövesi und Roth-Schulz gar nicht berührt.

Ein zweiter Einwand gegen die Lehre Cohnheim's wird von Senator¹⁾ angedeutet, von Kövesi und Roth-Schulz²⁾ zu dem ihren gemacht. Senator betont mit Recht, daß das Ausbleiben von Anasarka bei langdauernder Anurie infolge doppelseitigen Ureterenverschlusses nicht, wie Cohnheim meinte, an und für sich schon den Beweis dafür lieferte, daß hydrämische Plethora beim Menschen ebensowenig wie in seinen Tierexperimenten ungeeignet sei, Ödem zu erzeugen. Man müsse vielmehr mit der Möglichkeit rechnen, daß selbst bei langdauernder Oligurie oder Anurie gar keine hydrämische Plethora zustande komme, da ja der Organismus durch Einschränkung der Wasseraufnahme und vielleicht auch der Wasserbildung, ev. unter Zuhilfenahme kompensatorischer Flüssigkeitsausscheidung durch andere Organe als die Nieren, seine Wasserbilanz im Gleichgewicht halten könnte.

Dieser Einwand ist jedenfalls zu beachten, da es an einschlägigen Beobachtungen mangelt, welche über die Wasserbilanz des Organismus während der Anurie Aufschluß geben.

Eine Betrachtung unseres Falles lehrt nun folgendes: Während der ersten Woche der Harnsperrung nahm die Kranke, von heftigem Durstgefühl geplagt, so reichlich Flüssigkeit auf, daß dagegen der Wasserverlust durch das ganz geringfügige Erbrechen und durch die sehr mäßige Schweißsekretion schon der einfachen Betrachtung nach nicht genügen konnte, im Verein mit der Atmung die Wasserbilanz des Körpers im Gleichgewicht zu erhalten. (Ein Nachlassen des Durstes und gleichzeitig eine wesentliche Verminderung der Flüssigkeitsaufnahme trat erst in den letzten Lebenstagen ein.)

Wesentlich genaueren Aufschluß gibt die Beobachtung des Körpergewichts. Bei Betrachtung seines Verhaltens lassen sich entsprechend den Schwankungen des Durstgefühls zwei Perioden des Krankheitsverlaufs unterscheiden. Uns interessiert hier zunächst die erste, bei weitem längere Periode, während welcher das Durstgefühl gesteigert, die Flüssigkeitsaufnahme dementsprechend reichlich war.

Das Körpergewicht der Kranken hat nach dem Ergebnis der

1) Lehrbuch, l. c. S. 75.

2) l. c.

täglich vorgenommenen Wägung vom Beginn des 6. bis zum Beginn des 10. Tages der Anurie konstant, und zwar im ganzen um 4,6 kg (d. i. durchschnittlich pro Tag 1,1 kg) zugenommen. Die Gewichtsveränderungen in den ersten 5 Krankheitstagen sind uns natürlich nicht bekannt, wir dürfen aber wohl unbedenklich annehmen, daß auch während der außerhalb des Krankenhauses zugebrachten Zeit eine analoge Gewichtszunahme erfolgte und daß diese mit insgesamt 3 kg wahrscheinlich viel zu niedrig, keinesfalls zu hoch eingeschätzt ist. Am Morgen nach dem Aufnahmetag wog die Kranke 58 kg. Sie hat danach in den ersten 9 Krankheitstagen jedenfalls um wenigstens 13—14 % ihres eigenen Körpergewichts zugenommen. Da bis zum 7. Krankheitstage auf Einläufe reichliche Stuhlentleerungen erfolgten, später aber so gut wie keine feste Nahrung mehr aufgenommen wurde, so kann eine Ansammlung von Darminhalt bei der Zunahme des Körpergewichts keine in Betracht kommende Rolle gespielt haben.¹⁾ An einen Stoffansatz in dieser Zeit ist natürlich auch nicht zu denken. Somit bleibt nichts anderes als Wasserretention zur Erklärung der 13—14 % des Eigengewichts betragenden Zunahme übrig.

Man könnte nun einwenden, daß die Flüssigkeitsretention zur Bildung manifester Ödeme noch zu gering gewesen sei. Demgegenüber lehrt die Erfahrung, daß bei Nierenkrankheiten, die mit Wasser-sucht einherzugehen pflegen, nach einer Zunahme des Körpergewichts um 13—14 % die Ödeme schon sehr ausgesprochen sind. Entsprechende Erfahrungen macht man, wenn man das Körpergewicht beim Schwinden der Ödeme verfolgt.

Der Einwand, daß das Ausbleiben der Ödeme bei Harnsperre dadurch bedingt sein könne, daß das Gleichgewicht der Wasserbilanz trotz aufgehobener Diurese erhalten bliebe, ist somit hinfällig.

Daß ein Wassergleichgewicht bei Harnsperre möglich ist, ja daß es dabei sogar zu einer negativen Wasserbilanz kommen kann, wird allerdings durch die Gewichtsabnahme unserer Patientin in den letzten beiden Lebenstagen sehr wahrscheinlich gemacht. Zur Erklärung für das Ausbleiben der sichtbaren Ödeme kann dieses Verhalten aber nach den oben gegebenen Ausführungen nicht herangezogen werden.

Wenn wir vielmehr annehmen müssen, daß die im Körper retinierte Wassermenge sehr wohl ausreichte, um das Substrat für

1) Diese Annahme wurde übrigens auch noch durch die Obduktion bestätigt, bei welcher der Darm abnorm leer gefunden wurde.

ein sehr viel deutlicheres Ödem zu liefern, als bei unserer Patientin schließlich wahrnehmbar war, so ergibt sich von selbst die Frage, wo im Körper die retinierte Flüssigkeit geblieben ist.

Am ehesten wird eine Schätzung derjenigen Flüssigkeitsmenge möglich sein, welche in der Blutbahn verblieben ist. Man könnte verschiedene Wege einschlagen. Der relativ sicherste und einfachste Weg, in einem gleichliegenden Falle über die Entwicklung der Plethora ein Urteil zu erlangen, dürfte nach dem Vorschlag von Gottlieb und Magnus eine fortlaufende Zählung der roten Blutkörperchen und ev. die Bestimmung des Hämoglobingehalts sein, da uns keinerlei Tatsache bekannt ist, die auf einen Untergang von Erythrocyten unter dem Einflusse der Harnsperre schließen läßt, und da nach Ludwig bei künstlicher Plethora wohl jeder andere Blutbestandteil, Hämoglobin aber nur dann die Blutbahn verläßt, wenn das Blut lackfarben geworden ist. Da unsere Patientin erst am 5. Tage der Harnsperre ins Krankenhaus aufgenommen wurde, ist uns freilich der ursprüngliche Gehalt des Blutes an Erythrocyten unbekannt. In den beiden letzten Lebenstagen zählten wir erst 3,6, nachher 3 Millionen (gleichzeitiger Hgb-Gehalt = 50% Sahli). Sowohl die große Differenz der Zählungsergebnisse, wie auch die bei der Aufnahme der zunächst keineswegs kachektischen Kranken konstatierte gute Färbung der Schleimhäute machen es in hohem Maße wahrscheinlich, daß die gegen das Lebensende hin zunehmende Verminderung der roten Blutkörperchen eine scheinbare war, die, wenn nicht ausschließlich, so doch zum großen Teile auf einer wahren hydrämischen Plethora beruhte. Macht uns nun das Fehlen des Ausgangswertes der Erythrocytenzahl die genaue Schätzung der Plethora in unserem Falle unmöglich, so sind wir doch imstande, mit annähernder Sicherheit das Maximum von Flüssigkeit zu bestimmen, welches neben dem Blut innerhalb der Gefäßbahn Platz gefunden haben kann. Wir dürfen wohl unbedenklich annehmen, daß die zwar nicht kachektische, aber doch krebskranke Frau keine übernormale Zahl, also nicht mehr als 4,5 Millionen rote Blutkörperchen im cmm Blut gehabt hat. Dann würde die Verdünnung auf 3 Millionen einem Flüssigkeitszuwachs von 50% gleichkommen: das wäre bei einer auf etwa 4,2 kg zu schätzenden Gesamtblutmenge = 2,1 kg Verdünnungsflüssigkeit. Dabei bliebe höchstens noch die gewiß nicht hoch anzuschlagende Möglichkeit unberücksichtigt, daß mit der Zunahme der Blutmasse eine stärkere Aus-

schwemmung roter Blutkörperchen aus den blutbildenden Organen stattfinden könnte.

Jedenfalls lehrt die gegen das Lebensende hin immer noch relativ hohe Zahl der roten Blutkörperchen, daß ein wesentlicher Teil des im Organismus retinierten Wassers, der Schätzung nach wenigstens $5\frac{1}{2}$ kg, nicht im Gefäßsystem verblieben sein konnte. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß wir dieses Wasser außer in dem wenige hundert ccm betragenden Ascites nur in einer vermehrten Gewebsflüssigkeit zu suchen haben. Trotzdem bestanden nur Spuren von sichtbarem Ödem!

Andererseits drängt uns die Existenz der nach den Blutkörperchenzählungen jedenfalls nicht unbeträchtlichen Plethora namentlich im Hinblick auf die Versuche von Magnus die weitere Frage auf, ob und in welchem Maße gleichzeitig mit der Wasserretention eine Anhäufung von Stoffwechselschlacken im Organismus stattfand. Von vornherein ist eine solche ja ohne weiteres zu erwarten, denn die Vermutung von Kövesi und Roth-Schulz, daß der gesamte Stoffwechsel nach dem Eintritt des Ureterenschlusses infolge Shocks stark herabgedrückt werden könne, entbehrt jeder tatsächlichen Stütze. In der Tat zeigte eine fortlaufende Bestimmung des Gefrierpunktes, daß die molekulare Konzentration des Blutes — anfänglich in der Periode bedeutender Wasserretention langsam, später rascher — zu bedeutend übernormalen Werten angewachsen ist. Da die Kranke in ihren letzten Lebenstagen fast nur noch etwas dünnen Tee zu sich genommen hat, muß der Anteil der N-haltigen Stoffe unter den retinierten Stoffen ein sehr beträchtlicher gewesen sein. (Eine Bestimmung des Rest-N nach Strauß wurde leider nicht ausgeführt.)

Wenn trotzdem die Gefäßwände relativ undurchlässig geblieben sind, wie aus der Zunahme der Blutverdünnung noch am letzten Lebenstage geschlossen werden darf, so liegt darin, namentlich bei der langen Dauer des pathologischen Zustandes, ein Beweis dafür, daß auch Plethora plus Anhäufung von harnfähigen Stoffen im Organismus nicht allein maßgebend für die Entwicklung der Ödeme nach dem Typus der Scharlachnephritis sein können.

Immerhin war, wie oben ausgeführt wurde, eine sicher nicht unbeträchtliche Zunahme der Gewebsflüssigkeit, also ein Ödem, bei unserer Kranken vorhanden, und diese Tatsache führt noch zu einer weiteren Betrachtung.

Wir haben bei Nephritischen bisher drei Arten von Ödemen unterschieden, nämlich außer der in mehr oder weniger direkte Beziehung zur Nierenerkrankung gebrachten sog. eigentlichen Nierenwassersucht das kardial bedingte Stauungsödem, welches sich mit dem Eintritt der nephritischen Herzinsuffizienz entwickelt, und das gelegentlich beobachtete kachektische Ödem. Nun zeigt sich, daß bei Harnsperrung mit Wasserretention und Harnschlackenanhäufung im Organismus zwar ein Ödem entsteht, daß dieses Ödem aber so wesentliche klinische Unterschiede von dem bei akuten Nierenentzündungen, wie bei der Scharlachnephritis auftretenden Anasarka zeigt, daß wir eine einheitliche Entstehungsweise für diese beiden Formen der Wassersucht mit Sicherheit ausschließen können. Auf der einen Seite nach langdauernder völliger Harnretention kaum sichtbare Schwellung der Haut, auf der anderen Seite rapide Anschwellung, deren Substrat, wenn ihre Entstehung geradeso wie diejenige des Ödems bei Harnsperrung erfolgte, nach unseren Erfahrungen die Retention viel größerer Wassermengen erfordern müßte, als in der oft so kurzen Zeit seiner Entwicklung der einfachen Berechnung nach zurückbleiben können. Daraus geht hervor, daß auch die bei ausreichendem Blutkreislauf auftretende Wassersucht der Nierenkranke nicht einheitlich erklärt werden kann:

Während namentlich das bei manchen akuten Nierenentzündungen rapid auftretende Anasarka unmöglich allein aus der verminderten Eliminationsfähigkeit der Nieren hergeleitet werden kann, müssen wir doch die Existenz eines echten nephrogenen Retentionsödems anerkennen.

Wir müssen danach die Möglichkeit in Erwägung ziehen, daß die Bartels'sche Theorie wenigstens für die langsam zur Entwicklung kommenden Ödeme der chronischen Nephritiden doch noch Geltung hat. Man könnte sich ja denken, daß die anfangs zur hydrämischen Plethora führende Undurchlässigkeit der Gefäßwände bei genügend langer Dauer der Harnretention immer mehr abnehme.

Freilich bestehen auch gegen diese auf die chronische parenchymatöse Nephritis beschränkte Geltung der Bartels'schen Theorie noch gewichtige Bedenken. Zuerst bleibt auch für die chronisch-parenchymatösen Nephritisformen der schon von Cohnheim erhobene Einwand bestehen, daß entgegen der Annahme von Bartels Verminderung der Diurese und Ödembildung, reichliche Diurese und Schwinden der Ödeme durchaus nicht immer in

dem Maße parallel gehen, wie das bei Richtigkeit der Bartelschen Theorie jedenfalls zu erwarten wäre.

Ferner zeigt ein Vergleich der anatomischen Befunde und der klinischen Erscheinungen, daß bei den mit Wassersucht verlaufenden Gruppen von Nierenerkrankungen in anscheinend widersprechendster Weise die Läsion ganz verschiedenartiger histologischer Bestandteile des Nierengewebes überwiegt.

Wir denken bei der Abscheidung des Wassers in den Nieren in erster Linie an eine Funktion der Glomeruli. In der Tat sieht man bei der akuten „Glomerulonephritis“, so bei der Scharlachniere, eine Verminderung der Harnmenge bis zur Anurie, während die akute Schädigung des Harnkanälchenepithels, z. B. im Gefolge der Diphtherie, bei guter Herzkraft anscheinend gar nicht oder doch viel weniger die Diurese beeinträchtigt. Ganz anders verhalten sich die typischen Vertreter der chronischen Nierenaffektionen. Hier ist die Harnmenge gerade bei den parenchymatösen Formen in der Regel vermindert, obwohl da vorwiegend die Harnkanälchen erkrankt erscheinen. Dagegen ist die Harnmenge bei der gewöhnlichen Schrumpfniere mit ihrer oft weitgehenden Verödung der Malpighi'schen Knäuel normal oder sogar vermehrt. Der Versuch, diese Harnvermehrung durch eine Zunahme des Filtrationsdrucks in den noch funktionstüchtigen Glomerulis zu erklären, ist jedenfalls nicht genügend gestützt. Denn wir dürfen, wie ich an anderer Stelle¹⁾ ausgeführt habe, aus der Erhöhung des allgemeinen arteriellen Blutdrucks durchaus nicht ohne weiteres auf eine Drucksteigerung in den Nierenkapillaren schließen. Ferner findet sich aber die Blutdrucksteigerung in gleichem Maße wie bei der Schrumpfniere auch bei den mit Oligurie einhergehenden akuten Glomerulonephritiden. Und schließlich kann der Untergang der Glomeruli bei Schrumpfniere mit bis zum Tode guter Diurese ein so vollständiger sein, daß die Annahme kaum zulässig ist, es könnte die gesamte Menge des Harnwassers die wenigen noch vorhandenen Glomeruli passiert haben, selbst wenn der Filtrationsdruck in den Glomerulis eine enorme Steigerung erfahren hätte. So zeigte der Harn eines von mir beobachteten extremen Falles von Schrumpfniere, bei dem nach einer Zählung etwa 98 %²⁾

1) Volkm. Votr. N. F. 406.

2) Es sind nur Stichproben gezählt worden. Von der Zerlegung der Nieren in Serienschnitte konnte um so eher abgesehen werden, als die Nieren auch nach dem Urteile des Obduzenten, Herrn Prof. Dr. Schmorl, überall eine durchaus gleichartige Schrumpfung zeigten.

aller Glomeruli völlig verödet waren, während von den Kanälchen relativ viele gut erhalten schienen, bis zum Tode keine Verminderung des Volumens, sondern nur eine Herabsetzung des spezifischen Gewichts, also eine Verminderung der ausgeschiedenen festen Harnbestandteile. Daß die Annahme nicht notwendig ist, in einem solchen Falle müßte das gesamte Harnwasser dennoch aus den wenigen noch durchgängigen Glomeruluskapillaren stammen, scheint durch die ingeniosen Experimente Lindemann's¹⁾ mit Embolisierung der Glomeruli durch Ölinjektionen erwiesen zu sein.

Auch eine Verminderung des gesamten sezernierenden Nierenparenchyms führt in sehr weiten Grenzen jedenfalls nicht zur Verminderung der Wasserabscheidung, wie sich aus der Beobachtung mancher Schrumpfnieren, bei denen Rinde und Mark gleichmäßig befallen ist, und aus zahlreichen experimentellen Erfahrungen²⁾ ergibt.

Faßt man das Ergebnis der vorstehenden Betrachtung zusammen, so ergibt sich, daß bei gleichem anatomischen Sitz einer Nierenläsion die Diurese bald vermindert ist, bald nicht. Die einzige zwanglose Lösung dieser scheinbaren Widersprüche liefert, soweit ich sehe, die Annahme, daß auch bei den chronischen Nierenaffektionen die extrarenal bedingte Verminderung der Diurese — im Sinne der Cohnheim'schen Theorie von der Bildung der nephritischen Ödeme — zum mindesten eine wichtige Rolle spielt. Kommt in solchen Fällen eine Abnahme der wassereliminierenden Fähigkeit der Niere — sei sie funktionell oder mechanisch, etwa durch obturierende Zylinder in den Harnkanälchen bedingt — noch hinzu, so kann das für die Intensität der Wassersucht gewiß von großer Bedeutung sein, auch wenn für das Auftreten der Ödeme zunächst eine extrarenale Störung verantwortlich war.

Halten wir nach allem daran fest, daß die nephritischen Ödeme keine einheitliche, mindestens eine zweifache Genese haben — verminderte Eliminationsfähigkeit der Nieren einerseits, extrarenale³⁾

1) Zeitschr. f. Biol. N. F. 24 S. 163 1901.

2) Tussier, Études exp. sur la chir. du rein. Paris 1889. — Bradford, Journ. of physiol. 23 1899. — Päßler u. Heineke, Verh. der D. path. Ges. IX 1905.

3) Ich spreche absichtlich nur ganz unbestimmt von „extrarenalen Störungen“, da diese ja wiederum ganz verschieden gedacht werden, vielleicht sogar bei den einzelnen Nephritisformen untereinander verschieden sein könnten.

Störungen andererseits —, so eröffnen sich uns damit ganz neue Aussichten auf eine befriedigende Lösung der scheinbaren Widersprüche, welche die Untersuchungen über den Salzhaushalt, namentlich über die Rolle des Kochsalzes bei der Ödembildung¹⁾, in letzter Zeit ergeben haben.

Neben der Urämiefrage und der Pathologie des nephritischen Ödems ist es die Frage nach der Entstehung der arteriellen Blutdrucksteigerung, für deren Lösung sich aus den klinischen Beobachtungen bei Harnsperrmaterial gewinnen läßt.

Auf Grund von Experimenten mit Heineke²⁾ bin ich zu der Anschauung gelangt, daß die Blutdrucksteigerung eine Folge der Niereninsuffizienz ist. An anderer Stelle³⁾ versuchte ich die Bedenken zu widerlegen, welche gegen die Auffassung der arteriellen Drucksteigerung als ausschließliche Folge einer funktionellen Widerstandserhöhung in der Peripherie des großen Kreislaufs noch bestanden; ich glaubte ferner Anhaltspunkte gefunden zu haben, welche darauf hinweisen, daß eine wahrscheinlich durch Vergiftung mit Stoffwechselschlacken bedingte erhöhte Erregbarkeit der Vasomotoren die nächste Folge der Niereninsuffizienz und die unmittelbare Ursache der Widerstandserhöhung in den kleineren Körperarterien ist.

Gleichzeitig mit meinen Arbeiten kamen Krehl und M. B. Schmidt durch vergleichende Untersuchungen am Lebenden und an der Leiche zu der Ansicht, daß bei den Nephritiden mit Blutdrucksteigerung die Erkrankung der Glomeruli, bei den Formen ohne Drucksteigerung die Veränderung der Epithelien in den gewundenen Harnkanälchen im Vordergrund der pathologischen Erscheinungen stehe. Auf dieser Ansicht weiterbauend, stellen Krehl⁴⁾ und mit ihm sein Schüler A. Loeb⁵⁾ die Hypothese auf, daß die Steigerung des arteriellen Drucks bei Nierenkranken von den Glomerulis ausgeht. Darauf, wie sich Loeb den Zusammenhang zwischen Glomerulusaffektion und Drucksteigerung denkt, soll später eingegangen werden. Zunächst sei bemerkt,

1) Strauß, Therapie der Gegenw. 1903 H. 5, und Zeitschr. f. klin. Med. 47; Brandenstein und Chajes, Zeitschr. f. klin. Med. 57 1905 (hier auch ausführliche Literatur). Dennstedt und Rumpf, Zeitschr. für klin. Med. 58 1905.

2) Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft IX S. 99 1905.

3) Volkmann's Vortr. N. F. Nr. 408 1906.

4) D. med. Wochenschr. 1905 S. 1872.

5) D. Arch. f. klin. Med. 85 1905 p. 348.

daß der Angabe von Krehl und Schmidt über Häufigkeit und auffallende Intensität der Glomeruluserkrankung bei den Nephritiden mit arterieller Drucksteigerung kaum widersprochen werden dürfte. Ich selbst habe mich davon überzeugen können, und mein Kollege Prof. Schmorl machte mich schon früher darauf aufmerksam, daß wenigstens die besonders hochgradigen Herzhypertrophien gerade bei solchen Nephritisfällen gefunden wurden, bei denen die Nierenglomeruli eine sehr bedeutende Beteiligung an dem Krankheitsprozeß zeigen.

Die Art des Abhängigkeitsverhältnisses freilich zwischen Glomeruluserkrankung und Drucksteigerung ließe sich auf verschiedene Weise erklären; ebensogut wie mit dem Loeb'schen Erklärungsversuche ließe sich der Zusammenhang mit meinen oben erwähnten Vorstellungen in Einklang bringen, nach denen die Blutdrucksteigerung die Folge einer irgendwie bedingten Niereninsuffizienz ist.

Wir dürfen annehmen, daß die Sistierung der Funktion eines Malpighi'schen Körperchens auch für die Tätigkeit des zugehörigen Harnkanälchens von Bedeutung ist, sei es, daß das Kanälchen aus der Bowman'schen Kapsel keinen Zufluß von Glomerulussekret mehr erhält, sei es, daß kein Blut mehr durch die verschlossenen Glomerulusschlingen in das Vas efferens gelangt. Wir brauchen gar nicht so weit zu gehen, daß wir die Funktion eines solchen Harnkanälchens für vollständig vernichtet halten — in diesem Sinne sprechen wenigstens u. a. die Experimente Lindemann's¹⁾ mit Embolisierung der Glomeruli durch Ölinjektionen — und wir werden doch zu dem Schluß kommen, daß für die gesamte Nierenfunktion eine besonders schwere Störung entstehen muß, wenn zahlreiche Glomeruli schwer erkrankt sind. Dem entspricht die von Strauß²⁾ gefundene klinische Tatsache, daß eine Anhäufung von Stoffwechselschlacken im Blute am regelmäßigsten und stärksten bei der interstitiellen chronischen Nephritis vorkommt, also bei derjenigen chronischen Nierenaffektion, bei welcher die Erkrankung der Glomeruli am meisten im Vordergrunde steht.

Der Befund von Krehl und Schmidt, daß gesteigerter Blutdruck besonders bei Nierenkrankheiten mit Beteiligung der Glomeruli auftritt, scheint mir demnach zwanglos auch die allgemeinere Deutung zuzulassen, daß die Bedingungen für die Entstehung der arteriellen Blutdrucksteigerung um so mehr gegeben

1) Zeitschr. für Biol. N. F. 24 S. 163 1901.

2) Die chron. Nierenentzündung, Berlin 1902

sind, je schwerer die eliminatorische Funktion der Nieren geschädigt ist.

Wenn auch Loeb den Krehl-Schmidt'schen Befund mit der Retentionstheorie für vereinbar hält, so tut er das doch nur mit der Einschränkung, daß dann die blutdrucksteigernde Wirkung nur solchen Harnbestandteilen zugeschrieben werden dürfe, die normalerweise durch die Glomeruli ausgeschieden würden. Diese einschränkende Schlußfolgerung Loeb's scheint mir jedoch nicht stichhaltig zu sein, weil man bei der Erkrankung des Malpighischen Knäuels, wie ich oben darzulegen versuchte, ohne weiteres auch mit einer Funktionsschädigung der zugehörigen Harnkanälchen rechnen muß.

Loeb hat aber noch eine andere Möglichkeit des Zusammenhangs zwischen Glomeruluserkrankung und arterieller Drucksteigerung erörtert. Diese zweite Möglichkeit nimmt in seiner Darstellung den ersten Platz ein und wird bis in Details ausgeführt. Loeb scheint sie danach selbst für die zutreffendere zu halten. Er denkt sich dabei den Vorgang so, daß jede Blutstauung im Malpighi'schen Körperchen, sei sie durch eine direkte Erkrankung des Glomerulus oder durch eine vom Vas efferens ausgehende Rückstauung bedingt, zu einer abnormen Wandspannung im Vas afferens führe. Durch diese abnorme Wandspannung im Vas afferens würde auf reflektorischem Wege eine Regulation des bedrohten Blutdurchflusses durch die Glomerulusschlingen ausgelöst. Der Ausgleich der Störung erfolge zunächst, wie immer unter analogen Verhältnissen, vermittelt lokaler Steigerung des Blutzufusses durch Erweiterung des zuführenden Gefäßes. Wenn diese Gefäßerweiterung nicht mehr möglich sei oder für die zu erreichende Aufgabe nicht ausreiche, so erfolge reflektorisch eine allgemeine Steigerung des vasomotorischen Tonus und auf diesem Wege die allgemeine arterielle Druckerhöhung.

Das Bestehen einer ähnlichen — allerdings von der Nierenarterie und nicht von den Vasa afferentia aus wirkenden — Regulation würden, falls sie sich bestätigten, die jüngst von Katzenstein¹⁾ mitgeteilten Versuchsergebnisse wahrscheinlich machen. Katzenstein sah bei bloßer Verengerung beider Nierenarterien den allgemeinen Blutdruck sofort ansteigen, dagegen nach vollständiger Ligatur der Gefäße, d. h. sobald der zirkulatorische Zusammenhang zwischen Nierengefäßen und allgemeinem

1) Virch. Arch. 182. S. 327 1905.

Deutsches Archiv f. klin. Medizin. 87. Bd.

Kreislauf ganz unterbrochen wurde, sogleich zur Norm zurückkehren. Die Druckunterschiede, welche Katzenstein erhielt sind freilich relativ sehr gering, so daß sie nicht ohne weiteres mit den gewaltigen Drucksteigerungen bei Nephritis verglichen werden können. Die Wahrscheinlichkeit, daß die Katzenstein'sche Beobachtung den Schlüssel für die Erklärung der nephritischen Blutdrucksteigerung liefert, wird noch geringer, wenn man bedenkt, daß die Reflexwirkung jedes unveränderlichen Reizes zuerst am größten zu sein pflegt und dann allmählich abnimmt.

Übrigens liefert uns die Katzenstein'sche Arbeit eine treffliche Illustration für die nahen Beziehungen zwischen der Anschauung Loeb's und der alten Cohnheim'schen Hypothese; Katzenstein ist auch selbst der Meinung, mit seinen Experimenten die Richtigkeit der Cohnheim'schen Hypothese bewiesen zu haben, während Loeb diese Beziehungen nicht hervorhebt.

Betrachtete doch Cohnheim¹⁾ die Zunahme der arteriellen Spannung als „notwendige Folge der hinter den kleinen Arterien in die Nierenzirkulation eingeschalteten abnormen Widerstände“, weil „die Weite der kleinen Renalarterien und damit die Menge des in die Nieren einströmenden Blutes die gleiche bleiben wird, sofern der Gehalt des Blutes an harnfähigen Stoffen sich nicht ändert“. Diese Begründung scheint mir im Prinzip dasselbe zu sagen, was Loeb ausdrücken will, wenn er das Auftreten der arteriellen Drucksteigerung als „regulatorisch“ bezeichnet.

Der springende Punkt sowohl für die Loeb'sche wie für die Cohnheim'sche Theorie ist jedenfalls die Annahme, daß das Auftreten von Widerständen in einem kleinen arteriellen Stromgebiete, wenn auch nur unter den besonderen für die Niere gültigen Verhältnissen, zu allgemeiner Drucksteigerung führen könnte, eine Annahme, die seit ihrer Aufstellung durch Cohnheim immer wieder mit guten Gründen bestritten wurde.²⁾

Wenn Loeb seine Hypothese weiter dahin ausführt, daß er die als notwendig für eine ausreichende Durchblutung der Glome-

1) Allg. Path. 2. Aufl. 1882 II S. 358.

2) Krehl (Deutsche med. Wochenschr. 1905 Nr. 47 S. 1872) möchte als Analogon für eine solche Möglichkeit das Vorkommen allgemeiner arterieller Drucksteigerung bei Hirnarteriosklerose hinstellen. Dagegen wäre geltend zu machen, daß die Verhältnisse schwer vergleichbar sind, als man die Möglichkeit zugeben muß, daß bei Zirkulationsstörungen im Gehirn, im Gegensatz zu solchen in der Niere, die Gefäßzentren unmittelbar in Mitleidenschaft gezogen werden könnten.

rulusschlingen angenommene allgemeine arterielle Drucksteigerung durch eine reflektorisch von der gespannten Wand des Vas afferens ausgelöste Steigerung des Vasomotorentonus erklärt, während Cohnheim die Frage nach den Details des drucksteigernden Mechanismus unberührt läßt, so wird man darin einen wesentlichen Unterschied nicht erblicken können.

Nach diesen allgemeinen Erwägungen muß man vom physiologischen Standpunkt aus gegen die Loeb'sche Reflextheorie dieselben Bedenken erheben wie gegen die Cohnheim'sche Theorie.¹⁾

Einen weiteren klinischen Einwand liefert die Betrachtung der Blutdruckkurve bei unserem Falle von Harnsperre. Aus pathologisch-anatomischen und experimentellen Beobachtungen²⁾ wissen wir, daß nach dem Eintritt der Harnsperre sehr rasch der Druck im Nierenbecken steigt und die Nierenvenen komprimiert. Es entwickelt sich ein Ödem und eine hochgradige Stauungshyperämie der ganzen Niere — natürlich auch der Vasa afferentia. Aus den experimentellen Erfahrungen geht hervor, daß diese Hyperämie schon nach wenigen Tagen ihren Höhepunkt überschritten hat, sie macht nun einer immer stärker werdenden Anämie Platz. Zweifellos werden die Abflußverhältnisse aus den Nierenvenen durch Entwicklung von Kollateralbahnen wieder ausreichend, gleichzeitig scheint aber auch der Zufluß in die allmählich verödende Niere zu sinken.

In unserem Falle war beim Tode in der linken Niere das zweite anämische Stadium bereits voll entwickelt, auch das Ödem war bereits wieder geschwunden. In der offenbar später, mit dem Eintritt der totalen Anurie abgesperrten rechten Niere bestand zwar noch beträchtliche Hyperämie: sowohl die makroskopische wie die mikroskopische Betrachtung des Organs ließ jedoch auch hier bereits anämische Partien zwischen den hyperämischen deutlich erkennen. Der Höhepunkt der Stauung war also auch in der rechten Niere, nach den experimentellen Erfahrungen Cohnheim's wahrscheinlich schon längere Zeit, überschritten. Diese anatomische Betrachtung zeigt, daß zwar die Grundbedingung für die Anwendbarkeit der Loeb'schen Reflexhypothese in unserem Falle erfüllt waren: ein Strömungshindernis und damit vermehrte Wandspannung in den Vasa afferentia war nach Eintritt der Harnsperre zweifellos vorhanden. Dagegen ergibt sich aus einem Vergleich zwischen dem

1) Vgl. Krehl, Pathol. Physiol. 2. Aufl. S. 35.

2) Cohnheim, Allg. Pathol. 2. Aufl. II S. 398 ff.

wahrscheinlichen Ablauf der Zirkulationsstörung in den Nieren mit dem Verlauf der Druckkurve ein erheblicher Widerspruch.

Wäre der Loeb'sche Erklärungsversuch zutreffend, so müßte man alsbald nach dem Ureterenverschluß den höchsten Druckanstieg, in der Folge einen mehr oder minder starken Abfall der Druckkurve erwarten, und das um so mehr, als nach allgemeinen Erfahrungen die Reflexwirkung eines jeden Reizes mit seiner Dauer nicht zu-, sondern abnimmt. Tatsächlich war der Druckverlauf bei unserer Patientin ein ganz anderer: Die Druckkurve zeigte einen ganz allmählichen, über viele Tage sich erstreckenden immer höheren Anstieg, dann ein Verweilen auf dem spät erreichten Maximum bis zur Agone, in der anscheinend ein plötzlicher Absturz erfolgte.

Mit der Loeb'schen Reflexhypothese ist dieses Verhalten des Blutdrucks kaum vereinbar. Wir müssen vielmehr vermuten, daß die Entwicklung der direkten Ursachen für die arterielle Blutdrucksteigerung nach dem Eintritt der Harnsperre ziemlich langsam erfolgt ist. Daraus ergibt sich für die Retentionstheorie eine neue wesentliche Stütze. Es liegt auf der Hand, daß im Organismus eine Anhäufung der harnfähigen Stoffe, deren Ausscheidung durch die Harnsperre behindert war, allmählich erfolgte. Die Zunahme des urinösen Geruches der Expirationsluft und das Herabgehen des Blutgefrierpunktes lieferten dafür die Bestätigung. Weitere Blutdruckmessungen bei Anurien mit womöglich verschiedenartiger Genese sind zur völligen Klärung dieser Frage jedenfalls in hohem Maße erwünscht.

Welche Stoffe als Urheber der arteriellen Blutdrucksteigerung bei Niereninsuffizienz anzusehen sind, läßt sich bei den Fällen von totaler Harnsperre natürlich nicht ermitteln: Chloride wie Stoffwechselschlacken werden gleichzeitig zurückgehalten.

Auch für die Erklärung des Mechanismus der nephritischen Blutdrucksteigerung und damit für die Deutung der Hypertrophie der einzelnen Herzabschnitte liefert die klinische Beobachtung der Harnsperre keine neuen Tatsachen. Nur beiläufig sei daher zum Schluß auf einen Irrtum Loeb's hingewiesen, welcher auf die zuerst von Hasenfeld¹⁾ betonte Hypertrophie des ganzen Herzens bei Nephritis Bezug hat.

1) D. Arch. f. klin. Med. 59 S. 210.

In seiner mehrfach citierten Arbeit führt Loeb aus, daß die von den krampfhaft verengten Arterien ausgepreßte Blutmenge zu einer Vermehrung des Schlagvolumens, zu einer Plethora des Herzens und damit zu einer Hypertrophie auch des linken Vorhofs und des ganzen rechten Herzens führen müsse, wenn diese Blutmenge nicht ohne weiteres in erweiterten Venen Aufnahme finden könnte. Nun spreche aber manches dafür, daß sich bei Nephritis die Venen nicht nur nicht erweitern, sondern sich sogar in ähnlicher Weise wie die Arterien kontrahieren und so das Herz mehr füllen helfen.

Meines Erachtens läßt sich aber eine dauernde Zunahme des Schlagvolumens ohne Zunahme entweder der Gesamtblutmenge oder der Strömungsgeschwindigkeit nicht erklären. Der von Loeb angenommene Vorgang kann, wie sich leicht erkennen läßt, ausschließlich zu einer falschen Verteilung der Blutmasse im Zirkulationsapparat führen. Nehmen wir an, eine überschüssige Blutmenge a würde von den sich verengenden Arterien und Venen in das rechte Herz hineingetrieben, so kann zweierlei erfolgen: Die erste Möglichkeit ist die, daß das Herz den vermehrten Inhalt vollständig wieder austreibt, zunächst in den kleinen Kreislauf, und dann, bei völlig leistungsfähigem linken Herzen, in die Aorta. In dem Augenblicke, wo das geschieht, wäre theoretisch tatsächlich das Schlagvolumen vergrößert. Am Schluß dieser Periode fände sich in den Arterien des großen Kreislaufs die normale Blutmenge plus der Blutmenge a . Diese um a vermehrte Blutmenge würde nun entweder in einem erweiterten Aortensystem ohne weiteres Platz finden, oder in den großen Arterien den Blutdruck steigern. Der schließliche Effekt des ganzen Vorgangs wäre dann der, daß sich der Überschub a im arteriellen System fände. Denn die nach der Annahme kontrahierten kleinen Arterien würden ja die überschüssige Blutmasse nicht ohne weiteres wieder in das Kapillarsystem hinein befördern. Im Gegenteil, die verengten Arterien würden nur so viel Blut passieren lassen, als es ihr verringerter Querschnitt unter dem erhöhten Druck noch gestattete. So ließe sich mit der Loeb'schen Annahme wohl die Begünstigung der Drucksteigerung im Aortensystem und die Hypertrophie des linken Ventrikels, aber keine Hypertrophie des linken Vorhofs und des rechten Herzens erklären. Denn wollte man auch den ganzen Zustand als einen labilen annehmen, in der Weise, daß die Kontraktion der Arterien und Venen öfter schwände, um

sich dann von neuem zu entwickeln, so daß sich die Mehrfüllung des rechten Herzens öfter wiederholte, so würde doch daraus nur resultieren, daß der Füllungszustand des Herzens in größerer Breite als der normalen wechselte, während die Durchschnittsfüllung eine unveränderte bleiben müßte.

Die zweite Möglichkeit, welche bei der Loeb'schen Annahme der Venenkontraktion denkbar wäre, ist die, daß das rechte Herz aus den Körpervenien eine überschüssige Blutmenge zwar aufnimmt, aber nicht wieder austreibt. Die Folge wäre eine Dilatation des rechten Herzens aber wiederum keine Vermehrung des Schlagvolumens. Damit fällt die Erklärung Loeb's für das Zustandekommen der Hypertrophie des ganzen Herzens.

Ich fasse die Schlußfolgerungen aus meiner Beobachtung in folgenden Sätzen zusammen:

1. Wenn die Annahme zutreffend ist, daß die Erscheinungen der akuten eklamptischen Urämie Folgen einer Intoxikation sind, so kann das supponierte „Urämiegift“ keiner der im normalen Harn vorkommenden Körper sein.

2. Hydrämische Plethora kann zwar ein Ödem bedingen, dieses Ödem unterscheidet sich aber wesentlich von der sogenannten typischen Nierenwassersucht bei akuter Nephritis. Auch hydrämische Plethora plus Schlackenretention vermochte in unserem Falle nicht Ödeme vom Typus des Anasarka bei akuter Nephritis hervorzurufen.

3. Die Genese des Ödems bei Nierenkrankheiten kann keine einheitliche sein: Wir müssen bei Nephritis sowohl ein echtes nephrogenes Retentionsödem, wie ein extrarenal bedingtes Ödem anerkennen.

4. Unsere Beobachtung der Blutdruckkurve bei Harnsperrung spricht für die Richtigkeit derjenigen Theorien, welche die arterielle Blutdrucksteigerung bei Nephritis auf die Retention harnfähiger Stoffe zurückführen.

XXXV.

Aus der medicin. Klinik zu Leipzig.

Zur Kenntnis der durch das sogenannte *Bact. paratyphi* hervorgerufenen Erkrankungen.

Von

Privatdozent **Dr. Rolly.**

(Mit 4 Kurven.)

Gärtner (1) beschrieb zuerst im Jahre 1888 einen Bazillus, den er bei Gelegenheit einer Fleischvergiftung aus den Resten des von den betreffenden Patienten genossenen Fleisches und den Organen eines Verstorbenen züchtete. Dieser Bazillus war lebhaft beweglich, zeigte Geißelfäden, war nach Gram negativ färbbar, bildete auf Gelatineplatten graue, durchscheinende, grobkörnige Kolonien, die die Gelatine nicht verflüssigten, wuchs auf Kartoffeln als gelblichgrauer, feucht glänzender Belag. Er bildete weder Indol, noch vergäerte er Milch- und Rohrzucker — wie B. Fischer (2) (p. 455) später berichtete —, war dagegen imstande, den Traubenzucker unter lebhafter Gasbildung zu zersetzen.

In der Folgezeit wurden derartige, durch den soeben beschriebenen Erreger hervorgerufene Erkrankungen beschrieben von Karlinski (3), Gärtner und Johne (4), B. Fischer (5), van Ermengem (6) (ref. bei Levy (7)), Gaffky und Paak (8), Scheef (9), Durham (10), Barker (11), Günther (12), Holst (13), Poels und Nolen (14), Silberschmidt (15), Känsche (16) und anderen. Alle diese Erkrankungen waren durch bewegliche Stäbchen, die in die Gruppe der Typhus- und Colibakterien zu rechnen waren und die oben beschriebenen kulturellen Merkmale darboten, verursacht. Bei vereinzelt Autoren wichen zwar die Eigenschaften im Wachstum auf einzelnen Nährböden (z. B. Kartoffel oder Gelatine) in geringer Weise voneinander ab, so daß das eine Mal die Kultur mehr typhusähnlich, das andere Mal mehr coliähnlich aussah; im

allgemeinen jedoch hat man den Eindruck, als ob man es mit einer Klasse von Mikroorganismen zu tun habe.

Dazu kommt nun noch, daß die durch diese Bakterien hervorgerufenen Erkrankungsformen sehr viel Charakteristisches in ihrem Verlaufe darboten. Es handelte sich regelmäßig um Massenerkrankungen, die unter heftigem Erbrechen, Durchfall, also Magen- und Darmsymptomen, allgemeiner Abgeschlagenheit und Prostration der Körperkräfte verliefen, oder aber der wirkliche Ausbruch der Krankheit zog sich in die Länge, die Krankheit setzte nach einem längeren Inkubationsstadium mit Fieber, Delirien, Benommenheit etc. ein. Bei letzterer Form der Erkrankung waren es also weniger Erscheinungen von seiten des Darmkanals, die im Vordergrunde des klinischen Krankheitsbildes standen. Die Krankheit zog sich dabei in die Länge und ging alsdann meist langsam in Genesung über.

Wir können somit unschwer einen gastrischen und einen typhösen Charakter der Erkrankungen erkennen und sehen, daß bei den meisten fast stets epidemieartig auftretenden Massenerkrankungen nur die erste Form beobachtet, daß bei anderen die typhöse Form der Erkrankung beinahe ausschließlich beschrieben wird. Außer diesen beiden reinen Erkrankungsformen kommen nun naturgemäß solche vor, die manchmal mehr der gastro-enteritischen, manchmal mehr der typhösen Form ähneln, die also im klinischen Krankheitsbilde Mischformen darstellen würden.

Diese so verschiedenartigen Erkrankungsformen kommen auch gelegentlich bei einer Epidemie vor, so daß neben rein typhösen Erkrankungen auch akute Brechdurchfälle, letztere meist in der Mehrzahl, und außerdem alle möglichen Übergangsformen klinisch wahrgenommen werden. Die einzelnen Epidemien derartiger Erkrankungen werden in der Literatur, da sie gewöhnlich durch Genuß infektiösen Fleisches entstehen, als „Fleischvergiftungen“ bezeichnet.

Nun beschrieben im Jahre 1896 Achar d und Bensaude (17), Gwyn (18), Brill und Cushing (19) und andere eine Reihe von Fällen, die klinisch genau das Bild eines Unterleibstyphus darboten, welche aber nicht durch den gewöhnlichen *Bacillus typhi abdominalis* Eberth, sondern durch Mikroorganismen verursacht waren, welche sich vom typischen *Bac. typhi abdominalis* durch verschiedene besondere kulturelle Merkmale unterschieden. Da infolge dieser Abweichungen im Wachstum auf verschiedenen Nährböden die gefundenen Bazillen dem *Bact. coli* Escherich näher

standen, so wurden sie von den Autoren als „Paracolibazillen“ bezeichnet.

In Deutschland hat Schottmüller (20) alsdann die Frage der Infektion mit den Paracolibazillen oder Paratyphusbazillen, wie er sie nannte, dadurch in Fluß gebracht, daß er 7 Fälle dieser Art beschrieb. Bei 6 konnte er aus dem Blute Bazillen züchten, die sich in ihren kulturellen Eigenschaften wie die Paracolibazillen verhielten. Klinisch boten diese Fälle sämtlich das Bild des Unterleibstyphus dar.

Während einer Epidemie in Bremen hatte unabhängig von Schottmüller Kurth (21) ungefähr gleichzeitig ähnliche Beobachtungen gemacht. Er konnte konstatieren, daß neben dem *Bact. typhi* Eberth als Ursache der klinischen typhösen Erscheinungen es auch solche Fälle gibt, die sich in nichts von dem gewöhnlichen klinischen Bilde des Unterleibstyphus unterscheiden, deren Erreger sich aber kulturell anders als das *Bact. typhi* Eberth verhielt. Der betreffende Autor nannte diesen Mikroorganismus „*Bacillus bremensis febris gastricae*“.

In der Folgezeit wurden im Anschluß an diese Beobachtungen von vielen Autoren (Literatur bei Brion, Deutsche Klinik II p. 536, ferner Clemens: Über den Paratyphus, Deutsche med. Wochenschrift 1904 p. 280 und Trautmann, Ergebnisse von Lubarsch-Ostertag 1905 p. 128) derartige Erkrankungen beschrieben, die klinisch das Bild des klassischen Unterleibstyphus boten, als deren Erreger aber diese sog. Paratyphusbazillen gefunden wurden.

Die kulturellen und biologischen Eigenschaften wurden bereits von Schottmüller genau festgestellt, Kayser (22) unterschied sie später noch in Typus A und B. Zum Unterschiede von dem Typhusbazillus zersetzten beide Typen den Traubenzucker unter Gasbildung, bildeten in Gelatine runde, weißliche, speckige Kolonien. Von dem *Bacterium coli* waren beide Arten dadurch leicht abzutrennen, daß sie keine Gerinnung der Milch und gewöhnlich in Bouillon kein Indol hervorzurufen imstande waren. Der Typus A war hauptsächlich dadurch von dem Typus B unterschieden, daß er sich auf Kartoffeln, in Lackmusmolke und Milch genau wie der Typhusbazillus verhält, wogegen der Typus B eine viel größere Wachstumsintensität zeigte, auf Kartoffeln einen graubraunen Belag, ähnlich wie das *Bact. coli*, bildete, in der Lackmusmolke zuerst Säure und alsdann Alkali hervorrief, und die Milch allmählich unter Alkalibildung aufhellte.

Wollen wir nun diese Einteilung bei den in der Literatur

beschriebenen Fällen von Paratyphus festhalten, so wären z. B. unter den Schottmüller'schen Fällen 5 durch den Typus B, 2 durch den Typus A hervorgerufen und bei den anderen Autoren sehen wir in ungefähr ähnlicher Verhältniszahl den Typus B häufiger als den Typus A die Ursache der Erkrankungen abgeben.

Vergleichen wir die kulturellen Eigenschaften der bei den Fleischvergiftungen gefundenen Erreger mit den Bac. paratyphi vom Typus B, so läßt sich kein unterscheidendes Merkmal dieser beiden Gruppen angeben. Und so hat man sich denn auch die Frage vorgelegt (Trautmann (23)) ob beide Arten von Bakterien identisch oder trotz der Gleichheit des Wachstums auf den verschiedensten Nährböden infolge ihrer biologischen Eigenschaften dennoch zu trennen wären.

Bei dem großen Interesse, das heute dieser Frage entgegengebracht wird, glaube ich, daß es wohl von einigem Werte sein dürfte, wenn ich einige hierher gehörige Fälle, die in der hiesigen medizinischen Klinik zur Beobachtung gelangten, nebst experimentellen Untersuchungen über die Erreger dieser Erkrankungen, publiziere.

Ich teile die von mir beobachteten Fälle nach ihren klinischen Erscheinungen in zwei Gruppen ein. Das Krankheitsbild der ersten Gruppe unterscheidet sich in nichts von dem eines gewöhnlichen Unterleibstypus, dasjenige der zweiten Gruppe bietet klinisch schwere Magen- und Darmerscheinungen dar, weshalb ich letztere als die gastrische Erkrankungsform bezeichnen möchte. Einer von diesen Fällen verlief unter dem Bilde der Cholera nostras letal.

I. Typhöse Erkrankungsform.

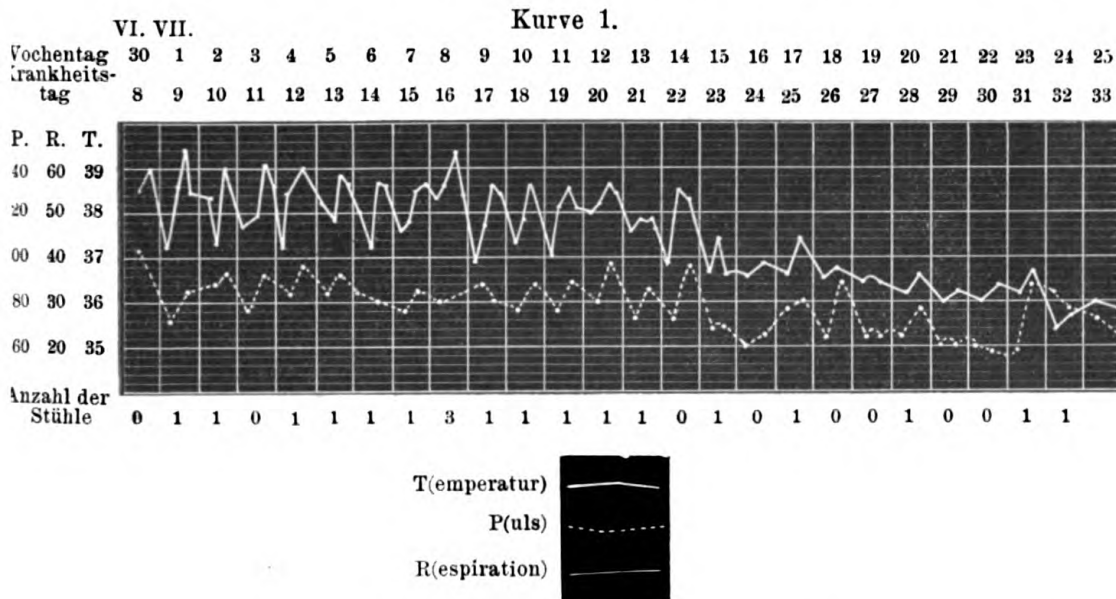
Fall 1. Erreger: Bact. paratyphi B. A. B., Lehrerin, 36 Jahre alt, aus Finnland.

Aus der Anamnese: War früher stets gesund. Vom 14. bis 24. Juni 1904 bewohnte Pat. in Dresden ein feuchtes kleines Zimmer, kam alsdann nach Leipzig. Seit 23. Juni fühlte sie sich unwohl, klagt über Kopfschmerzen, Mattigkeit und Appetitlosigkeit. Aufnahme in der med. Klinik am 30. Juni 1904, also am 8. Krankheitstage.

Aus dem Krankenstatus: Mittelgroße Patientin mit mittelgut entwickelter Muskulatur und Fettpolster. Innere Organe gesund. Das Abdomen zeigt Meteorismus mittleren Grades. Die Milz ist palpabel, die Umgebung derselben auf Druck schmerzhaft. Auf der Haut des Abdomens 3 rote Flecke, die viel Ähnlichkeit mit Roseolen haben. Pat. ist sehr matt und hinfällig, Sensorium aber frei. Im Urin kein Albumen, die Diazoreaktion negativ.

Aus der Krankengeschichte: Temperatur und Puls s. Kurve 1. Pat. bietet in den nächsten Tagen immer dasselbe Bild. Außer der

allgemeinen Apathie, der Appetitlosigkeit, den Kopfschmerzen, der Mattigkeit treten keine neuen Symptome mehr hinzu. Der Stuhl erfolgt täglich einmal, ist meist dünnbreiig, nur am 16. Krankheitstag bestehen 3 dünnbreiige Entleerungen. Die 3 als Roseolen gedeuteten Flecke am Abdomen blassen in den ersten Tagen der Beobachtung ab.



Vom 17. Krankheitstag ab sind die Entleerungen geformt, Fieber besteht noch bis zum 25. Krankheitstag. Bis zu letzterem Zeitpunkt ist die Milz fühlbar, es besteht stets mäßiger Meteorismus.

Vom 26. Krankheitstage ab ist Pat. fieberfrei, es erfolgt eine ungestörte Rekonvaleszenz.

Am 9. Krankheitstage werden aus der Armvene 20 ccm Blut entnommen und dieselben auf die gewöhnliche Art mit Agar vermischt und in Petri'sche Platten gefüllt. Auf diesen Blutagarplatten wachsen 15 Kolonien Paratyphusbazillen vom Typus B, d. h. sie bilden in Zuckeragar Gas, koagulieren nicht die Milch, hellen sie langsam unter Alkalibildung auf, bilden einen bräunlichen Rasen auf Kartoffeln, säuern zuerst die Lakmusmolke und alkalisieren sie alsdann später wieder.

Agglutination am 9. Krankheitstage: negativ bei Prüfung mit Bact. typhi, ebenso mit Bact. paratyphi A + B im Verhältnis 1 : 30.

Agglutination am 39. Krankheitstage: für Bact. typhi 1 : 20 negativ ebenso für Bact. coli; dagegen mit Bact. paratyphi A + B (Schottmüller und eigener Stamm) 1 : 100 sofort positiv.

Fall 2. Erreger Bact. paratyphi A. W. G., 18 Jahre alt, Elektrotechniker.

Aus der Anamnese: Außer Masern, Influenza, Mandelentzündung früher stets gesund. Während der letzten 10 Tage vor der Aufnahme in die medizinische Klinik Klagen über Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Frieren. Gestern einmal Durchfall, vorher normaler Stuhl.

Aus dem Krankenstatus bei der Aufnahme am 8. Oktober 1905: Kräftiger Patient mit kräftig entwickelter Muskulatur. Andeutung von Status typhosus. Alle inneren Organe normal. Milz vergrößert, unterer Rand 1 Querfinger breit unterhalb des Rippenbogens, Sensorium frei. Urin etc. kein pathologischer Befund.

Aus der Krankengeschichte: Temperatur und Puls s. Kurve 2. Hervorzuheben ist, daß die Milz an den folgenden Tagen noch größer wurde und bis zum 26. Krankheitstage stets gut unterhalb des Rippenbogens zu fühlen war. Am 15. Krankheitstage wurden drei deutliche Roseolen auf dem Abdomen wahrgenommen, die 4 Tage sichtbar waren. Der Stuhl war am 1. Tage des Krankenhausaufenthaltes diarrhoisch, im übrigen bestand Verstopfung, so daß jeden 2.—3. Tag mittels Einlaufs Stuhlgang herbeigeführt werden mußte. Die Diazoreaktion war stets negativ, Pat. machte während des Fiebers einen hinfalligen Eindruck, besondere Benommenheit bestand nicht. 23 Tage lang währte das Fieberstadium, der Puls, der im Anfang der Erkrankung regelmäßig ohne Besonderheiten war, wurde in der Rekonvaleszenz zeitweilig in geringem Maße irregulär, dabei sehr langsam (s. Kurve 2).

In am 11. Krankheitstage aus der Armvene entnommenen 20 ccm Blute, welche mit Agar auf die gewöhnliche Art gemischt wurden, entwickelten sich 8 Kolonien von Bakterien, die sich als identisch mit dem *Bac. paratyphi* Typus A erwiesen. (Wachstum auf Kartoffeln, Lakmusmolke, Milch etc.)

Die in der Rekonvaleszenz mit dem Blutserum des Patienten ausgeführte Agglutination ergab als obere Grenzwerte: mit Stamm G. (aus dem Blut dieses Pat. gezüchtet) einen positiven Befund in Verdünnung von 1:500, mit einem anderen *Bact. paratyph. A* ebenfalls 1:500, mit *Bact. paratyph. B* 1:250, mit *Bact. typh.* 1:50.

II. Gastrische Erkrankungsform.

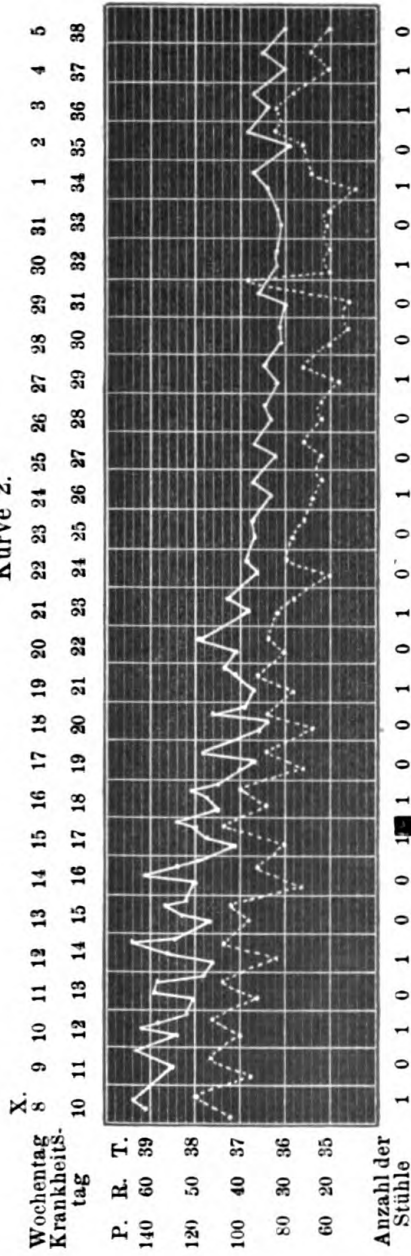
Fall 3. Erreger *Bact. paratyphi B*. F. H., 56 Jahre alt, Schleusenarbeiter.

Aus der Anamnese: Familienanamnese ohne Belang. Pat. hat früher viele Krankheiten und 2 Unfälle überstanden, die für die jetzige Erkrankung nicht weiter in Frage kommen. Seit 2—3 Monaten vor der Krankenhausaufnahme hat Pat. rheumatische Beschwerden, Reißen in Beinen und Schmerzen auf der Brust. Da er sich nicht mehr arbeitsfähig fühlt, sucht er das Krankenhaus auf.

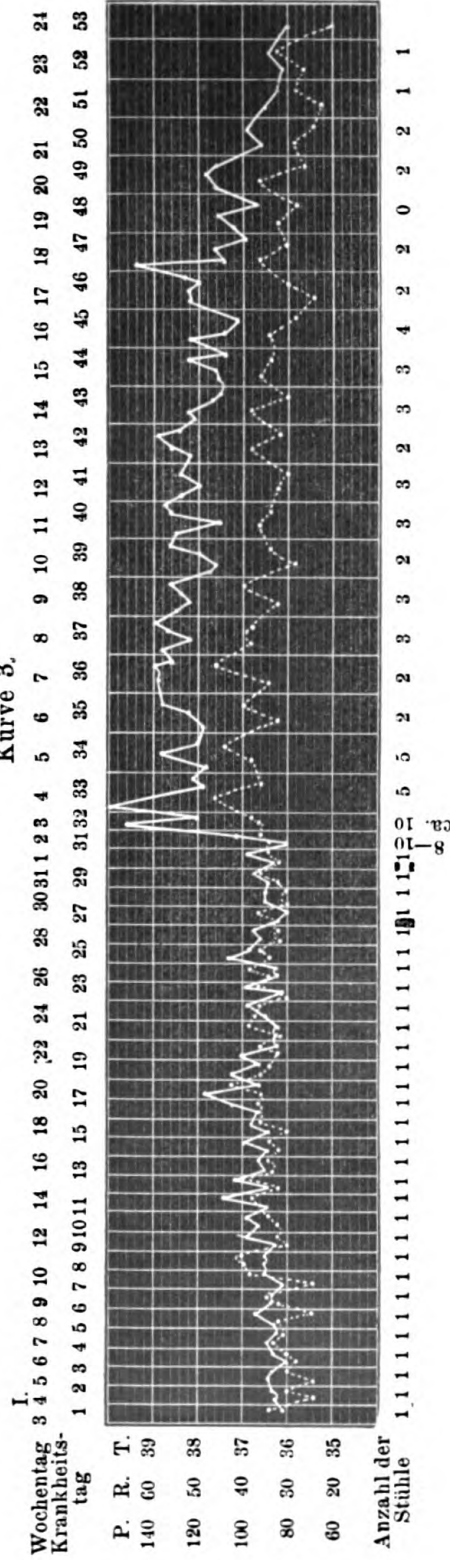
Aus dem Krankenstatus bei der Krankenhausaufnahme am 3. Januar 1905: Es handelt sich um einen mittelkräftigen Patienten, bei welchem eine belegte Zunge, eine geringe Rötung des Rachens, mäßiges Emphysem mit mäßig trockener Bronchitis, geringer Meteorismus des Abdomens, eine Arteriosklerose mittleren Grades, kein Fieber etc. festgestellt wird.

Aus der Krankengeschichte: In den ersten 30 Tagen des Aufenthaltes im Krankenhause hat Pat. täglich geformten Stuhl ohne Besonderheiten, die Halsbeschwerden (*Angina katarrhalis*), die Bronchitis verschwinden allmählich, Pat. ist seit dem 8. Tage nach seiner Aufnahme

Kurve 2.



Kurve 3.



stets außer Bett. Auffallend ist, daß die Temperatur des Pat (s. Kurve 3) an verschiedenen Tagen kleine Erhebungen zeigt, so z. B. am 18. Krankheitstag, auch der Puls ist an diesen Tagen etwas frequenter.

Am 31. Tage seines Aufenthalts im Krankenhause treten nun plötzlich unter Temperatursteigerung starke Leibschmerzen mit Durchfällen (am 1. Tage mehr als 8 mal) und Erbrechen ein. Trotz Diät, Tannalbin hielt das Erbrechen und die Durchfälle in den nächsten Tagen an, der Leib wurde stark meteoristisch aufgetrieben, derselbe war auf Druck sehr empfindlich, das Allgemeinbefinden wurde stark alteriert, so daß Pat. einen schwer kranken und sehr hinfalligen Eindruck machte. Die erbrochenen Massen hatten ein grünliches Aussehen; in denselben fanden sich außer anderem merkwürdig viele sehr stark bewegliche Stäbchen. Die Stühle waren ganz dünn, wässerig ohne Blutbeimischung und enthielten außer anderem ebenfalls die schon im Erbrochenen nachgewiesenen lebhaft beweglichen Stäbchen, welche später als *Bact. paratyphi B* identifiziert wurden.

Die Milz war schon sehr bald nach Beginn der Durchfälle vergrößert und fühlbar, die untere Grenze derselben stand 7 Tage nach dem Fieberbeginne gut 2 Querfinger breit unterhalb des Rippenbogens.

Das Erbrechen währte 7 Tage lang, der Durchfall noch länger; derselbe hielt die ganze fieberhafte Zeit hindurch (19 Tage lang) an.

Roseolen traten am 9. Fiebertage am Abdomen in mäßiger Anzahl auf und konnten drei Tage lang beobachtet werden.

Am 7. Fiebertage wurden 10 ccm Blut steril der Armvene entnommen, in denselben konnten nach Vermischung mit Agar auf den Platten 6 Kolonien von *Bact. paratyphi B* nachgewiesen werden. In 4 Tage später entnommenen 20 ccm Blut fanden sich 3 Paratyphusbazillen vom Typ. B.

Die Agglutination erhielt sich am 7. Fiebertage mit *Bact. typhi* in einer Verdünnung von 1 : 20 negativ, 4 Tage später war dieselbe mit *Bact. typhi* in derselben Verdünnung wieder negativ, während eine Agglutination mit den aus dem Blute und den Fäces des Pat. gerichteten Paratyphusbazillen in einer Verdünnung von 1 : 100 sofort positiv ausfiel.

In dem Stuhle des Pat. konnten während der ganzen Fieberperiode und auch noch 3 Tage nach der Entfieberung die Paratyphusbazillen vom Typ. B nachgewiesen werden und zwar befanden sich im Anfange derselben fast in Reinkultur auf den Agarplatten, allmählich traten andere Keime, vor allem das *Bact. coli* hinzu, bis dann vom 4. Tage nach der Entfieberung keine Paratyphusbazillen, sondern der Hauptsache nach nur noch *Bact. coli* nachgewiesen werden konnte.

Die Rekonvaleszenz verlief bei dem Pat. ohne Komplikationen.

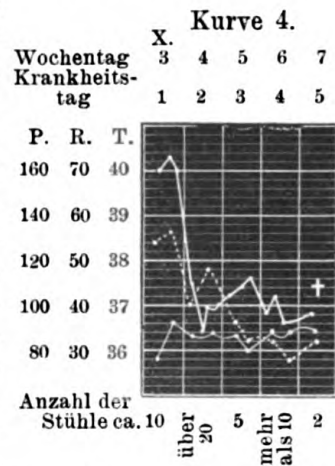
Fall 4. Erreger *Bact. paratyphi B*. — Klinisches Krankheitsbild wie Cholera nostras. R. Sch., 27 Jahre alt, Tischler.

Aus der Anamnese: Pat. ist verheiratet, hat zwei gesunde Kinder, will früher außer einer Verletzung der Hand vor 4 und einer akuten Gastro-enteritis vor 2 Jahren stets gesund gewesen sein. Pat. kam am Tage seiner Erkrankung auf der Wanderschaft scheinbar gesund, aber durch einen Regenguß durchnäßt, in Leipzig an, ab in einer Wirtschaft

Kartoffelsalat und trank ein Glas Bier dazu. Ungefähr 6 Stunden nach dieser Mahlzeit trat Erbrechen, Durchfall, starke Leibschmerzen ein, die die ganze Nacht ununterbrochen anhielten, so daß Pat. am folgenden Morgen in das Krankenhaus transportiert werden mußte.

Bei der Aufnahme im Krankenhaus handelte es sich um einen mäßig genährten Mann, welcher durch sein schlechtes, blasses Aussehen sofort den Eindruck eines schwer Kranken machte. Die inneren Organe wurden als normal befunden. Der Leib war eingezogen, auf Druck überall empfindlich. Die Milz nicht vergrößert. Es bestand Fieber (s. Kurve 4), der Puls frequent, aber regelmäßig. Pat. klagte über Schmerzen im Leib, große Schwäche, Ziehen in den Waden.

Aus der Krankengeschichte: Pat. hat vom 1. Tag seiner Erkrankung an täglich öfter über 20 Stühle. Dieselben gehen meist unbemerkt ins Bett, sind dünnflüssig, reiswasserähnlich, manchmal auch erbsenbrühartig, schleimig, riechen anfangs stark fäkulent, später weniger. Urin wird in den ersten 3 Tagen überhaupt keiner gelassen, erst am 4. Tage 400 ccm. In demselben Spur Eiweiß und Indican. Das Erbrechen setzt nur wenig aus, es besteht fortwährendes Würgen; das Erbrochene sieht grünlich aus und ist meist mit viel Schleim vermischt. Infolge des Erbrechens und des Durchfalls ganz verfallenes Aussehen, eingesunkene Augen, Stehenbleiben der Hautfalten. Das Sensorium des Pat. ist zeitweilig benommen, zu anderen Zeiten wieder ganz klar.



Durch reichliche Kochsalzinfusionen wird der Wasserarmut der Gewebe vorgebeugt, die Therapie besteht in Excitantien, innerlich nur Tee, Kaffee etc.

Die Temperatur (s. Kurve 4) war am 1. Tage hochfieberhaft, fiel am 2. Tage ab und stieg bis zum Tode nicht mehr besonders an. Dabei klagte Pat. über fortgesetztes intensives Frösteln, er mußte deswegen in ein sehr warmes Zimmer gebracht und heiß eingepackt werden.

In der Nacht vom 4. zum 5. Krankheitstag traten Erscheinungen von Lungenödem und starke Atemnot ein und am Morgen des 5. Tages erfolgte unter diesen Erscheinungen der Exitus letalis.

Das am 2. Krankheitstag steril entnommene Blut (20 ccm) wurde bei der gewöhnlichen bakteriologischen Verarbeitung als steril befunden. Eine an demselben Tage ausgeführte Untersuchung des Blutserums des Pat. auf seine Agglutinationsfähigkeit ergab mit Bact. typhi, Bact. paratyphi A und B ein negatives Resultat.

Im Erbrochenen und in den Stuhlgängen fanden sich nun während der ganzen Erkrankungszeit beinahe in Reinkultur äußerst lebhaft bewegliche Stäbchen, die sich bei näherer Untersuchung als Bact. paratyphi Typus B herausstellten. Außerdem konnten mikroskopisch in den Schleimpartikelchen der Stuhlgänge neben diesen Bakterien noch massenhaft Leukocyten, in geringerer Menge Darmepithelien, in dem Er-

brochenen ebenfalls viele Leukocyten neben einer geringen Anzahl von Magenepithelien und vereinzelte rote Blutkörperchen nachgewiesen werden.

Die Sektion wurde ca. 4 Stunden nach dem Tode ausgeführt, und ich entnehme mit gütiger Erlaubnis des Herrn Geheimrat Marchand aus dem Sektionsprotokoll folgendes: Mittelgroße Leiche, in beiden Pleurahöhlen geringe Menge klare gelbliche Flüssigkeit, Herz und Lungen ohne besonderen Befund, nur an den vorderen oberen Teilen beider Oberlappen befinden sich kleine Blutaustritte.

In der Bauchhöhle geringe Menge klarer Flüssigkeit. Dünndarmschlingen sind stark ausgedehnt, diejenigen des Ileum etwas weniger, Serosa ist glatt, nicht injiziert. Milz 13 cm lang, 8½ cm breit, die Farbe derselben grau-rötlich mit licht bläulichem Ton. Pankreas groß, derb.

Im Magen findet sich reichlicher, dünnflüssiger, galliger Inhalt. Die Schleimhaut ist sehr stark geschwollen, gefaltet und gerötet. Im Pylorusteil, etwa zwei Querfinger breit oberhalb desselben findet sich ein von der großen nach der kleinen Kurvatur hinüberziehender etwa fingerbreiter 4—5 cm langer Streifen, in dessen Bereich die Schleimhaut mit locker haftenden gelb und grünlich gefärbten Auflagerungen bedeckt ist. Mehr nach vorne zu ist die Magenschleimhaut etwas stärker gerötet und auch hier zeigen sich mehrfach zartere größere und kleinere, ähnlich locker haftende Auflagerungen.

Die mesenterialen Lymphdrüsen sind nicht geschwollen.

Im Duodenum ist die Schleimhaut gelbgrünlich imbibiert, im Jejunum befindet sich reichlich dunkelgrünlicher Inhalt. Die Schleimhaut ist hier ödematös geschwollen, aber blaß. Die ödematöse Durchtränkung nimmt nach dem Ileum zu allmählich ab. Im Ileum erscheint die Schleimhaut gerötet, samtartig und leicht geschwollen, die einzelnen Follikel sind ziemlich blaß und treten dadurch, daß die Schleimhaut in ihrer Umgebung gerötet ist, deutlich hervor. An einem Follikel im unteren Teil des Ileum etwas oberhalb der Klappe liegt auf der Schleimhaut eine erbsengroße Stelle, die mit fibrinösen Auflagerungen bedeckt ist. Auch die Schleimhaut des Cöcum und Colon ascendens ist im ganzen deutlich gerötet. Dicht unterhalb der Klappe findet sich ein 1 cm langes, ½ cm breites Geschwür, welches mit locker haftenden Auflagerungen bedeckt ist. Im übrigen sind weder die Peyer'schen Plaques noch die Solitärfollikel geschwollen und makroskopisch verändert. Das Colon descendens zeigt sich stark kontrahiert ohne besondere Veränderungen.

Die Leber erscheint dunkel rotbraun, die Läppchenzeichnung verwaschen.

Beide Nieren sind groß, Oberfläche glatt, gelblich-rötlich. Glomeruli sehr blaß, die Marksubstanz hebt sich durch ihre rote Farbe von der Rinde scharf ab. In der Rinde befinden sich eine ganze Anzahl von kleinen, etwas undeutlichen, blassen und gelblich gefärbten Knötchen.

Das Sektionsergebnis der übrigen Organe ergab normale Befunde.

Die bakteriologische Untersuchung des Darminhaltes und der Milz ergab: Reinkulturen von *Bact. paratyphi B* in der Milz, im

Darm ebenfalls Bact. paratyphi B neben Coli- und anderen nicht weiter festgestellten Bakterien.

Ätiologie.

Was zunächst die Ätiologie anlangt, so handelt es sich bei den soeben skizzierten Krankheitsfällen dreimal um das Bact. paratyphi vom Typus B, einmal um das Bact. paratyphi vom Typus A. Es konnten diese Bazillen dreimal aus dem Blute der betreffenden Patienten gezüchtet werden, nur einmal (Fall 4) ließen sich keine Bakterien im Blute bei einmaliger Untersuchung auffinden. Dagegen konnten in diesem Falle während der ganzen Krankheitsdauer sowohl in dem Erbrochenen als in den Stuhlentleerungen Bact. paratyphi B nachgewiesen werden und außerdem wurden bei einer 4 Stunden nach dem Tode ausgeführten bakteriologischen Untersuchung der Milz dieselben Bazillen gefunden. Es kann somit, was die Ätiologie anlangt, infolge dieser Befunde auch bei diesem Falle nicht der geringste Zweifel bestehen.

Als interessante Tatsache verdient ferner hervorgehoben zu werden, daß bei Fall Nr. 3 während der ganzen Fieberperiode Bact. paratyphi B in den Fäces gefunden wurde und zwar im Anfange fast in Reinkultur, gegen Ende wurde dasselbe hauptsächlich vom Bact. coli allmählich verdrängt, bis in der fieberfreien Periode kein Bact. paratyphi mehr aus dem Stuhle gezüchtet werden konnte.

Da nun nach diesen Beobachtungen das Bact. paratyphi so verschiedene Krankheitsbilder hervorzurufen imstande war, so legte ich mir die Frage vor, ob vielleicht auf experimentellem Wege durch die von den obigen Patienten gezüchteten Erreger ähnliche Erkrankungen bei Tieren ausgelöst werden könnten. Denn es war ja durch das kulturelle gleichartige Verhalten etc. noch keineswegs gesagt, daß die von unseren Patienten gezüchteten Paratyphusstämmen sich auch gleichartig bei einer Infektion Versuchstieren gegenüber zeigen würden.

Zur Prüfung dieser Frage injizierte ich in einer ersten größeren Versuchsreihe 24 stündige Bouillonkulturen der 4 Stämme von Bact. paratyphi, welche aus dem Blut resp. den Fäces der übrigen Patienten isoliert waren, Meerschweinchen, weißen Mäusen und weißen Ratten subkutan. Hervorzuheben ist dabei, daß am Beginn dieses Versuches das Bact. paratyphi des 1. Falles bereits 15 $\frac{1}{2}$ Monate, dasjenige des 2. Falles 5 Tage, vom 3. Falle 8 Monate und vom 4. Falle 7 Tage nach der Isolierung aus dem Körper auf künstlichen Nährböden weitergezüchtet worden war.

Die mit je 0,2 ccm der Bouillonkulturen dieser Paratyphusbakterienstämme subkutan geimpften weißen Mäuse starben nach 1—3 Tagen. Bei der Sektion fand sich namentlich bei derjenigen Maus, welche am längsten gelebt hatte und mit Stamm 1 (d. h. *Bact. paratyphi* von Fall 1) geimpft worden war, eine deutliche Injektion und ödematöse Schwellung der Dünndärme. Die Dünndärme waren bei allen prall angefüllt mit einer dünnen, sehr reichlichen Flüssigkeit, die bei mikroskopischer Untersuchung reichlich lebhaft sich bewegende Stäbchen enthielt. Dieselben erwiesen sich bei bakteriologischer Differenzierung als *Bact. paratyphi* und waren mit den injizierten Bakterien identisch. Nur bei Stamm 2 (*Bact. paratyphi* A) konnten die injizierten Bazillen nicht im Dünndarminhalt nachgewiesen werden. Auch waren bei dieser Maus die Dünndärme viel weniger gerötet und injiziert.

Ähnliche Beobachtungen nach subkutaner resp. intraperitonealer Injektion von in diese Gruppe gehörigen Bazillen und anscheinende Durchwanderung derselben in das Darmlumen haben Gaffky und Paak (8), v. Drigalski [(24) p. 427] und A. Böhme (25) bereits gemacht. Eine wie große Bedeutung solche Befunde haben, liegt auf der Hand, und es wäre dringend zu wünschen, daß bei ferneren derartigen Untersuchungen genau festgestellt würde, unter welchen Verhältnissen und in welcher Häufigkeit diese Bazillen bei subkutaner oder intraperitonealer Infektion in den Darm einwandern, daselbst sich vermehren und eine Entzündung desselben hervorrufen können.

Trotzdem der Dünndarminhalt der Mäuse bei der Sektion als sehr dünn und reichlich gefunden wurde, war während des Lebens kein dünner Stuhlgang beobachtet worden, nur die mit Stamm 1 geimpfte Maus, welche 3 Tage nach der Injektion lebte, wies direkt vor ihrem Tode einen mit flüssigem Kot beschmutzten Anus auf. Bei der Sektion fand sich der Dickdarminhalt dieser Maus in ganz dünnflüssigem Zustande vor, während der Dickdarminhalt der übrigen seziierten Mäuse konsistenter war.

Aus dem Sektionsbefunde der 4 Mäuse wäre ferner noch zu bemerken, daß in der Peritonealhöhle sich eine geringe Menge einer trübserösen Flüssigkeit vorfand, daß die Mukosa der Maus 1 deutlich vergrößert und außerdem kleine Hämorrhagien auf der Darmserosa und in den Lungen vorhanden waren.

Die mit denselben (4) verschiedenen Paratyphusstämmen subkutan geimpften Meerschweinchen starben ebenfalls sämtlich nach 1—2 Tagen. Im Blut und Organen konnten die verschiedenen injizierten Bazillen wieder nachgewiesen und identifiziert werden. Das peritoneale Exsudat, welches in geringem Maße auch bei den Mäusen vorhanden war, fand sich hier in größerer Menge vor, außerdem konnten namentlich in der Umgebung der Leber zarte fibrinös eiterige Auflagerungen auf dem Peri-

toneum konstatiert werden. Die Milz erschien mäßig geschwollen, die Nieren gering getrübt. Bei Meerschweinchen 4 (mit Bact. von Fall 4 geimpft) fielen im unteren Dünndarm verschiedene rundliche Blutungen von eben gerade sichtbarer Größe bis zu 3 mm im Durchmesser betragender Ausdehnung auf. Diese Blutungen lagen meist unter der Serosa, manchmal wieder mehr nach der Mukosa hin, an anderen Stellen durchsetzten sie anscheinend die ganze Dicke der Darmwand. Sie glichen in ihrer Gestalt etc. ziemlich den bei Maus 1 im Darm beschriebenen Hämorrhagien.

Durchfall hatte während des Lebens bei keinem Meerschweinchen bestanden, die Dünndärme waren infolge reichlich wässrigem Inhalt gebläht, der Dickdarminhalt konsistent.

Bei den mit 0,5 ccm Bouillonkultur der 4 verschiedenen Paratyphusbakterienstämme subkutan geimpften Ratten konnten bei der Autopsie ähnliche Befunde erhoben werden. Der Exitus erfolgte in 1—6 Tagen nach der Injektion. Die mit Bact. paratyphi B Stamm 4 geimpfte Ratte lebte am längsten, zeigte an der Injektionsstelle einen Absceß, in welchem Reinkulturen der injizierten Bazillen nachgewiesen werden konnten. Außerdem fanden sich bei dieser Ratte kleine Abscesse in der Leber, reichlich Hämorrhagien, Injektion und Ödem im Dünndarm, große Milzschwellung, große Nieren mit Trübung des Protoplasma, Blutungen in den Lungen. Überall in den verschiedensten Organen wurden nur die injizierten Bazillen gefunden. Interessant war auch noch der Umstand, daß diese Ratte in den 2 Tagen vor ihrem Tode an starken profusen Durchfällen litt, so daß ihr hinterer Körperteil infolge des vielen flüssigen Kotes stets naß und schmutzig war.

Die Sektion der übrigen weißen Ratten bot das gewöhnliche Bild: Injektion und ödematöse Schwellung des Dünndarms, viel flüssiger Inhalt in demselben, während der Dickdarminhalt meist konsistent war, trüb seröser Inhalt im Peritoneum, manchmal auch im Pleuraraum, mäßige Milzschwellung, in Blut und Organen die injizierten Bakterien auffindbar. Hämorrhagien, wenn auch in viel geringerer Anzahl als bei der Ratte 4 konnten bei den anderen ebenfalls nachgewiesen werden.

Die Sektionsbefunde dieser mit den 4 Bakterienstämmen subkutan geimpften Tiere sind mithin einander sehr ähnlich und ich wüßte keine Beobachtung hier anzuführen, durch welche sich die Wirkungsweise dieser verschiedenen Bakterien unterscheiden würde. Auch während des Lebens verhielten sich die verschiedenen Tiere nach der Injektion nicht wesentlich different; sie verweigerten das Futter, wurden matt etc., bekamen verklebte Augen. Hervorzuheben wäre vielleicht noch, daß 2 Tiere (Maus 1 und Ratte 4) während des Lebens nach der Injektion an profusen Durchfällen litten, während bei den übrigen dünne Entleerungen nicht zur Beobachtung kamen.

Sehr viel schwieriger war nun, durch intrastomachale

Einverleibung dieser 4 Paratyphusstämmen eine tödliche Infektion bei den Tieren hervorzurufen.

In einer ersten Versuchserie bekamen Mäuse, Ratten und Meerschweinchen mit den 4 Paratyphusbakterienstämmen getränktes Brot täglich frisch zweimal zu fressen. Von diesen Tieren starb zuerst am 13. Versuchstage die Maus 4 (*Bact. paratyphi* von Fall 4). Die Sektion ergab Injektion und ödematöse Schwellung der Dünndärme, kleine Hämorrhagien daselbst, keine Veränderung des Dickdarms noch seines Inhaltes, trüb seröse Flüssigkeit in der Peritonealhöhle, Schwellung und Trübung der Niere, sehr stark vergrößerte Milz usw. Im Blute und Leber waren die mit der Nahrung eingegebenen Bazillen nachweisbar.

Am 16. Versuchstag starb das Meerschweinchen 2 (*Bact. paratyphi* A); dasselbe bot einen ähnlichen Sektionsbefund wie derjenige der soeben erwähnten Maus. Während des Lebens bestand bei diesem Meerschweinchen in den letzten Tagen vor dem Tode starker Durchfall, auch die Sektion ergab stark wässrigen Inhalt in dem Dickdarm neben geringer Schwellung der Mesenterialdrüsen.

Es verdient dieser Befund um so mehr Beachtung, als wir z. B. bei der mit diesem *Bact. paratyphi* A subkutan geimpften Maus nur eine sehr geringe Affizierung des Darms und anscheinend keine Paratyphusbakterien im Inhalt derselben finden konnten.

Aus einer anderen Versuchsreihe, in welcher ich Mäusen und Ratten subkutan den betreffenden Stamm des *Bact. paratyphi* Typus A injizierte, ergab sich, daß dieses *Bact. paratyphi* A das eine Mal eine Allgemeininfektion ohne wesentliche Enteritis, das andere Mal mit starker Enteritis, Hämorrhagien etc. hervorzurufen imstande war. Ganz ähnliche Versuchsergebnisse haben wir nun auch bei den verschiedensten Infektionen mit dem *Bact. paratyphi* B zu verzeichnen, insofern die mit dem gleichen Stamme infizierten Tiere dieser Infektion entweder mit oder ohne starke Durchfälle und Enteritis erliegen können.

Die anderen Versuchstiere, welche mit der Nahrung die verschiedenen Stämme des *Bact. paratyphi* bekamen, gingen nicht zugrunde. Manche waren vielleicht vorübergehend krank und nahmen nicht genügend Nahrung eine Zeitlang zu sich, jedoch am Ende des Versuches, nachdem sie 7 Wochen lang täglich die Bazillen gefressen hatten, schienen sämtliche Tiere gesund zu sein. Die Ratte 3 warf in der Versuchszeit 6 Junge, von welchen sie 4 auffraß, die übrigen 2 blieben am Leben und gediehen gut.

Agglutination.

Zur ätiologischen Sicherstellung der Diagnose „Paratyphus“ wurde das Blutserum der obigen Patienten auch auf seine Agglutinationsfähigkeit geprüft.

Im Fall 1 fiel die Prüfung mit Bact. typhi Eberth im Verhältnis 1 : 30 negativ, mit Bact. paratyphi A und B im Verhältnis 1 : 30 positiv aus. Eine Bestimmung des höchsten Titors wurde unterlassen.

Im Falle 2 ergaben die Grenzwerte der Agglutination bei Untersuchung mit Bact. paratyphi A 1 : 500, B 1 : 250, Bact. typhi 1 : 50. Im Blute wurde Bact. paratyphi A gefunden.

Im Falle 3 wurde mit Bact. typhi in Verdünnung von 1 : 20 keine, mit Bact. paratyphi B sofortige positive Agglutination konstatiert. Eine Grenzbestimmung wurde nicht gemacht.

Im Falle 4 agglutinierte das am 2. Krankheitstag entnommene Blutserum weder das Bact. typhi noch paratyphi A und B. Ein derartiges negatives Resultat darf uns nicht befremdlich erscheinen, da wir ja wissen, daß die Agglutinine von einem infizierten Organismus gewöhnlich erst in der 2. Woche der Erkrankung, ja manchmal noch später gebildet werden.

Bei den zwei Paratyphuserkrankungen vom Typ. B ergab sich keine Beeinflussung der betr. Sera auf Bact. typhi, insofern in beiden Fällen die Agglutination bei einer Verdünnung im Verhältnis 1 : 20 resp. 1 : 30 negativ ausfiel. Bei Fall 2, woselbst es sich um eine Infektion mit Bact. paratyphi Typ. A handelt, wurde Bact. typhi noch in einer Verdünnung von 1 : 40 agglutiniert, während der Grenzwert für Bact. paratyphi A 500 betrug.

Wenn es erlaubt ist, aus den Versuchsergebnissen dieser wenigen Fälle irgendwie allgemeine Schlüsse zu ziehen, so könnte man sagen, daß das Serum eines mit Bact. paratyphi A Infizierten leichter eine Mitagglutination des Bact. typhi hervorruft, als dasjenige eines mit Bact. paratyphi B infizierten Menschen.

Aus den Daten der Agglutinationswerte von Fall 1 und 2 ergibt sich, daß die Bact. paratyphi A und B sich gegenseitig stärker beeinflussen als das Bact. typhi, aber trotzdem ist der Agglutinationstiter des krankheitsursächlichen Bakteriums bei diesen Fällen am höchsten.

Wie wir nun aus der Literatur ersehen, ist es nicht ohne weiteres erlaubt, derartige Befunde zu verallgemeinern. Es haben z. B. Conradi, v. Drigalski und Jürgens (26) nachgewiesen, daß die Blutsera, die durch Infektionen mit Bact. paratyphi B hervorgerufen waren, das Bact. typhi sehr stark, ja manchmal in noch stärkerem Maße beeinflussen können als den eigentlichen Infektionserreger selbst.

Ähnliche Befunde sind auch bei den Agglutinationsprüfungen mit dem Blutserum des gewöhnlichen Typhus abdominalis gemacht worden. So haben Brion, Conradi, Jürgens, v. Drigalski, Kaiser, Grünberg u. Rolly und Zupnik (Literatur bei Zupnik (27)) feststellen können, daß viele derartige Sera die

Paratyphusbazillen mitagglutinieren, manche sogar in höherem Grade als das *Bact. typhi* selbst.

Ich selbst (28) habe damals auf Grund meiner Untersuchungen der Meinung Ausdruck gegeben, daß eine streng spezifische Wirkung der Gruber-Widal'schen Reaktion nicht allen Fällen zukommt, daß das Blutserum Typhöser unter Umständen dem *Bac. typhosus* Eberth verwandte Bazillen selbst in stärkerer Verdünnung noch zu agglutinieren vermag. Zu meinen vergleichenden Agglutinationsversuchen diente mir ein Stamm von *Bact. typhi*, den ich ganz frisch aus dem Blute eines Patienten gezüchtet hatte.

Es ist nun schon von verschiedenen Autoren darauf hingewiesen worden, daß solche frisch aus dem Blute von Kranken gezüchteten Typhusstämme ganz besonders schwer agglutinabel seien. Wie ich mich nun bei zwei derartig schwer agglutinablen Stämmen überzeugen konnte, erhalten dieselben nach verschieden langem und öfterem Umzüchten eine Agglutinabilität wie ältere, in normaler Weise agglutinable Typhusstämme. Solche Befunde sind selten, aber sie kommen sicherlich vor, besonders da verschiedene Beobachter ähnliche Erfahrungen machen konnten.

Da ich (Grünberg und Rolly, l. c.) nun bei meinen damaligen Untersuchungen einen schwer agglutinablen Typhusstamm vor mir hatte, welche Tatsache ich nachträglich selbst feststellen und dabei konstatieren konnte, daß die Agglutinabilität dieses Typhusstammes fernerhin noch weiter zunahm, so dürften die in dieser Arbeit angegebenen Prozentzahlen der Mitagglutination von Paratyphusbazillen etc. zu hoch gegriffen sein. Bemerken möchte ich aber hier noch, daß die Beobachtungszeit bei den damaligen Versuchen stets die gleiche, die Feststellung der Titerwerte zu denselben Beobachtungszeiten erfolgte, so daß Fehler der Technik ausgeschlossen sind.

Allein schon die Tatsache, daß es in der Tat Typhusbazillensämme gibt, die je nach dem Alter ihrer Kulturen oder aus sonstigen Gründen in bezug auf ihre Agglutinabilität differieren können, muß uns bei der Diagnosenstellung nur auf Grund der Agglutination etwas zur Vorsicht mahnen. Bedenken wir ferner noch, wie verwickelt die Agglutinationsverhältnisse bei den einzelnen Paratyphuserkrankungen liegen (s. bes. Böhme (l. c.), Bonhoff (29) u. a.), wie z. B. die Bakterien, die kulturell und in ihrem ganzen sonstigen Verhalten zu der Paratyphusgruppe B gezählt werden müssen, verschiedene Agglutinationsfähigkeit zeigen, wie die Angaben der einzelnen Autoren dabei widersprechend sind, so ist der

Vorschlag z. B. von Zupnik (l. c.) sehr zu beherzigen, der auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Resultat kommt, „daß eine definitive Einigung über den diagnostischen Wert der obersten Titer und auch die Anerkennung seiner unbedingten Zuverlässigkeit erst dann erwartet werden können, wenn allerorts mit demselben Prüfungsmaterial und in derselben Arbeitsweise untersucht werden wird“.

Solange aber diese Voraussetzungen nicht erfüllt sind, dürfen die Angaben der verschiedenen Autoren in dieser Beziehung nur bis zu einem gewissen Grade miteinander verglichen werden und nicht als absolut feststehende und sichere Werte betrachtet werden.

Und auch auf die paratyphösen Erkrankungen dürfte nach alledem der auf der hiesigen Klinik geltende Satz (Curschmann (30)) anzuwenden sein, „daß die bakteriologische Blutuntersuchung bei typhusverdächtigen Fällen ein unschätzbares diagnostisches Hilfsmittel ist, welches unter Umständen allein uns instand setzt, über die richtige Ätiologie eines Falles Aufklärung zu erhalten“.

Es genügt dabei ebenfalls nicht, daß wir die Bazillen allein im Stuhle nachweisen, da auch bei vollständig Gesunden daselbst Paratyphusbazillen und Typhusbazillen gefunden werden können.

Die Gruber-Widal'sche Agglutination wird natürlich stets bei Stellung der Diagnose auszuführen sein und ihr großer diagnostischer Wert wird durch derartige Versuchsergebnisse nur wenig geschmälert werden, da doch im allgemeinen höhere Agglutinationen von anderen Bakterien aus den oben angeführten Gründen seltener sein dürften, als ich früher auf Grund meiner Untersuchungen angenommen hatte; aber eine kleine Einschränkung ihres diagnostischen Wertes muß nach diesen Ausführungen und Beobachtungen sie sich gefallen lassen.

Da nun die Paratyphusbazillen B so verschiedene Krankheitsbilder in unseren Fällen 1, 3 und 4 hervorgerufen hatten, so legte ich mir natürlich die Frage vor, ob dieselben in der Höhe des Agglutinationstiters sich vielleicht wesentlich voneinander unterscheiden würden. Eine derartige Untersuchung war hier um so mehr am Platze, als manche Autoren die *Bact. paratyphi* vom Typus B auf Grund ihres verschiedenen Verhaltens bei der Agglutination in verschiedene Gruppen einteilen wollen.

Zur Prüfung dieser Frage injizierte ich am 13. Oktober 1905 einem Kaninchen subkutan 0,2 ccm einer 24 stündigen Bouillonkultur von Fall 1, die ich vorher mittels Chloroform abgetötet hatte. Nach 7 Tagen wieder-

holte ich die Injektion und nach weiteren 7 Tagen lieferte mir das Kaninchen ein Serum, dessen Agglutinationstiter gegenüber dem Stamm 1 = 200 betrug. Als Agglutinationstiter bei Prüfung mit dem Stamm 3 fand ich 220, mit Stamm 4: 160.

Es folgt also hieraus, daß sämtliche 3 Stämme durch das eine Serum fast in denselben Verdünnungen agglutiniert wurden. Daß Stamm 3 in etwas geringerer Weise beeinflußt wurde, könnte vielleicht darin seinen Grund haben, daß dieser Stamm zur Zeit des Versuches noch ganz frisch aus dem Körper isoliert und nur zweimal übergeimpft war.

Interessant und erwähnenswert ist eine weitere Tatsache, welche zeigt, daß die 3 *Bact. paratyphi* B der Fälle 1, 3 und 4 auch in einer anderen Beziehung ein gleiches Verhalten zeigen.

Schon von Gärtner (1) konnte festgestellt werden, daß das von ihm gefundene Bacterium enteritidis hitzebeständige Gifte bildet, welches innerhalb kurzer Zeit die Tiere bei subkutaner Infektion tötete. Von späteren Forschern konnte das gleiche beobachtet werden, nur wenige (z. B. Kurth (21)) vermischen eine derartige Giftbildung bei ihren Bakterien.

Ich nahm 6 Tage alte Bouillonkulturen, der drei *Paratyphus*stämme B, kochte dieselben 10 Minuten lang und injizierte Mäusen von denselben subkutan je 2 ccm, Meerschweinchen je 3 ccm. Vorher hatte ich mich natürlich durch den Kulturversuch überzeugt, daß die Bakterien in der infizierten Bouillon völlig abgetötet waren.

Sämtliche Tiere starben nach 2—6 Tagen: zuerst nach 2 Tagen die beiden Mäuse, die mit Stamm 3 und 4 geimpft waren, während die mit Stamm 1 geimpfte 3 Tage lebte. Die mit Stamm 3 und 4 geimpften Meerschweinchen lebten 4 resp. 5, während das mit Stamm 1 injizierte nach 6 Tagen tot aufgefunden wurde.

Die Sektion dieser Tiere zeigte trübes seröses Exsudat in der Peritoneal- und teilweise in der Pleurahöhle, parenchymatöse Trübung verschiedener Organe (namentlich der Nieren). Auffallend war, daß bei sämtlichen Tieren der Dünndarm mit reichlich wässrigem Inhalte angefüllt war, eine besondere Entzündung an demselben konnte makroskopisch nicht wahrgenommen werden. Im Blute und Organen wurden keine Bakterien gefunden (Kulturversuch).

Aus diesem Versuche ergibt sich mithin, daß sämtliche von den Patienten gezüchteten *Bact. paratyphi* B hitzebeständige Gifte bildeten, welche die Versuchstiere nach subkutaner Injektion töteten. Eine verhältnismäßig geringere Giftwirkung entfaltete das *Bact. paratyphi* vom Stamm 1, welches Ergebnis vielleicht mit dem Alter des betreffenden Bazillus (14 Monate) zusammenhängt. Eine solche Erklärung dürfte um so eher das Richtige treffen, da auch von anderen Autoren eine derartige Abnahme der Produktion von

hitzebeständigen Giften bei diesen Bakterien mit der Zeit wahrgenommen werden konnte.

Über die Art der Infektion unserer 4 Fälle läßt sich so gut wie nichts aussagen. Die betreffenden Patienten erkrankten zu verschiedenen Zeiten in ganz verschiedenen Stadtvierteln und waren nicht miteinander in Berührung gekommen. Bei Patient 4 ist mit Wahrscheinlichkeit die Erkrankung auf Genuß von Kartoffelsalat zurückzuführen, es ist aber nicht bekannt geworden, ob auch noch andere Personen, die von demselben gegessen hatten, erkrankt sind.

Mithin wären also diese Erkrankungen als sporadische aufzufassen, wobei aber bemerkt sein mag, daß in der Literatur neben solchen sporadischen Fällen auch Endemien und Epidemien beschrieben worden sind.

Klinisches Krankheitsbild.

Bei Besprechung der klinischen Erscheinungen wird es das zweckmäßigste sein, die oben angegebene Einteilung beizubehalten und je nach ihren Symptomen eine typhöse und eine gastrische Erkrankungsform zu unterscheiden.

Die beiden ersten Patienten bieten im allgemeinen das Bild eines mittelschweren Unterleibstypus dar, welcher ohne jegliche weitere Komplikationen verlief. Wir sehen da allgemeine Apathie, Appetitlosigkeit, Andeutung von Status typhosus, Milzschwellung, mäßige Anzahl von Roseolen, re- resp. intermittierendes Fieber usw. verzeichnet. Bei der ersten Patientin bestand außerdem geringer Meteorismus, an einem Tage geringe Durchfälle, bei dem zweiten Patienten Verstopfung ohne Meteorismus. Das Fieber fiel bei beiden lytisch ab, bei der ersten Patientin war es längere Zeit intermittierend. Im 1. Falle dauerte die ganze Erkrankung 25, im 2. Falle 23 Tage, die Rekonvaleszenz verlief ungestört, die bei Fall 2 während derselben aufgetretene Irregularität des Pulses verlief ohne Beschwerden von seiten des Patienten und ohne objektiv nachweisbaren pathologischen Befund am Herzen und hielt nur ein paar Tage lang an. Ein Recidiv wurde nicht beobachtet.

Ganz anders gestaltete sich der Verlauf der Erkrankung bei den beiden anderen Patienten. Hier setzte die Erkrankung ganz plötzlich unter Erbrechen, fortwährenden Durchfällen, starken Leibschmerzen, hohem Fieber und schweren Allgemeinsymptomen ein.

Bei Fall 3 ist bei diesem plötzlichen Beginn sehr auffallend, daß Pat. schon beinahe einen Monat mit unbestimmten Erschei-

nungen im Krankenhaus zubrachte, bis plötzlich der hochfieberhafte Zustand einsetzte. Im ersten Moment könnte man denken, daß Pat. sich im Krankenhause, woselbst zur Zeit sich keine derartige Erkrankung befand, infiziert hätte. Sehen wir uns aber die Temperatur- und Pulskurve an, so finden wir, daß in diesen 4 Wochen die Temperatur und Puls verschiedentlich labil war, insofern abendliche Temperaturerhebungen bis $37,8^{\circ}$ und erhöhte Pulsfrequenz ohne jeden erkennbaren Grund auftraten.

So müssen wir denn auch hier, gerade so wie beim Unterleibstypus, annehmen (Curschmann (31)), daß die Infektion des Patienten schon vorher (vor seiner Aufnahme ins Krankenhaus) stattgefunden hat und die erste Zeit seines Krankenhausaufenthaltes somit in das Inkubationsstadium der Erkrankung fallen würde.

Der 4. Patient bot bei seiner Aufnahme ins Krankenhaus und der ganzen Beobachtungszeit das Bild einer schweren, cholera-ähnlichen Erkrankung mit enormen Leibschmerzen, Tenesmus, Erbrechen etc. dar. Es wurde infolgedessen anfangs an Unterleibstypus bei der Stellung der Diagnose gar nicht gedacht, bis erst in dem Erbrochenen und den Stuhlgängen das Bact. paratyphi B fast in Reinkultur nachgewiesen wurde.

Ganz eigentümlich verhielt sich die Temperatur bei diesem Falle: Während am ersten Tag hohes Fieber bestand, fiel dasselbe am nächsten Tage und ging an den folgenden Tagen nicht über $37,6^{\circ}$ hinaus. Dabei war der Puls trotz des schlechten Allgemeinbefindens nicht als gerade besonders schlecht zu bezeichnen.

Im Falle 3 folgte auf den plötzlichen Temperaturanstieg eine etwas unregelmäßige Fieberperiode von 18 Tagen, ähnlich derjenigen der beiden ersten Fälle, bei welchen wir ebenfalls keine bestimmten Zeitperioden einer Febris continua und Febris remitens wie bei einem regelrechten Unterleibstypus unterscheiden können.

Das Erbrechen währte bei dem dritten Patienten 7 Tage, die Durchfälle 20 Tage, die gastrointestinalen Beschwerden wie Meteorismus, Schmerzhaftigkeit des Leibes, Tenesmus standen so im Vordergrund der klinischen Erscheinungen, daß wir diesen Fall, allgemein ausgedrückt, auch als schweren fieberhaften Magen- und Darmkatarrh bezeichnen könnten.

Klinisch unterschieden sich diese beiden Fälle so sehr von dem Krankheitsbilde der beiden zuerst beschriebenen, daß es keinem Praktiker am Krankenbette eingefallen wäre, diese 4 Fälle ätio-

logisch in dieselbe Gruppe einzureihen. Und dennoch waren die Erkrankungen durch einen und denselben Erreger bedingt!

Bei den in der Literatur verzeichneten Krankheitsfällen von sog. Paratyphus sind ähnliche Abweichungen der einzelnen Erscheinungen von denen eines typischen Unterleibstypus verschiedentlich beobachtet worden. So wird da auf die öfter vorkommende unregelmäßige Fieberkurve, auf vorkommendes hartnäckiges Erbrechen, auf öfters auftretende Schmerzen im Abdomen und anderes hingewiesen.

Conradi, Drigalski und Jürgens (26) fanden als Charakteristikum der Fieberkurve einen ziemlich plötzlichen Anstieg der Temperatur zu mittlerer Höhe, einen unregelmäßigen Verlauf mit fast stets fehlender Continua und den meist lytischen Abfall des Fiebers zur Norm. Bei unseren 4 Fällen konnten wir also ganz ähnliches beobachten.

Werfen wir nun noch einen Blick auf die verschiedenen Krankheitsbilder, wie sie in der Literatur bei den sog. „Fleischvergiftungen“ beschrieben werden, so finden wir daselbst ebenfalls im allgemeinen eine mehr typhöse und eine mehr gastrische Form verzeichnet. Alle oben kurz skizzierten Abweichungen vom Krankheitsbilde des typischen Unterleibstypus können wir bei den verschiedensten Epidemien dieser Fleischvergiftungen bei genauerem Zusehen wahrnehmen und es würde zu weit führen, dieselben einzeln hier aufzuführen.

Hervorgehoben zu werden verdient noch die Tatsache, daß bereits in der vorbakteriologischen Zeit bei den Fleischvergiftungen eine mehr typhöse und eine mehr enteritische Form beschrieben wurde und daß damals schon diese typhöse Form von dem Unterleibstypus trotz der manchmal bestehenden Ähnlichkeit abgetrennt wurde (Huber (32), Bollinger (33)). Es war besonders Huber, der im Jahre 1879 auf den Fieberverlauf der typhösen Form der Fleischvergiftungen, welcher keineswegs dem eines normalen Typhus entspricht, aufmerksam machte, indem er unter anderem dabei bemerkt: „Ich erwähne nur das rasche Ansteigen und die Erreichung der Akme oft schon nach 2 Tagen, die Wechsel in der Febris continua, die sich daran anschließenden starken Morgenremissionen usw.“

Heute, wo wir nun wissen, daß alle diese Bakterien, welche die verschiedenartigsten sog. Fleischvergiftungen hervorgerufen haben, miteinander verwandt, teilweise sogar direkt identisch sind, wo wir außerdem sehen, daß ein und derselbe Mikroorganismus so differente Krankheitsbilder hervorrufen kann, dürfen wir nicht

mehr anstehen, diese scheinbar klinisch manchmal sich gar nicht ähnlichen Krankheitsformen ätiologisch in eine Gruppe zu rechnen.

Ob wir diese Gruppe von Erkrankungen nun als Paratyphus (Schottmüller, l. c.) oder als infektiöse Enteritis (Gärtner, l. c.) bezeichnen wollen, dürfte dem Geschmack des einzelnen überlassen bleiben. Am Krankenbette werden wir zunächst nur nach den klinischen Erscheinungen urteilen. Deuten alle Anzeichen darauf hin, daß ein Unterleibstyphus vorliegen kann, so werden wir die Diagnose auf „Typhus abdominalis“ stellen, unbekümmert darum, ob hier der Erreger das *Bact. typhi* Eberth oder ein *Bact. paratyphi* ist. Die weitere Untersuchung des Blutes auf das Vorhandensein der Bazillen, auf Agglutination etc. wird uns dann zeigen, ob als Infektionserreger das *Bact. typhi* oder *paratyphi* anzunehmen ist.

Andererseits müssen wir aber nach den jetzigen Erfahrungen gewärtig sein, daß sehr viele solcher Erkrankungen, die wir ätiologisch ebenfalls hierher zählen müssen, unter ganz anderen Erscheinungen, unter dem Bilde eines akuten Magen- und Darmkatarrhs, der Cholera, verlaufen können. Diese Erfahrung muß uns einen Fingerzeig geben, daß wir bei derartigen akuten Erkrankungen des Magen- und Darmkanals sofort die Ausleerungen und das Blut bakteriologisch untersuchen, um überhaupt die richtige ätiologische Diagnose stellen und auch um diese Patienten wegen ihrer Infektiosität möglichst frühzeitig isolieren zu können.

Pathologische Anatomie.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß dem pathologisch-anatomischen Befund bei den durch das *Bact. paratyphi* hervorgerufenen Erkrankungen eine große Bedeutung zukommt. Wichtig werden diese Sektionsbefunde namentlich für die Beantwortung der Frage sein, ob wir diese Erkrankungen dem Unterleibstyphus zuzählen sollen oder nicht.

Denn fast alle bis jetzt aufgezählten und hervorgehobenen Abweichungen im klinischen Bilde des sog. Paratyphus können gelegentlich auch einmal bei dem Unterleibstyphus vorkommen, wenn auch manche äußerst selten. Doch würden uns diese nicht veranlassen können, glaube ich, eine besondere Krankheitsform aufzustellen. Auch das verschiedene kulturelle Verhalten der Infektionserreger, der manchmal etwas eigene Infektionsmodus usw. würden uns nicht berechtigen, hier eine Abtrennung vorzunehmen.

Das Charakteristikum des anatomischen Befundes bei Typhus abdominalis sind Veränderungen an den lymphatischen Apparaten

des Darms. Wir finden da Hyperämie, markige Infiltration, Geschwürsbildung, Vernarbung der Peyer'schen Plaques und der Solitärfollikel, und es richten sich die Befunde am Darm nach den Stadien, in welchen wir die Patienten zur Sektion bekommen. Nebenbei finden wir stets eine beträchtliche Schwellung der Mesenterialdrüsen. Alle anderen pathologischen Veränderungen sind entweder nicht konstant bei Unterleibstyphus vorhanden oder kommen auch bei anderen Infektionskrankheiten vor.

Sehr interessant ist nun die Tatsache, daß schon ehe man eine rechte Vorstellung über die Ätiologie des Typhus und der Fleischvergiftungen hatte, man dennoch trotz des typhösen Krankheitsbildes diese Fleischvergiftungen auf Grund des abweichenden pathologischen Befundes von dem Unterleibstyphus abtrennen wollte (s. nam. Huber, l. c.). Man fand nämlich bei den Sektionen dieser Fleischvergiftungen regelmäßig, daß die Peyer'schen Plaques, die Solitärfollikel, die Mesenterialdrüsen verhältnismäßig nur wenig affiziert waren, jedenfalls nicht viel mehr, als man es auch sonst bei einer schweren Enteritis zu sehen gewohnt war.

Dagegen fanden sich bei diesen Sektionen eine hämorrhagische Enteritis mit hämorrhagischen Infiltraten an allen möglichen Stellen des Darmrohres, außerdem sehr häufig Geschwüre, die sich aber völlig anders lokalisierten und auch dem Aussehen nach nicht als typhös bezeichnet werden konnten.

Bei der Durchsicht der verschiedenen Sektionsbefunde von genau bakteriologisch untersuchten und durch Bact. paratyphi hervorgerufenen Fleischvergiftungsepidemien kann ich keine weiteren Angaben finden, die denen der früheren Autoren hinzuzufügen wären. Als ungünstig für die Beantwortung unserer Frage muß jedoch erwähnt werden, daß diese Patienten gewöhnlich nach ein paar Tagen der Vergiftung erlagen, und es in dieser kurzen Zeit natürlich nicht zu einer besonderen Schwellung oder gar Geschwürsbildung des follikulären Apparates im Darm gekommen sein konnte.

So beschreibt Gärtner (1) einen Fall, bei welchem außer einer Enteritis der Fundus des Magens mit Blutungen durchsetzt war, von welchen einige punktförmig, andere größer und einen Durchmesser von 2—3 cm hatten, Trautmann (23) erwähnt gelegentlich der Düsseldorfer Fleischvergiftung einen derartigen Fall, wobei augenscheinlich nur eine Schwellung der Dick- und Dünndarmschleimhaut vorhanden war, Silberschmidt (34) fand bei einem Patienten, der nur 2 Tage krank war, im Cöcum und unteren Ileum vorstehende solitäre Follikel, ebenso geschwellte Peyer'sche Drüsen, keine Ulcerationen etc., Karlinski (35) sah bei einer Sektion (Krankheitsdauer 36 Stunden) eine Rötung der

Darmschleimhaut, Blutextravasale im Magen und Gedärmen, Schwellung der solitären und Peyer'schen Drüsen, von Drigalski (36) konnte bei 3 Obduktionen nichts anderes als geringe Injektion und Schwellung der Schleimhaut am Dünndarm und der drüsigen Apparate daselbst nachweisen.

Wichtiger nun für uns sind diejenigen Sektionsbefunde von Patienten, welche erst nach längerer Zeit der Infektion erlagen und welche in der Literatur im allgemeinen unter dem Namen „Paratyphus“ beschrieben sind.

Der Fall von Longcope (37) kann ungefähr am 13. Krankheitstag zur Autopsie; er verlief klinisch ähnlich wie Unterleibstypus; als Erreger wurde *Bact. paratyphi B* gefunden. Aus dem Sektionsbefunde wäre hervorzuheben, daß die Follikel besonders im Dickdarme deutlich hervortraten, nirgends Schwellung noch Geschwürsbildung am Darne vorhanden war, auch an den mesenterialen Lymphdrüsen nichts Abnormes entdeckt werden konnte.

Sion und Hegel (38) beschreiben den Sektionsbefund eines Falles, der klinisch verschiedenartige Symptome darbot, eine Hemiplegia dextra, Aphasie, Trismus und Opistotonus aufwies. Der Kranke starb am Ende der 5. Krankheitswoche, als Erreger wird das *Bact. paratyphi B* angenommen. Bei der Sektion fand sich abgesehen von anderem eine Endocarditis, eine Enteritis mit dysenterieartigem Charakter. Die gesamte Darmschleimhaut war leicht, diejenige des Ileum und Colon ascendens stärker gerötet und mit hirsekorngroßen Follikeln versehen. Am Ende des Ileum waren die Schleimhautfalten mit leicht abziehbaren Auflagerungen versehen, unter welchen die Schleimhaut weniger glänzend und stark injiziert war. Es war nicht die Spur von Intumescenz noch Ulceration der Peyer'schen Plaques und der Solitärfollikel, nicht die geringste Prominenz oder Injektion des lymphatischen Apparates und der Mesenterialdrüsen zu bemerken.

Bei dem von Lucksch (39) beschriebenen Falle handelte es sich dem klinischen Krankheitsbilde nach um einen Unterleibstypus, als Erreger wurde das *Bact. paratyphi B* nachgewiesen. Die Sektion (Exitus am 12. Krankheitstage) ergab in der Magenschleimhaut einzelne bis linsengroße Blutungen, keine Schwellung der Einzelfollikel noch der Peyer'schen Plaques im Dünndarm. Im Cöcum und Colon ascendens fanden sich unregelmäßige, quergestellte bis zu 1 ccm sich ausdehnende, in Gruppen von 2 und 3 stehende Geschwüre. Die Follikel messen im Colon transversum 1—2 mm im Durchmesser. Die mesenterialen Lymphdrüsen waren mit einer einzigen Ausnahme nicht vergrößert.

Zwei Tage nach dem Genuß einer Mehlspeise starb ein weiterer hierhergehöriger Patient unter choleraähnlichen Symptomen und Vagedes (40), der denselben obduzierte, konnte außer einer Anschwellung der Peyer'schen Plaques und einer starken Hyperplasie der zelligen Elemente derselben, welche haufenweise die Paratyphusbazillen enthielten, keinen weiteren pathologischen Befund erheben.

Ascoli (41) stellte bei einem seiner Patienten, der am 33. Krankheitstag starb, trotz einiger Abweichungen im klinischen Bilde die

Diagnose auf Unterleibstyphus. Als Erreger wurde ein Stäbchen gefunden, welches sich im übrigen genau so wie das Bact. typhi Eberth verhielt, nur von spez. Serum nicht agglutiniert wurde.

Es dürfte somit fraglich sein, ob dieser Bazillus streng genommen als ein Bact. paratyphi aufzufassen ist, da es manchmal nach eigenen und Beobachtungen anderer vorkommt, daß frisch aus dem Körper gezüchtete Typhusbazillen anfangs nicht agglutinationsfähig sind (s. o.).

Bei der Sektion dieses Kranken fanden sich überaus zahlreiche typhöse Geschwüre im Ileum und Cöcum, die größtenteils bereits in Vernarbung begriffen waren, ferner eine starke markige Schwellung der Mesenterialdrüsen.

Der von Berg und Libmann (42) veröffentlichte Fall zeigte die Paratyphusbazillen im Blute während des Lebens; bei der Autopsie zeigten sich typische in Heilung begriffene typhöse Geschwüre.

Auf dem Kongreß der Naturforscher und Ärzte 1905 konnte Brion (43) über einen zur Sektion gekommenen Fall von Paratyphus berichten, bei welchem sich im Darm typische typhöse Geschwüre fanden. Wells und Scott (44) beobachteten einen Fall, der wegen Darmblutungen in die Klinik kam und am 33. Krankheitstage starb. Die Sektion ergab Ulcerationen im unteren Ileum, die anscheinend keine Beziehung zum Lymphapparat des Darmes hatten und nur denjenigen bei Dysenterie glichen. Die Solitärfoellikel, Peyer'schen Plaques und Mesenterialdrüsen waren nicht geschwollen.

Außer diesen Sektionsbefunden sind noch verschiedene andere anscheinend hierher zu zählende publiziert. Da dieselben aber bei genauerem Zusehen überhaupt nicht hierher gehören oder die Diagnose zweifelhaft und meist nicht genügend ätiologisch begründet war, so nehme ich Abstand, dieselben hier aufzuführen.

Diesen Sektionsberichten wäre nun der unserige beizufügen. Um kurz zu rekapitulieren, so handelt es sich hier um einen Patienten, der akut an choleraähnlichen Erscheinungen erkrankte und am 7. Krankheitstag der Infektion erlag. Als Erreger wurde Bact. paratyphi B nachgewiesen. Bei der Sektion zeigte sich unter anderem eine starke Schwellung und Rötung der Magenschleimhaut, am Pylorusteil verschiedene meist locker haftende fibrinöse Schleimhautauflagerungen. Die Schleimhaut des Dünndarms war ödematös und teilweise samtartig geschwollen und injiziert, oberhalb der Bauhin'schen Klappe wurde ein kleines oberflächliches Geschwür, welches mit fibrinösen Auflagerungen bedeckt war, wahrgenommen. Ferner bestand eine Injektion des Cöcum und Colon, ein etwas größeres Schleimhautgeschwür unter der Bauhin'schen Klappe. Weder die Peyer'schen Plaques noch die Solitärfoellikel noch die mesenterialen Lymphdrüsen waren makroskopisch besonders geschwollen oder sonstwie verändert.

Überblicken wir die soeben mitgeteilten Sektionsbefunde, so fällt auf, daß mit Ausnahme des Falles Ascoli und desjenigen Brion's die Peyer'schen Plaques, die Solitärfollikel und die mesenterialen Lymphdrüsen verhältnismäßig nur wenig affiziert waren, jedenfalls nicht mehr, als wir es bei sonstigen schweren Enteritiden sehen. Die bei diesen Sektionen beschriebenen Darmschleimhautgeschwüre halten sich nicht an den Lymphapparat lokalisiert, sondern es ist bei verschiedenen Sektionen direkt bemerkt, daß neben diesen Geschwüren die lymphatischen Organe nur wenig oder gar nicht affiziert seien. Wir müssen mithin diese Geschwüre als eine Art dysenterischer ansprechen, welche ohne Vermittlung der follikulären Apparate zustande kommen. In den Fällen von Ascoli und Brion scheinen allerdings im Darm Geschwüre vorgelegen zu haben, welche sich in nichts von den regelrechten Typhusgeschwüren unterscheiden.

Bei diesem Stande der Forschung müssen wir demnach heute sagen, daß bei den durch das *Bact. paratyphi* erzeugten Krankheiten verhältnismäßig selten die lymphatischen Organe des Darmes ähnlich wie bei dem Unterleibstyphus ergriffen, daß wohl Darmgeschwüre und auch klinische Darmblutungen vorkommen, daß aber diese Geschwüre meist eine andere Genese haben als bei dem Unterleibstyphus. Die Darmaffektion wäre pathologisch-anatomisch als eine schwere Gastroenteritis mit Neigung zu Blutungen, hämorrhagischen Prozessen und daran sich anschließender Geschwürsbildung wohl am besten zu bezeichnen, wobei die hämorrhagischen und ulcerösen Prozesse sich in allen Teilen des Magendarmkanals regellos etablieren können.

Neben diesen Veränderungen am Darne finden wir natürlich noch solche, welche allen Infektionskrankheiten zukommen, wie parenchymatöse Degeneration der inneren Organe, Milzschwellung etc.

Wir sind demnach heutigentags nicht berechtigt, auf Grund der anatomischen wie klinischen Erscheinungen die durch das *Bact. paratyphi* hervorgerufenen Erkrankungen strikte von den durch das *Bact. typhi* erzeugten abzusondern. Wenn wir auch zugeben müssen, daß manche Befunde, die beim Unterleibstyphus selten sind, bei den Paratyphuserkrankungen die Regel bilden und umgekehrt, so wüßte ich dennoch keine ausschlaggebende Erschei-

nung hier anzuführen, die für die eine oder andere Erkrankung ein absolutes Charakteristikum und Unterscheidungsmerkmal abgeben könnte.

Ob nun der Infektionsmodus bei den paratyphösen Erkrankungen ein anderer ist als bei dem Unterleibstyphus, darüber können wir bis jetzt nur Vermutungen hegen (s. z. B. Trautmann, l. c.). Auffallend ist, daß bei den ganz akut einsetzenden Fällen von Paratyphus und bei den meisten sog. Fleischvergiftungen, welche durch das *Bact. paratyphi* hervorgerufen sind, das Bild einer schweren akuten Gastroenteritis hervorgerufen wird. Bedenken wir fernerhin, daß zwischen dem Genuß des infektiösen Fleisches und dem Einsetzen der ersten Krankheitssymptome öfter nur sehr geringe Zeit liegt, so müssen wir hier der Vermutung Raum geben, daß toxische Substanzen, welche die Bakterien außerhalb des menschlichen Körpers erzeugt haben, in erster Linie diese Krankheitssymptome hervorgebracht haben. Da nun aber mit diesen toxischen Substanzen, die, wie oben ausgeführt, hitzebeständig sind, auch die betreffenden Bakterien eingeführt wurden, so vermehren sich dieselben in einem derartig toxisch geschädigten Darm, gelangen in das Blut, in die Organe, woselbst sie alsdann bakteriologisch leicht nachzuweisen sind.

Derartig akut einsetzende und unter dem Bilde einer schweren akuten Gastroenteritis verlaufende Erkrankungen wären demnach in erster Linie als toxisch bedingt aufzufassen, wobei die Bakterien erst in zweiter Linie in dem infizierten Organismus in Betracht kämen.

Diejenigen durch das *Bact. paratyphi* hervorgerufenen Erkrankungen aber, die eine längere Inkubationszeit aufweisen und bei welchen erst nach einer gewissen Zeit das Höhestadium der Krankheit erfolgt, hätten dagegen eine rein bakterielle Ursache. Natürlich produzieren diese Bakterien in dem infizierten Organismus auch Gifte, aber der Unterschied läge darin, daß bei der ersteren Art der Erkrankung diese Gifte außerhalb des menschlichen Organismus gebildet worden sind, während im zweiten Falle die Bakterien zuerst im Körper (Darm) sich festsetzen und vermehren müssen und dann auch selbstverständlich imstande sind, durch sekundäre Bildung von Giften auf den infizierten Organismus einzuwirken.

Schon Curschmann [(31) p. 285] hat bei Besprechung des

Unterleibstypus es für nicht unmöglich gehalten, daß bei demselben reine Intoxikationen mit Typhusgift beim Menschen vorkommen könnten. Er und andere Autoren hatten nämlich die Beobachtung gemacht, daß in der Umgebung von Typhuskranken andere bis dahin gesunde Individuen plötzlich unter heftigen Darm- und schweren Allgemeinerscheinungen erkrankten, nach 2—3 Tagen aber wieder gesund sind.

Da nun aber das *Bact. typhi* Eberth kein sehr stark wirkendes Gift produziert, insofern bei subkutaner Injektion sehr hohe Dosen zur Tötung der Tiere notwendig waren und bei stomachaler Einverleibung die Tiere überhaupt keine Krankheitssymptome zeigten, so war für eine derartige Annahme des Infektionsmodus beim Menschen der experimentelle Beweis nicht mit absoluter Sicherheit erbracht.

Anders dagegen verhält sich die Sache bei dem *Bact. paratyphi*. Da sehen wir, daß enorm stark wirkende und teilweise hitzebeständige Gifte von den Bakterien produziert werden, welche sehr gut reine Intoxikationen bei stomachaler Einverleibung bei Tieren und wohl auch beim Menschen hervorrufen können.

Literatur.

1. Gärtner, Über die Fleischvergiftung in Frankenhausen am Kyffhäuser und den Erreger derselben. Korrespondenzblätter des allgemeinen ärztlichen Vereins von Thüringen 1888 p. 573.
2. B. Fischer, Zur Ätiologie der sogenannten Fleischvergiftungen. Zeitschr. für Hygiene und Infektionskrankheiten 39 p. 447.
3. Karlinski, Zur Kenntnis des *Bacillus enteritidis* Gärtner. Zentralblatt für Bakteriologie Bd. 6 Nr. 11 1889.
4. Gärtner u. Jahne, 21. Jahresbericht des Landes-Medizinalkollegiums über das Medizinalwesen im Königreich Sachsen 1889 p. 104.
5. B. Fischer, Über einige bemerkenswerte Befunde bei der Unterscheidung choleraverdächtigen Materials. Deutsche med. Wochenschrift 1893 Nr. 24.
6. van Ermengem, Bulletin de l'Academie Royale de Medecine de Belgique 1892 p. 1025.
7. Levy, Experimentelles und klinisches über die Sepsinvergiftung etc. Archiv für experim. Pharmak. und Pathol. 1895 p. 342.
8. Gaffky u. Paak, Ein Beitrag zur Frage der sogenannten Wurst- und Fleischvergiftungen. Arbeiten aus dem königl. Gesundheitsamt Bd. 6 1890.
9. Scheef, Bericht über die in Horb und Umgebung im September 1896 vorgekommenen Erkrankungen nach Genuß von Leberwurst. Med. Korrespondenzblatt des Württemb. ärztl. Landesvereins 67 p. 391. Ref. in Baumgarten's Jahresberichte 1897 p. 679.
10. Durham, British med. Journal Vol. II p. 600. Ref. in Baumgarten's Jahresberichte 1898 p. 580.
11. Barker, Note on cases of meat poisoning. British med. Journal. Vol. II p. 1367. Ref.
12. Günther, Bakteriologische Untersuchungen in einem Falle von Fleischvergiftung. Archiv für Hygiene Bd. 28.

13. Holst, *Bakteriolog. Untersuchungen über die Massenvergiftung in der Irrenanstalt Ganstadt im Jahre 1891*. Ref. Baumgarten's Jahresber. 1894 p. 326.
14. Poels u. Nolen, *Vleschvergiftungen te Rotterdam. Handeling van het Med. Natuur en Geneeskundig-Congress 1894*. Ref. B. Fischer, *Zeitschrift für Hyg.* 39 p. 457.
15. Silberschmidt, *Über eine Fleischvergiftung*. *Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte* 1896 Nr. 8.
16. Kaensche, *Zur Kenntnis der Krankheitserreger bei Fleischvergiftungen*. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskr.* 22.
17. Achard und Bensande, *Infections paratyphoidiques*. *Soc. med. des Hôp. de Paris* 27. Nov. 1896. Ref. Brion, *Deutsche Klinik* II p. 527.
18. Gwyn, Johns Hopk. *Hosp. Bull.* 1900 p. 156.
19. Brill und Cushing, cit. nach Trautmann, *Ätiologie des Typhus*, in *Ergebnisse von Lubarsch-Ostertag 1905* p. 128.
20. Schottmüller, *Über eine das Bild des Typhus bildende Erkrankung, hervorgerufen durch typhusähnliche Bazillen*. *Deutsche med. Woch.* 1900 p. 511.
— *Weitere Mitteilungen über mehrere das Bild des Typhus bietende Krankheitsfälle, hervorgerufen durch typhusähnliche Bazillen (Paratyphus)*. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 36 p. 368.
21. Kurth, *Eine typhusähnliche, durch einen, bisher nicht beschriebenen Bazillus (Bac. bremensis febr. gastr.) bedingte Erkrankung*. *Deutsche med. Wochenschr.* 1901 Nr. 30 u. 31.
22. De Feyer u. Kayser, *Eine Endemie von Paratyphus*. *Münch. medicin. Wochenschr.* 1902 p. 1692.
23. Trautmann, *Der Bazillus der Düsseldorfer Fleischvergiftung und die verwandten Bakterien der Paratyphusgruppe*. *Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskr.* 45 p. 139. — *Wie verhalten sich die klinischen Affektionen: Fleischvergiftung und Paratyphus zueinander?* *Dieselbe Zeitschr.* 46 p. 68.
24. v. Drigalski, *Festschr. für R. Koch*. Jena 1903.
25. A. Böhme, *Weiterer Beitrag zur Charakterisierung der Hogcholera-(Paratyphus-)Gruppe*. *Zeitschr. für Hygiene und Infekt.* 1905 Bd. 52 p. 97.
26. Conradi, v. Drigalski und Jürgens, *Über eine unter dem Bilde des Typhus verlaufende, durch einen besonderen Erreger bedingte Epidemie*. *Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten* 42 p. 141.
27. Zupnik, *Über die differentialdiagnostische Bedeutung des Agglutinations-titers für Typhus und Paratyphen*. *Deutsche med. Wochenschr.* 1905 p. 1749.
28. Grünberg u. Rolly, *Beitrag zur Frage der agglutinierenden Eigenschaften des Serums Typhuskranker auf Paratyphus und verwandte Bakterien*. *Münch. med. W.* 1905 Nr. 3.
29. Bonhoff, *Über die Identität des Löffler'schen Mäusetyphusbazillus mit dem Paratyphusbazillus des Typus B*. *Archiv f. Hygiene* 50 1904 p. 222.
30. Curschmann, *Münch. med. Wochenschr.* 1903 p. 1534.
31. Derselbe, *Der Unterleibstyphus*.
32. Huber, *Über Fleischvergiftung mit spezieller Berücksichtigung der Typhus-epidemie“ von Klosen*. *Deutsches Archiv für klin. Med.* 1880 Bd. 25 p. 220.
33. Bollinger, *Über Fleischvergiftung, intestinale Sepsis und Abdominaltyphus*. *Münch. med. Wochenschr.* 1881 Nr. 15—18.
34. Silberschmidt, *Über eine Fleischvergiftung*. *Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte* 1896 p. 225.
35. Karlinski, *Zur Kenntnis des Bac. enteritidis Gärtner*. *Zentralbl. für Bakteriologie und Parasitenk.* 6 p. 289 1889.
36. von Drigalski, *Über eine durch Genuß von Pferdefleisch veranlaßte Massenvergiftung*. *Festschrift für Robert Koch* 1903 p. 409.
37. Longcope, Ref. in Baumgartens Jahresberichte 1902 p. 118.
38. Sion u. Hegel, *Über eine von einem atypischen Colibazillus veranlaßte typhusähnliche Hausepidemie hydrischen Ursprungs*. *Zentralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde*. Bd. 39 p. 481.
39. Lucksch, *Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie des Paratyphus*. *Zentralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde* 34 p. 113.

624 XXXV. ROLLY, Durch das sog. Bact. parat. hervorgerufene Erkrankungen.

40. Vagedes, Paratyphusbazillen bei einer Mehlspeisenvergiftung. Klin. Jahrbuch 14 p. 517.
41. Ascoli, Zur Frage des Paratyphus. Zeitschrift für klin. Medizin Bd. 48 p. 419.
42. Berg u. Libmann, Journal of med. research VIII Nr. 1. Ref. in Baumgarten's Jahresberichte 1902 p. 306.
43. Brion, Neuere Erfahrungen über Typhus und Paratyphus. Kongreß Deutsch. Naturforscher in Meran, ref. in Münch. med. Wochenschr. 1905 p. 2099.
44. Wells u. Scott, Zur pathologischen Anatomie des Paratyphus. Wiener med. Presse 1904. (Allgem. militärärztl. Zeitung Nr. 19 p. 36).

XXXVI.
Besprechungen.

1.

Ernst Romberg, Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße. Mit 53 Abbildungen. 548 Seiten, geb. 13 Mk. 1906. Stuttgart, F. Encke.

Das bekannte ausgezeichnete Lehrbuch Romberg's, das ursprünglich im Rahmen des Ebstein'schen Handbuchs der praktischen Medizin erschienen war, tritt hier in selbständiger Form vor den Leserkreis. Wir haben seinerzeit schon (Deutsches Archiv f. klin. Med. S. 592 Bd. 67) ausführlich über das Werk berichtet. In den sieben Jahren, die seit der ersten Auflage verflossen sind, hat die Lehre von den Herz- und Gefäßkrankheiten auf experimentellem wie klinischem Gebiete nicht unwesentliche Fortschritte gemacht, so daß der Umfang des Buches gegen den ursprünglichen erheblich — um ca. 80 Seiten — wachsen mußte. Eine Reihe von Kapiteln sind neu eingeschaltet, andere, wie z. B. das in der Zwischenzeit mehrfach diskutierte und gerade auch durch die Romberg'sche Schule geförderte Gebiet der Arteriosklerose, eingehender behandelt. Die Vorzüge der Romberg'schen Darstellung, unter gründlicher Berücksichtigung der wissenschaftlichen Grundlagen eine genaue, liebevolle Schilderung der Klinik und speziell auch der Therapie der hochwichtigen Disziplin zu geben, sind dem Referenten bei dem neuerlichen Studium des Buches wieder so recht deutlich geworden. Romberg's Werk ist ohne Zweifel zurzeit die beste deutsche Monographie über das gesamte Gebiet der Herz- und Gefäßkrankheiten, es hält bezüglich des Umfangs eine weise Mittelstraße ein und zeichnet sich durch eine klare flüssige Sprache aus. Eine größere Zahl von Abbildungen veranschaulichen technische, graphische und semiotische Details. Zu seinen vielen bisherigen Freunden wird sich das Romberg'sche Buch, nun es leichter zugänglich geworden ist, sicher noch eine große Reihe neuer erwerben.

Moritz.

2.

R. Heinz, Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie. 2. Bd. 1. Hälfte. 649 S. mit 81 Abbildungen im Text. 1906. G. Fischer in Jena.

Dem Schluß des ersten Bandes seines umfangreichen Handbuchs hat Heinz alsbald die erste Hälfte des 2. Bandes nachfolgen lassen und

damit, wie er in der Einleitung bemerkt, die Hälfte seines Werkes überhaupt beendet. Die neue Lieferung schließt sich inhaltlich mit der Darstellung des Blut- und Lymphgefäßsystems eng an den Schluß des ersten Bandes an, der das Herz behandelte. Außerdem bringt sie auch noch die Atmung.

Der Gang der Darstellung ist wieder der, daß jeweils in einem allgemeinen Teile die physiologischen und experimentell-pathologischen Tatsachen aufgeführt werden, daß in einem methodologischen Abschnitt unter Verwendung zahlreicher Abbildungen eine sehr sorgfältige, als Anleitung zum Experimentieren vielfach völlig genügende Beschreibung der Apparate und der Technik des Tierexperimentes gegeben sind, während schließlich in einem speziellen Teil hauptsächlich die pharmakologischen Wirkungen erörtert werden. Die ausgedehnte Literatur ist selbstverständlich bis in die neueste Zeit hinein berücksichtigt.

Der Eindruck, den Referent von der vorliegenden Fortsetzung des Heinz'schen Werkes bekommen hat, deckt sich mit dem, den der erste Band auf ihn machte. Es liegt hier extensiv und intensiv eine sehr bedeutende Arbeit vor, für die alle Fachgenossen dem Autor aufrichtig dankbar sein können. Das Buch ist in physiologischer, pathologischer und pharmakologischer Hinsicht eine reiche Quelle der Belehrung und ein äußerst wertvolles Hilfsmittel bei literarischer Forschung. Man darf dem Verfasser zu seinem emsigen Fleiß und seiner Arbeitsenergie nur Glück wünschen. Die Pharmakologie ist bei so umfassender biologischer Bildung in guten Händen.

Moritz.

Verzeichnis der bei der Redaktion eingegangenen Bücher.

(Besprechung vorbehalten.)

- Abderhalden, Lehrbuch der physiol. Chemie, in 30 Vorlesungen, 787 S. mit 3 Fig., brosch. 18 Mk. 1906. Urban und Schwarzenberg.
- Asch, Zur Hypertrophie der quergestreiften Muskeln speziell des Herzmuskels. Ein Beitrag zur Entstehungsgeschichte der Herzmuskelkrankungen. 47 S., brosch. 1,20 Mk. 1906. Berlin, J. Springer.
- Billroth u. Winiwarter, Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie in 51 Vorlesungen. Ein Handbuch für Studierende und Ärzte. 16. Auflage. 979 S., brosch. 15 Mk. 1906. Berlin, Georg Reimer.
- Paul C. Franze, Orthodiagraphische Praxis. Kurzer Leitfaden. 37 S. mit 11 Abbild. und 2 Tafeln, brosch. 1,80 Mk. 1906. Leipzig, O. Nemnich.
- Heinz, Handbuch der experiment. Pathologie und Pharmakologie. II. Bd. 1. Hälfte. 649 S. mit 81 Abbildungen im Text, brosch. 20 Mk. 1906. G. Fischer-Jena.
- Hennig, Die wissenschaftliche und praktische Bedeutung der Ostseebäder. Brosch. 2 Mk. 1906. Leipzig, A. Langkammer.
- Heller, Die Schutzimpfung gegen Lyssa. Versuche zur Herstellung eines nicht infektiösen Impfstoffes. 142 S., brosch. 4 Mk. 1906. Jena, G. Fischer.
- Kehr, Die interne und chirurgische Behandlung der Gallensteinkrankheit. Vortrag, auszugsweise gehalten zu Berlin, am 20. April 1906 im Kaiserin-Friedrich-Haus für das ärztliche Fortbildungswesen in Preußen, brosch. 4 Mk. 176 S. 1906. München, J. F. Lehmann.
- Kolonialabteilung des Auswärtigen Amts, Medizinalberichte über die deutschen Schutzgebiete für das Jahr 1903/04, 303 S., geb. 7,50 Mk. 1905. Berlin, S. Mittler u. Sohn.
- Marpmann, Zeitschrift für angewandte Mikroskopie (und klinische Chemie) 11. Bd. 1906. Leipzig, Hygienischer Verlag.
- Martin, Deutsches Badewesen in vergangenen Tagen, nebst einem Beitrag zur Geschichte der deutschen Wasserheilkunde, mit 159 Abbildungen nach alten Holzschnitten und Kupferstichen 448 S., brosch. 14 Mk. 1906. Jena, Eugen Diederichs.
- Michaelis, Handbuch der Sauerstofftherapie, 551 S. mit 126 Textfiguren und 1 Tafel. 1906. Berlin, A. Hirschwald.

- Romberg, Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße. 548 S., geb. 13 Mk. 1906. Stuttgart, F. Enke.
- Rosenbach, Das Problem der Syphilis und kritische Betrachtungen über ihre Behandlung. 2. wesentlich erweiterte Aufl. 164 S., brosch. 1906. Berlin, A. Hirschwald.
- Salkowski, Praktikum der physiologischen und pathologischen Chemie, 3. vermehrte Aufl. 310 S., geb. 8 Mk. 1906. Berlin, A. Hirschwald.
- Schumm, Die Untersuchung der Fäces auf Blut. Mit 3 Taf. 38 S., brosch. 1,50 Mk. 1906. Jena, G. Fischer.
- v. Sokolowski, Klinik der Brustkrankheiten. I. Bd. 1. Teil: Krankheiten der Trachea und der Bronchien. 2. Teil: Krankheiten der Lungen. 667 S. II. Bd. 1. Teil: Krankheiten des Brustfells und des Mittelfells. 2. Teil: Lungenschwindsucht. 660 S. 1906. Berlin, August Hirschwald.
- Tigerstädt, Physiologie der Atmung, des Kreislaufs und des Stoffwechsels. In Nagel's Handbuch der Physiologie des Menschen, I. Bd. 2. Hälfte 1. Teil, 608 S., brosch. 8 Mk. 1906. Braunschweig, F. Vieweg u. Sohn.
- Witte k, Die Ollier'sche Wachstumsstörung. Bibliotheka medica, Abteil. 6 Heft 7, 21 S. mit 9 Tafeln und 1 Textfigur, brosch. 26 Mk. 1906. Stuttgart, C. Schweitzerbart'sche Verlagsbuchhandlung.
- Witzel, Wenzel u. Hackenbruch, Die Schmerzverhütung in der Chirurgie. 107 S., brosch. 3 Mk. 1906. München, J. F. Lehmann.

Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdr.), Naumburg a. S.

Fig. 1^a

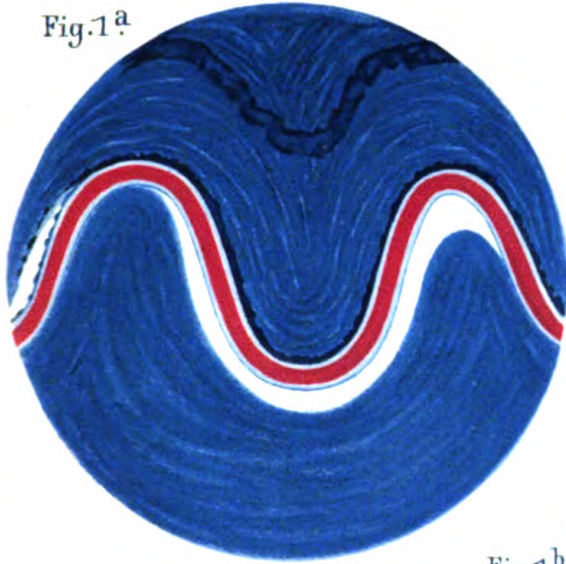


Fig. 2.

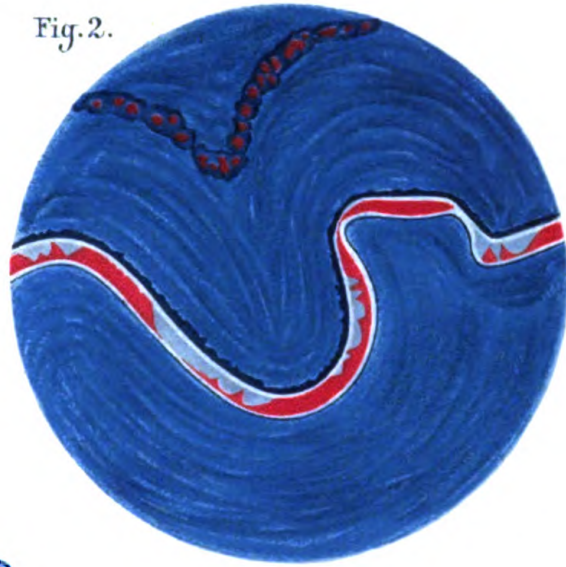


Fig. 1^b



Fig. 3.

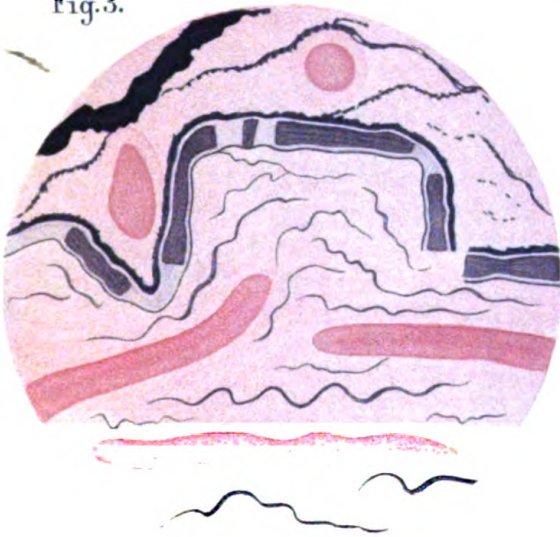


Fig. 4.

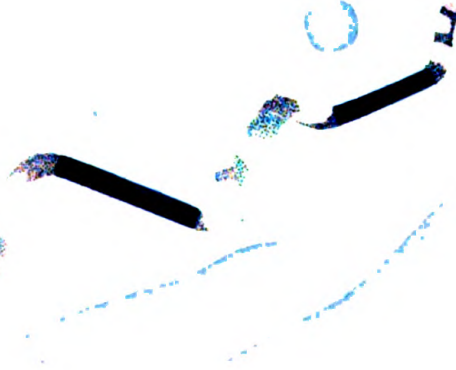


Fig. 5.

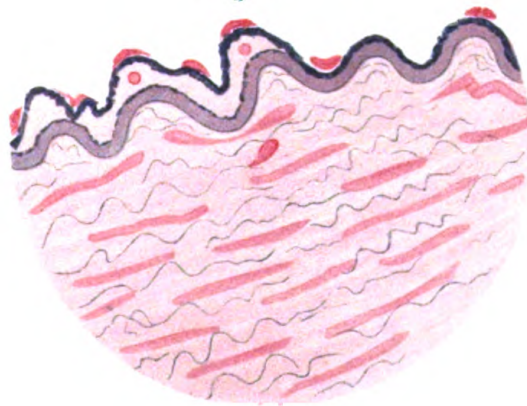


Fig. 1.

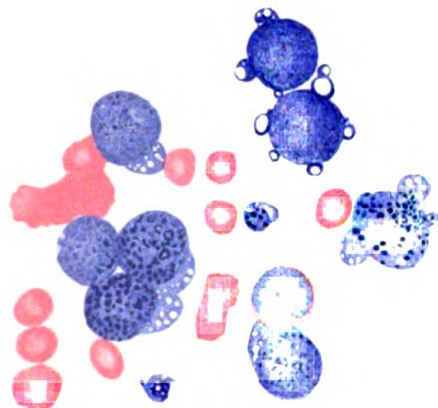


Fig. 2.

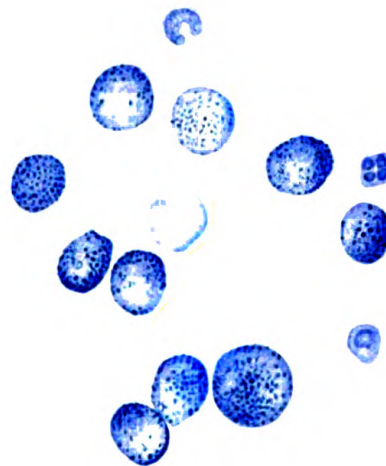


Fig. 3.

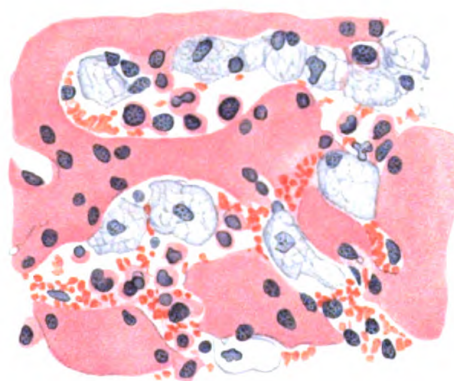


Fig. 4.

Joachim.

Verlag von F.C.W. Vogel in Leipzig

Lith. Anst. v. E. A. Funke Leipzig

DATE DUE SLIP

UNIVERSITY OF CALIFORNIA MEDICAL SCHOOL LIBRARY

**THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE
STAMPED BELOW**

7 DAY

JUN 22 1965

RETURNED

JUN 22 1965

2m-12,'19

v.87 Deutsches Archiv für kli-
1906 nische Medizin. 8955

8955

Library of the
Medical School and Hospitals

Original from
UNIVERSITY OF CALIFORNIA

