

THE LIBRARY
OF THE



CLASS B610.5

BOOK Z3e

ZEITSCHRIFT FÜR DIE GESAMTE EXPERIMENTELLE MEDIZIN

ZUGLEICH FORTSETZUNG DER
ZEITSCHRIFT FÜR EXPERIMENTELLE
PATHOLOGIE UND THERAPIE

HERAUSGEGEBEN VON

E. AL. CRHOLDEN-HALLE, A. BIEDL-PRAG, TH. BRUGSCH-BERLIN,
ENDERLEN-HEIDELBERG, H. E. HERING-KÖLN, W. HIS-BERLIN,
KRAUS-BERLIN, O. LUBARSCH-BERLIN, C. v. NOORDEN-FRANK-
FURT A. M., R. PALTAUF-WIEN, E. PAYR-LEIPZIG, C. PIRQUET-WIEN,
J. POHL-BRESLAU, F. SAUERBRUCH-MÜNCHEN, A. SCHITTENHELM-
KIEL, W. STRAUB-FREIBURG, W. TRENDELENBURG-TÜBINGEN,
P. UHLENHUTH-MARBURG

REDIGIERT VON

F. KRAUS C. PIRQUET A. SCHITTENHELM
W. TRENDELENBURG

24. BAND

MIT 56 TEXTABBILDUNGEN



UNIVERSITY OF
MINNESOTA
LIBRARY

BERLIN

VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1921

ВЪВЕДЕНИЕ
АТОМНИ
ЕНЕРГИЈА

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Tezner, Otto, und Max Turolt. Studien über die Wirkung der Verschiebung der K- und Ca-Ionen auf den überlebenden menschlichen Magen. (Mit 7 Textabbildungen)	1
Schade, H., P. Neukirch und A. Halpert. Über lokale Acidosen des Gewebes und die Methodik ihrer intravitalen Messung, zugleich ein Beitrag zur Lehre der Entzündung. (Mit 6 Textabbildungen)	11
Löhr, Hanns. Die Beeinflussung des Agglutinintiters bei Typhus abdominalis durch unspezifische Reize. (Mit 9 Kurven im Text)	57
Bonsmann, M. R. Über die Verwendung der in Körperflüssigkeiten vorhandenen Schutzkolloide beim Kongorubin. (Mit 5 Textabbildungen)	66
Fuhrmann, Ludwig, und Bruno Kisch. Vergleichende Blutuntersuchungen bei Mutter und Neugeborenem. Beobachtungen über Oberflächenspannung des Serums und Hämolyse	84
Nörr, Johannes. Über das Vorkommen der U-Zacke im Elektrokardiogramm des Pferdes. (Mit 4 Textabbildungen)	96
—, —. Über eine dissoziierte Schwankung in Herzstromkurven vom Pferd. (Mit 2 Textabbildungen)	102
Kisch, Bruno. Elektrographische Untersuchungen am flimmernden Säugtierventrikel. (Mit 10 Textabbildungen)	106
Frank, E., und M. Nothmann. Über die Wirkung parasymphicotroper Mittel (Physostigmin und Scopolamin) auf die quergestreifte Muskulatur des Menschen mit besonderer Berücksichtigung der elektrischen Erregbarkeit	129
Frisch, A., und W. Starlinger. Chemisch-physikalische Blutuntersuchungen zur Frage der Protoplasmaaktivierung	142
Santesson, C. G. Einiges über Chininwirkung auf Froschmuskeln. Kurze Bemerkung anlässlich der Arbeit von U. G. Bylsma: „Die pharmakologische Wirkung von Vuzin und Eukupin“	159
Frowein, Bernh. Über den Einfluß des Thyreoidins auf die Blutviscosität und Serumkonzentration bei Gesunden	162
Ide, Toshio. Über den Tryptophangehalt der wichtigsten Lebensmittel	166
Schenk, Paul. Über das Vorkommen von Organextraktglykosurien	208
Dresel, K., und H. Ulmann. Zur Frage der nervösen Beeinflussung des Purinstoffwechsels	214
Ziegler, Kurt. Experimentelle Untersuchungen über die Resorption von Fremdkörpern in der Bauchhöhle und ihre pathogenetische Bedeutung für Leber- und Milzerkrankungen	223
—, —. Über parenterale Resorption und Transport von Neutralfett	242
Rother, Julius, und Eugen Szegö. Über die Beeinflussung der Harnsäureausscheidung durch Röntgenbestrahlung der Thymusdrüse	262
Luger, A., und E. Lauda. Zur Ätiologie des Herpes febrilis. (Mit 4 Textabbildungen)	280

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Seeliger, S., und H. Gorke. Das Verhalten von Thromboeyten und Leukocyten im strömenden Blut und den inneren Organen nach intravenöser Zufuhr von Witte-Pepton	322
Frank, E., R. Stern und M. Nothmann. Die Guanidin- und Dimethylguanidin-Toxikose des Säugetiers und ihre physio-pathologische Bedeutung. (Mit 6 Textabbildungen)	341
Löhr, Hanns. Die Beziehungen des Agglutiningehaltes der Muttermilch zu dem mütterlichen und kindlichen Serum bei typhösen Erkrankungen	371
Meyer-Bisch, Robert. Untersuchungen über den Wasserhaushalt. II. Mitteilung. Über den Einfluß kleinster Kochsalz- und Zuckermengen auf die Brustganglymphe des Hundes. (Mit 3 Textabbildungen)	381
Stephan, Richard, und Erna Wohl. Untersuchungen über das proteolytische Serumferment	391
—, Richard. Proteolytisches Serumferment und Gerinnungsferment	407
Autorenverzeichnis	424

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität in Wien.)

Studien über die Wirkung der Verschiebung der K- und Ca-Ionen auf den überlebenden menschlichen Magen.

Von

Dr. Otto Tezner und Dr. Max Turolt.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürst Liechtensteinspende.)

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Mai 1921.)

Während die Wirkungen der verschiedenen Ionen am Skelett- und am Herzmuskel sehr genau studiert sind, liegen über den Magendarmkanal nur wenige Untersuchungen auf diesem Gebiete vor.

Starkenstein¹⁾ fand, daß Calcium und Magnesiumsalze den Tonus des nach Magnus in Ringerlösung suspendierten Katzendarms herabsetzen und die Pendelbewegungen hemmen, und daß Ortho-, Pyro- und Metaphosphorsäure infolge ihrer kalkfällenden Wirkung das Entgegen gesetzte bewirken. Nach Chiari und Fröhlich²⁾ bleiben die Dünndarmbewegungen der Katze durch Oxalatvergiftung id est Calciumfällung unbeeinflußt. Streuli³⁾ fand an der Blase, also gleichfalls an einem Hohlorgan, daß in Tyrodelösung Adrenalin hemmend, Hypophysen- und Thyreoidaeextrakt erregend wirken, daß bei Kalkmangel alle drei Agentien wirkungslos sind: das Adrenalin, weil der Tonus in der kalkfreien Lösung maximal sinkt, so daß eine weitere Erschlaffung nicht mehr möglich ist, die beiden anderen, weil Sympathicus und Vagus bei Kalkmangel unerregbar werden; Bariumchlorid wirkt auch bei Kalkmangel erregend. Der Wert der Versuche wird dadurch beeinträchtigt, daß sie nicht mit kalkfreier Tyrode-, sondern mit physiologischer Kochsalzlösung angestellt wurden, so daß die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf Calciummangel bezogen werden können.

Wir haben nun Streifen, die aus dem menschlichen Magen (meist Pylorus, einige Male aus dem Antrum) stammten, nach der Magnus'schen Methode in Ringerlösung in einem 100 ccm fassenden Gefäße suspendiert und die Einwirkung einiger Ionenverschiebungen an und für sich, sowie die Veränderungen, die infolge dieser Verschiebungen in der Wirkungsweise vagaler und sympathischer Gifte eintreten, studiert.

Z. f. d. g. exp. Med. XXIV.

1

Die Art des Materials, die Art seiner Entnahme und Vorbereitung zum Versuch sowie die Methodik sind in einer früheren Arbeit von uns (S. 278) genau beschrieben*).

1. Wirkung des Calciumüberschusses in der Ringerlösung.

Setzt man einem rhythmisch schreibenden Pylorus- oder Antrumstreifen 1 ccm einer 2proz. Calciumchloridlösung zu, so stellt er seine Bewegungen ein; kleinere Dosen wie etwa 1—8 ccm von 1 promilligen Lösungen bleiben völlig wirkungslos, so daß kein Grund zur Annahme vorliegt, daß der scheinbar lähmenden Kalkwirkung eine erregende vorausgeht.

Diese Lähmung des Magenpräparates könnte sowohl einen nervösen, wie auch einen muskulären Ursprung haben; die vorliegende Literatur gibt über die Art dieser Kalkwirkung keinerlei Aufschluß. Die nähere Analyse dieser Kalklähmung ergibt mit voller Sicherheit, daß der muskuläre Apparat an dieser Erscheinung unbeteiligt ist, und daß nur Änderungen in der Erregbarkeit der nervösen Elemente ihr zugrunde liegen. Wird nämlich der durch Kalkzusatz stillgestellte Magen mit Acetylcholin, welches die Vagusendigungen erregt, versetzt, so tritt

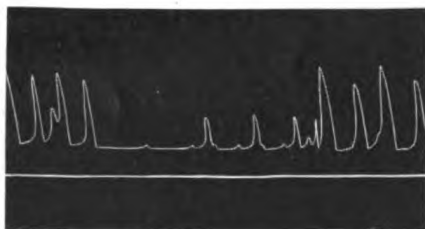


Abb. 1. Antrum pylori in Ringerlösung (nach Magnus); bei *a* Zusatz von 2 ccm CaCl_2 , 2proz.: Hemmung, die bei *b* durch 1 ccm Acetylcholin, 1 promill., durchbrochen wird.

sofort die vor dem Kalkzusatz bestandene, regelmäßige Rhythmik des Pylorusstreifens wieder auf, in manchen Fällen scheint sich sogar eine Verstärkung der Acetylcholinwirkung einzustellen (Abb. 1). Man ersieht aus diesen stets mit dem gleichen Ergebnis ausgeführten Versuchen, daß die Ruhigstellung des Pylorus durch Kalküberschuß mit vagotrop erregenden Giften leicht überwunden werden kann, so daß

mit großer Wahrscheinlichkeit eine durch Kalküberschuß hervorgerufene Muskellähmung ausgeschlossen werden kann. Die Kalklähmung des Pylorus kann noch auf einem zweiten Wege behoben werden. Setzt man zu dem gelähmten Pylorusstreifen 1 ccm einer 2proz. Bariumchloridlösung hinzu, so beginnt derselbe augenblicklich sein rhythmisches Spiel, das erst wieder durch einen großen Überschuß von Calciumchlorid unterbrochen werden kann. Auch dieser Erregungsmechanismus weist auf eine nervöse Erregungshemmung der Kalksalze hin, da nach unserer Auffassung die Barytsalze, welche die rhythmischen Magenbewegungen

*) Tezner und Turolt, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **12**, 275, 1921. In dieser Arbeit ist ein störender Druckfehler unterlaufen. Bei der Zusammensetzung der Ringerlösung muß es statt CaCl_2 1,2 g richtig lauten CaCl_2 0,24 g.

hervorrufen, die automatischen Ganglienapparate der Magenwand in ähnlicher Weise erregen, wie die Kammerautomatie am Herzen. Die Kalklähmung des menschlichen Pylorus wäre demnach bedingt, entweder durch Erregung der sympathischen Hemmungsapparate oder durch Erregbarkeitsherabsetzung der automatischen, in der Magenwand befindlichen, dem Auerbachschen Plexus entsprechenden Ganglien. Zur Entscheidung dieser Frage wurde die Kalkwirkung an Präparaten untersucht, an welchen durch 3 ccm einer 1 proz. Nicotinslösung die automatischen Ganglien gelähmt worden waren; indes verhielten sich die menschlichen Magenstreifen dem Nicotin gegenüber ähnlich, wie der isolierte Katzendarm in den Magnusschen Versuchen, in denen eine dauernde Lähmung des Auerbachschen Plexus nicht gelang. Trotz großer Nicotindosen blieb die Automatie aufrecht und erst große Dosen von Calciumchlorid bewirkten eine Verlangsamung der lebhaften rhythmischen Bewegungen, Adrenalinzusatz vollständige Hemmung.

Aus den einer bequemeren Analyse zugänglichen Verhältnissen am Herzen wissen wir, daß Kalksalze vorwiegend die sympathischen Endapparate reizen und es wäre nach dieser Analogie möglich, daß auch im Verdauungstrakt die Kalksalze vorzüglich die Hemmungsfasern des Sympathicus erregen und auf diese Weise die Ruhigstellung der Pylorusperistaltik bewirken. Zu bemerken wäre noch, daß der Tonus des Pylorus durch Kalkzusatz zu der normalen Nährflüssigkeit keine Herabminderung erfahren hat.

Es ist wahrscheinlich, daß die gleiche Wirkungsweise, welche sich in unseren Versuchen für den menschlichen Magen ergeben hat, auch für den menschlichen Darm zutrifft, so daß auch hier die bekannte darmberuhigende Wirkung des Kalkes nicht auf eine direkte Beeinflussung des Muskelsystems, sondern der nervösen Elemente zurückzuführen sein dürfte.

Es war naheliegend zu untersuchen, wie sich unser Präparat, welches durch Kalküberschuß der Nährlösung ruhig gestellt war, gegenüber Giften verhält, die normalerweise sei es durch Erregung des Sympathicus, sei es durch Vagusreizung wirken, wie das Adrenalin und das Acetylcholin. Es zeigte sich, daß, wie zu erwarten war, die Hemmungswirkung des Adrenalins durch Kalküberschuß gefördert wurde, indem die Ruhigstellung des Pylorusstreifens längere Zeit anhielt als in normaler Ringerlösung. Die Beobachtungen über die Acetylcholinwirkung unter den gleichen Verhältnissen ergaben, daß an dem durch Kalküberschuß stillgestellten Magenpräparat Acetylcholin eine Erregung herbeiführt, welche der in der normalen Nährlösung nahezu völlig gleicht. Eine Abschwächung sieht man in der Regel nicht, was sich durch die Annahme erklären läßt, daß der Kalküberschuß die Erregbarkeit der vagalen Nervenendigungen nicht direkt wesentlich ändert; falls er nach

unserer Annahme nur auf indirektem Wege durch Erregung des hemmenden Sympathicus den vagalen Tonus schwächt, muß die Acetylcholinwirkung im wesentlichen ungeändert bleiben.

2. Wirkung des Kaliumüberschusses in der Ringerlösung.

Zusatz von 2—4 ccm 2proz. Kaliumchloridlösung zu der normalen Ringerschen Flüssigkeit bewirkt eine beträchtliche Frequenzsteigerung der Kontraktionen des Pylorusstreifens, während die Kontraktionshöhe nur wenig beeinflußt wird. Es gelingt regelmäßig, den durch Kaliumchlorid mäßig erregten Pylorusstreifen durch Adrenalin in seinen Bewegungen zu hemmen.

Eine genauere Analyse der Kaliwirkung gibt folgende Abb. 2. Wir sehen einen Antrumstreifen, der spontan nur kleine Pendel-

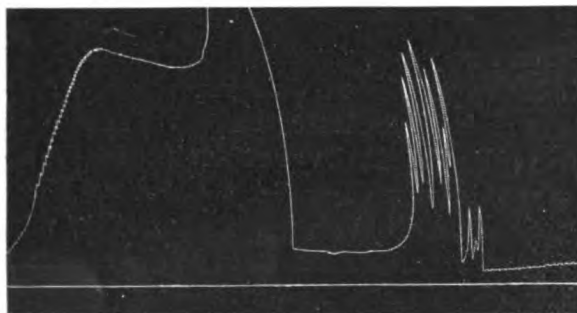


Abb. 2. Spontan nicht schreibender Pylorus in Ringerlösung (nach Magnus). Trotz Zusatz von 2 ccm Atropin 1proz. bei *a* treten auf Zusatz von 4 ccm KCl 2proz. bei *b* kräftige Kontraktionen auf, die durch 4 ccm CaCl₂ 2proz. bei *c* völlig gehemmt werden. 7 ccm KCl 2proz. durchbrechen bei *d* die Hemmung und erzeugen maximalen Krampf. 3 ccm Atropin 1proz. bei *e* bleiben ohne Wirkung; auf Zusatz von 3 ccm Papaverin 1proz. bei *f* löst sich der Krampf.

bewegungen ausführt. Zusatz von 2 ccm 1proz. Atropins bleibt wirkungslos; 4 ccm 2proz. Kaliumchloridlösung erzielen prompt eine Erregung, die durch 4 ccm Calciumchlorid sofort völlig gehemmt wird; 7 ccm 2proz. Kaliumchlorids durchbrechen die Hemmung, die Erregung steigert sich bis zum Krampf, der durch 3 ccm 1proz. Atropins unbeeinflußt bleibt,

während ihn 4 ccm Papaverin (1proz.) völlig lösen.

Da die Kalierregung weder durch Atropin beeinträchtigt, noch auch ihr Eintreten durch vorangegangene Atropingaben verhindert wird, kann es sich nicht um eine Erregung des Vagus handeln; andererseits macht die Beeinflussung der Erregung durch Adrenalin eine rein muskuläre Entstehung unwahrscheinlich; es dürfte daher neben einer muskulären Wirkung des Kaliums, welche bei großen Dosen in einem maximalen Krampf zweifellos in Erscheinung tritt, eine nervöse vorhanden sein, die in einer Erregung des automatischen Gangliensystems bestehen könnte. Falls diese Auffassung richtig ist, hätte die Kaliumwirkung auf die Magenbewegungen eine große Ähnlichkeit mit der Wirkung der Barytsalze auf das gleiche Präparat; auch hier scheint die Annahme gerechtfertigt zu sein, daß neben der Muskulatur der automatische

Ganglienapparat erregt wird, wie dies auch jüngst wieder Boulet⁴⁾ an dem überlebenden menschlichen Ureter feststellen konnte. Indes lassen folgende Versuche auch eine andere Deutung der Kaliumwirkung zu. Die obenangeführte Kurve zeigt den Antagonismus zwischen Kalium und Calcium, sowie die Bedeutung der Gleichgewichtsverschiebung dieser Ionen für das Endergebnis; es ergibt sich, daß Calciumsalze die Kaliumerregung hemmen können und daß andererseits die Calciumlähmung durch Kalisalze behoben wird; es würde sich demnach um einen gegenseitigen Antagonismus handeln, ähnlich wie wir es schon früher bei der Einwirkung von Calcium- und Barytsalzen gesehen haben. Auch hier wurde der Einfluß des Adrenalins einerseits und des Acetylcholins andererseits auf den unter Kaliüberschuß arbeitenden Pylorusstreifen geprüft. Vom Adrenalin haben wir bereits bemerkt, daß es die Kaliumwirkung vorübergehend abschwächt; wir können nun hinzufügen, daß die Kaliumerregung das Zustandekommen der vollen Adrenalinwirkung hindert; die gleiche Dosis, die im normalen Ringer eine völlige Hemmung herbeiführt, führt nach Kaliumzusatz nur zu einer sehr geringen Verminderung der Kontraktionshöhe.

Gerade die Beziehungen, welche in den vorstehenden Versuchen zwischen der Kalium- und Adrenalinwirkung festgestellt worden sind, lassen daran denken, daß die Kaliumsalze bei Abwesenheit von Kalksalzen entweder den Tonus der hemmenden sympathischen Endapparate schwächen oder sie völlig lähmen. Dafür spricht auch der gegenseitige Antagonismus der Kalium- und Calciumsalze; denn der hemmende Einfluß der letzteren auf die Magenbewegungen wurde von uns schon weiter oben dahin gedeutet, daß es sich hierbei um eine Erregung der sympathischen Hemmungsfasern handle. Die erregende Wirkung der Kaliumsalze käme also nach dieser Vorstellung dadurch zustande, daß sie durch Beseitigung der sympathischen Hemmung die Erregbarkeit der vagalen oder automatischen Nervenapparate steigern. Es würde dann verständlich sein, daß die erregende Kaliumwirkung oder die lähmende Kalkwirkung nur dadurch zustande kommt, daß das Gleichgewicht zwischen den sympathicusfördernden Kalksalzen und den sympathicuslähmenden Kalisalzen gestört ist.

Beim Acetylcholin konnten wir weder eine Steigerung noch eine Abschwächung der Wirkung feststellen; setzt man einem durch Kaliumchlorid erregten Pylorus Acetylcholin zu, so tritt weder Frequenzsteigerung noch Verstärkung der Kontraktionen ein; die Erregung dauert unverändert fort, hält vielleicht nur etwas länger an, ohne daß es möglich ist, festzustellen, ob diese fort-dauernde Erregung dem Acetylcholin oder dem Kaliumchlorid zuzuschreiben ist.

3. Wirkung der calciumfreien Ringerlösung.

Zu diesen Versuchen wurde eine Ringerlösung von der eingangs erwähnten Zusammensetzung benützt, nur mit dem Unterschiede, daß das Calciumchlorid weggelassen wurde. Bringt man einen Pylorusstreifen von normalem in calciumfreien Ringer, so tritt entweder völliger Stillstand oder doch eine Abnahme der Kontraktionsstärke, bisweilen auch ihrer Frequenz ein (Abb. 3). Dieser Stillstand dauert ziemlich lange. Wir konnten in einem Falle spontane Erholung nach einer Stunde beobachten, ganz ähnlich wie am Herzen; ob es sich hier um ein regelmäßiges Vorkommnis handelt, können wir allerdings nicht sagen, da unser immerhin beschränktes Material eine öftere Wiederholung dieses Versuches nicht erlaubte. Wir sehen somit, daß sowohl



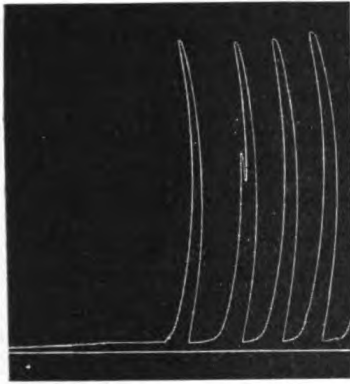
Abb. 3. Pylorus in calciumfreier Ringerlösung; die großen Kontraktionen fehlen völlig; 0,1 cem Acetylcholin 1 promill. (bei a) bewirkt nur sehr geringe Steigerung der kleinen Kontraktionen.

bei Überschuß der Kalksalze als auch bei Calciummangel eine Hemmung der Pylorusbewegungen einsetzt. Dieser scheinbare Widerspruch ist aber in ähnlicher Weise, wie bei der Kalkwirkung auf das Herz zu erklären, indem auch hier die Erregbarkeit des vagalen Apparates an einen gewissen Kalkgehalt gebunden ist. Während der Kalküberschuß die Erregbarkeit der hemmenden sympathischen Apparate erhöht und dadurch die Bewegungshemmung erzeugt, beseitigt der Kalkmangel die für die normale Pylorusrhythmik nötigen Vagusimpulse, indem er die Vaguserregbarkeit, die an einen gewissen Kalkgehalt der Gewebe gebunden ist, wie dies schon Versuche von Chiari und Fröhlich²⁾ zeigen, aufhebt. In der Tat erzeugen Pharmaka, welche sonst durch Vagus-erregung die Magenbewegungen steigern, am kalkfreien Pylorusstreifen nur sehr geringe Wirkungen. (Siehe Abb. 3.) Außerdem dürfte wohl noch eine geringere Anspruchsfähigkeit des Erfolgsorgans selbst vorliegen, ähnlich wie sie am Herzen in kalkfreier Ringerlösung in Erscheinung tritt; diese Annahme gewinnt an Wahrscheinlichkeit durch die Tatsache, daß wir in kalkfreier Lösung nicht nur eine Hemmung der Automatie und eine geringere Empfindlichkeit dem Acetylcholin gegenüber, sondern in einigen Versuchen auch eine geringere Wirkung des Adrenalins, verglichen mit jener in normaler Ringerlösung, beobachten konnten.

4. Wirkung des Kaliummangels in der Ringerlösung.

Auch hier blieb die Zusammensetzung der Ringerlösung die gleiche wie früher erwähnt, nur wurde Kaliumchlorid weggelassen. Man hätte von vorneherein annehmen können, daß die Ergebnisse, die man bei

Anwendung einer derart zusammengesetzten Nährlösung verzeichnen kann, nicht grundsätzlich unterschieden sind von jenen, die wir bei



a

Abb. 4. Pylorus in Ringerlösung (nach Magnus); bei a wird das Präparat in kalifreie Ringerlösung gebracht: vollständige, dauernde Hemmung.

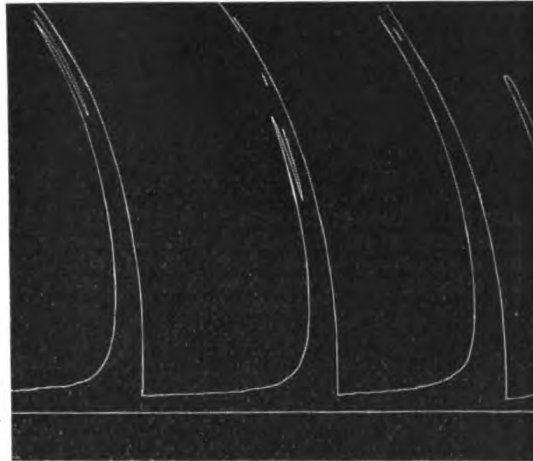
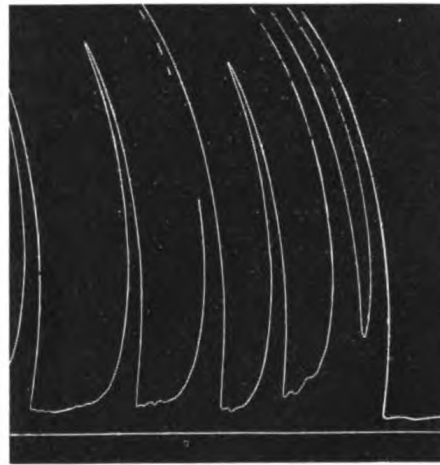


Abb. 5a. Pylorus in Ringerlösung (nach Magnus); rhythmische große Kontraktionen in Intervallen von $3\frac{1}{2}$ Min.

Kalküberschuß in der Nährlösung erhielten. Immerhin zeigten sich einige bemerkenswerte Unterschiede, indem nicht in allen Fällen eine Abschwächung oder Aufhebung der Magenrhythmik wie bei Kalküberschuß eintrat (Abb. 4), sondern vielfach eine Verstärkung der Magenbewegungen einsetzte (Abb. 5a u. 5b). Besonders deutlich zeigte sich der Unterschied dann, wenn die vagalen Nervenendigungen durch Acetylcholin erregt worden waren; während in der kalk- und kaliumhaltigen Ringerlösung bei träger Magenbewegung Acetylcholin nur einen geringen Ausschlag hervorrief, wurde seine Wirkung aufs mächtigste gesteigert, in Nährflüssigkeiten, in denen die Kalisalze fehlten (Abb. 6a u. 6b). Auch Katzen-
darm, den wir einmal in unsere Untersuchungen einbezogen, zeigte die gleiche Steigerung der Acetylcholinwirkung in kalifreier Lösung. Auch nach Adrenalin sprachen



b a

Abb. 5b. Derselbe Pylorus in kalifreier Ringerlösung. Von a bis b Erholung; hierauf hochgradige Frequenzsteigerung; die Intervalle werden auf $1-1\frac{1}{2}$ Minuten verkürzt.

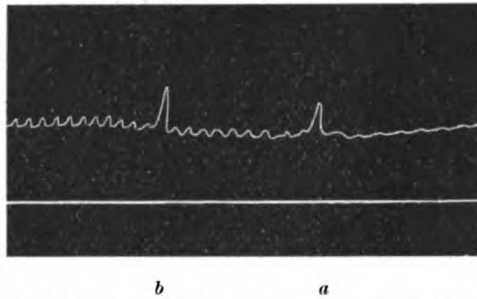


Abb. 6a. Pylorus in Ringerlösung (nach Magnus) führt spontan nur kleine Pendelbewegungen aus; bei *a* Zusatz von 0,1 cem Acetylcholin 1 promill., bei *b* Zusatz von 0,2 cem Acetylcholin 1 promill.: geringe Kontraktion.

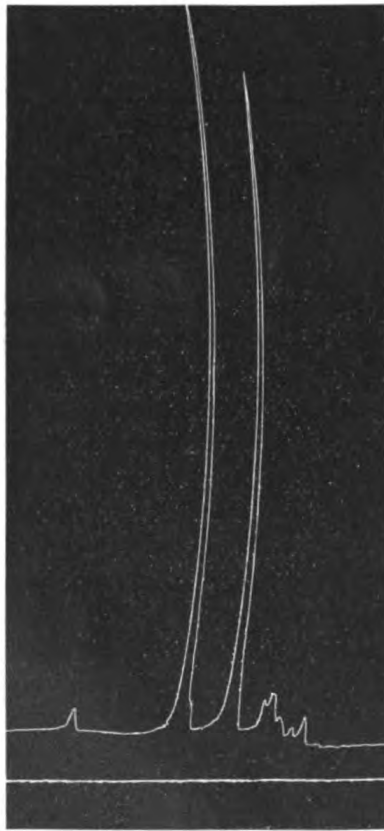


Abb. 6b. Derselbe Pylorus in kalifreier Ringerlösung; bei *a* Zusatz von 0,2 cem Acetylcholin 1 promill.; es erfolgen 2 Kontraktionen, die jene in normalem Ringer an Stärke bei weitem übertreffen.

derartig behandelte Magenpräparate zum Unterschiede von solchen in normalen Ringerlösungen viel lebhafter an, indem rasch eine völlige Hemmung der Magenperistaltik einsetzte (Abb. 7a u. 7b). Die Erklärung dieser merkwürdigen Beobachtungen kann nicht mit Sicherheit gegeben werden, doch scheint es uns, daß die folgende, den beschriebenen Tatsachen den geringsten Zwang

aufzulegen würde: da, wie früher ausgeführt wurde, der Angriffspunkt der Kaliumsalze möglicherweise auch in die automatischen Zentren verlegt werden könnte, so dürften bei Kaliummangel der Nährlösung diese in ihrer Erregbarkeit herabgesetzt sein; es wäre durchaus möglich, daß eine ähnliche Wechselwirkung, wie wir sie zwischen dem vagalen und sympathischen System anzunehmen allen Grund haben, auch zwischen den automatischen Zentren und den übrigen Teilen der vegetativen Nervenendigungen bestehen, so daß bei herabgesetzter Erregbarkeit der automatischen Ganglien des

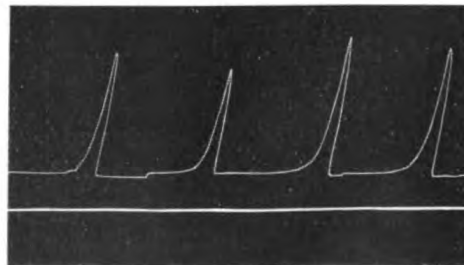


Abb. 7a. Pylorus in Ringerlösung (nach Magnus). Rhythmische Kontraktionen in Intervallen von 3 Minuten. Bei *a* und *b* Zusatz von 0,2 cem Adrenalin 1:10000: keine Wirkung.

Enteric-Systems jene der sympathischen und parasymphatischen Nervelemente ansteigt. Eine ähnliche Annahme wird ja zur Erklärung der verschiedenen Atropinwirkungen auf den tonisierten und erschlafften Darm herangezogen. Es ist demnach leicht einzusehen, daß bei der durch Kalimangel erzeugten herabgesetzten Erregbarkeit des Gangliensystems jener Teil des übrigen vegetativen Apparates für die Magenbewegung bestimmend sein wird, welcher in seinem Tonus überwiegt. Wir glauben, daß sich auf diese Weise zwanglos der Unterschied zwischen der Wirkung der kalkreichen und der kalifreien Nährlösung auf die Magenbewegungen erklären läßt.

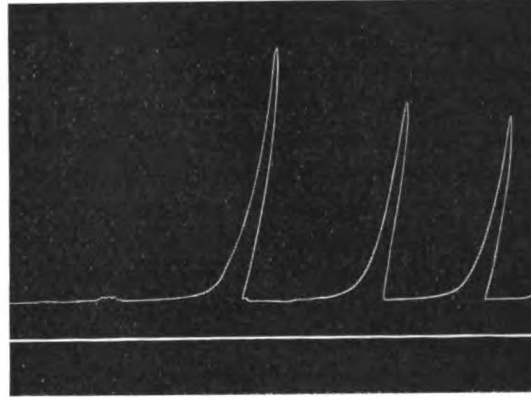


Abb. 7 b. Derselbe Pylorus in kalifreier Ringerlösung; die Kontraktionen etwas höher; bei a Zusatz von 0,2 ccm Adrenalin 1:10 000 vollständige Hemmung.

Zusammenfassung.

Der besseren Übersicht wegen stellen wir die Ergebnisse in folgender Tabelle zusammen:

Nährlösung	Wirkung der Nährlösung a. d. Magenbewegung	Wirkung von Adrenalin	Wirkung von Acetylcholin	Wirkung von Atropin	Wirkung von Papaverin
Kalkreiche Nährlösung	Hemmung	Verstärkung der hemmenden Adrenalinwirkung	Durchbricht die Hemmung	—	—
Kalireiche Nährlösung	Erregung	Schwächt die hemmende Adrenalinwirkung	Kein deutlicher Einfluß	Ohne Einfluß	Hemmt die Erregung
Kalkfreie Nährlösung	Hemmung	Schwächt die hemmende Adrenalinwirkung	Schwächt die Acetylcholinwirkung	—	—
Kalifreie Nährlösung	Bald Erregung, bald Hemmung	Verstärkung der hemmenden Adrenalinwirkung	Verstärkung der erregenden Acetylcholinwirkung	—	—

Es ergibt sich demnach:

1. Kalkzusatz zur Ringerlösung hemmt die Magenbewegungen; diese Hemmung wird durch Acetylcholin und Bariumchlorid durchbrochen, bleibt nach Vorbehandlung mit Nicotin bestehen und ist

wahrscheinlich auf Erregung des Sympathicus zu beziehen; die Adrenalinwirkung ist in calciumreicher Ringerlösung stärker als in normaler.

2. Kaliumzusatz zur Ringerlösung erregt die Automatie; diese Erregung wird nicht durch Atropin, wohl aber durch Papaverin aufgehoben; sie steigert sich bei großen Dosen bis zum muskulären Krampf; neben der Muskelwirkung ist infolge der Lähmung der sympathischen Hemmungsfasern auch eine Erregung der nervösen Endapparate mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen; das Kalium verhält sich ganz ähnlich wie das Barium und zeigt auch wie dieses einen gegenseitigen Antagonismus mit Calcium. Kaliumzusatz ist ohne Einfluß auf die Acetylcholinwirkung, schwächt die Adrenalinwirkung.

3. In kalkfreier Nährlösung tritt eine Hemmung der Magenbewegungen ein, die auf Herabsetzung der Vaguserregbarkeit sowie eine geringere Anspruchsfähigkeit des Erfolgsorgans zurückzuführen sein dürfte. Acetylcholin wirkt schwächer als in normaler Ringerlösung.

4. In kalifreier Nährlösung zeigen einige Präparate eine Verstärkung, einige eine Hemmung der rhythmischen Bewegungen; sowohl Adrenalin als Acetylcholin weisen eine gegenüber normalem Ringer verstärkte Wirksamkeit auf.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Starckenstein, H., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **77**, 45. 1914. —
²⁾ Chiari und Fröhlich, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **66**, 201. 1911. —
³⁾ Streuli, Zeitschr. f. Biol. **66**, 168. 1916. — ⁴⁾ Boulet, L., Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **83**, 790. 1920. — ⁵⁾ Tezner und Turolt, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **12**, 275. 1921.
-

Über lokale Acidosen des Gewebes und die Methodik ihrer intravitalen Messung, zugleich ein Beitrag zur Lehre der Entzündung.

Von

H. Schade, P. Neukirch und A. Halpert.

(Aus dem Physikochemischen Laboratorium der Medizinischen Universitätsklinik
Kiel [Dir.: Prof. Schittenhelm].)

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Mai 1921.)

Die mit zuverlässiger Methodik bei 40 mm CO₂-Spannung gefundenen Werte der H-Ionen des Blutes bewegen sich beim gesunden Menschen innerhalb der sehr engen Grenzen von etwa $p_{H87^{\circ}} = 7,40$ bis 7,30, resp. $[H]_{87^{\circ}} = 0,40 \cdot 10^{-7}$ bis $0,50 \cdot 10^{-7}$ (L. Michaelis, K. Hasselbalch u. a.). Diese Zahl der H-Ionen und zugleich damit auch eine entsprechend zu berechnende Zahl der OH-Ionen wird vom Blut des menschlichen Körpers mit einer ganz außerordentlichen Konstanz gewahrt, eine Erscheinung, welche in Anlehnung an die Benennung der artähnlichen Konstanz auf osmotischem Gebiet (Isotonie) von dem einen von uns kurz als H-OH-Isoionie des Blutes bezeichnet ist¹⁾. Auch unter pathologischen Verhältnissen wird die H-OH-Isoionie mit größter Exaktheit festgehalten. Die überhaupt vorkommenden Schwankungen sind so gering, daß die H-Ionenmessung des Blutes bislang für praktisch-klinische Zwecke, d. h. für die Fragen der Diagnose und Therapie, keine direkte Verwertbarkeit erlangt hat. Gleichwohl hat die physikochemische Untersuchung des Blutes vermittelt der Methoden der H-Ionenmessung auch für die praktische Medizin wertvolle Bereicherungen ergeben. Schon die Tatsache dieser Konstanterhaltung an sich ist klinisch von nicht geringer Bedeutung. Noch wichtiger aber ist es, daß sich bei der weiteren Untersuchung dieser Verhältnisse ein Einblick in die Art jener Vorgänge gewinnen ließ, durch welche der menschliche Körper regulatorisch die Aufrechterhaltung des H-Ionenbestandes im Blute bis zu dem gekennzeichneten Grad von Exaktheit zu Wege bringt. Eine „innere“ und eine „äußere“ Regulierung werden unterschieden. Der „innere Regulierungsmechanismus“, welcher die Vorgänge der

¹⁾ H. Schade, Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. 1920. Verlag Th. Steinkopff-Dresden.

H-Ionennivellierung im Bereich der Blutmasse selber umfaßt und auf dem Ausgleich der Säuren mit den Puffersubstanzen des Blutserums sowie auf einem Austausch von Stoffen zu den roten Blutkörperchen beruht, darf heute zu wesentlichem Teile als quantitativ gesetzmäßig geklärt gelten. Aber auch die „äußere Regulierung vermittelt Ausscheidung“ hat neuerdings, namentlich durch die Arbeiten von K. Hasselbalch und von H. Winterstein einen präzisen Inhalt und damit eine stark erhöhte Bedeutung gewonnen. Die H-Ionen des Blutes sind es, die selber als „Reiz zur Atemauslösung“ fungieren: Sobald im Blut ein ganz bestimmter Schwellenwert der H-Ionen überschritten wird, bewirkt sofort das Übermaß der H-Ionen die Ingangsetzung der Atmung, und es wird von der Säure des Blutes am Anteil der Kohlensäure jedesmal soviel durch die Atmung entfernt, daß das Blut zur normalen „aktuellen Reaktion“, d. h. zum richtigen Stand seiner H-Ionen zurückkehrt. Dies gilt auch für jene pathologischen Zustände des Blutes, die man klinisch seit langem als Acidosen bezeichnet. Auch hier ist die H-Ionenzahl des Serums im Höchsthalle nur kaum merklich, meistens aber gar nicht gegen die Norm verschoben; ein Sauerwerden des Blutes in dem Sinne, daß die H-Ionen an Zahl die OH-Ionen überwiegen, wird unter keiner Bedingung, selbst nicht bei schwerster diabetischer Acidose mit Koma gefunden (L. Michaelis u. a.). Die Lehre der Acidose hat demgemäß ihre Berichtigung erfahren: Nicht organische Säuren als solche, sondern lediglich Salze derselben sind es, die im acidotischen Blut in vermehrter Menge kreisen; jeder bei der inneren Regulierung des Blutes etwa noch verbleibende Überschuß an H-Ionen wird ständig sofort von der Lunge durch eine exakt angepaßte CO_2 -Mehrausscheidung ausgeglichen, bis die Niere die Zeit findet, das Blut von der Beladung mit den nicht-flüchtigen, in Salzform vorhandenen Säuren definitiv zu befreien. Für das Blut, wie es bei der Acidose im Körper kreist, ist sonach charakteristisch, daß eine Vermehrung an organischen Salzen mit einer Verminderung an Kohlensäure in solchem Verhältnis verbunden ist, daß trotz der geänderten Blutzusammensetzung doch stets der Normalwert der H-Ionen resp. ein ihm ganz außerordentlich nahestehender Wert erhalten bleibt. Jene additiv hinzutretende Lungenregulierung bedingt, daß im Blut eine außerordentlich weitgehende Beschlagnahme der Pufferreserven durch Säuren möglich ist, ohne daß im Wert der H-Ionen eine Änderung der Blutreaktion auftritt. Zur Feststellung des H-Ionenverhältnisses des Blutes, d. h. zur Feststellung dessen, was man als aktuelle Reaktion bezeichnet, ist praktisch allein die H-Ionenmessung vermittelt der Gaskettenmethode geeignet. Völlig anders nach Art und Ziel sind die Methoden der Titration und der Tonometrie des Blutes. Bei ihnen wird durch Bestimmung des jeweiligen Säurebindungsvermögens die Menge der noch verfügblichen Pufferreserven

gemessen. Speziell beim Blut ist der Wert dieser letzteren Methoden ein großer. Er besteht darin, daß diese Methoden auch dann, wenn die H-Ionenkonzentration wie im Blut durch eine Extraregulierung konstant gehalten wird, den Grad der Säurebeladung noch messen. ✕

Das Quellgebiet des Säurezustroms zum Blut liegt in den Organen, letzthin in deren Zellen. Theoretisch steht zu erwarten, daß eine jede Zelle während ihrer Funktion zufolge des Abbaustoffwechsels einen Herd der Säureausströmung darstellt und daß von solchen Zentren ausgehend durch das Bindegewebe hindurch in der Richtung zum Gefäßsystem ein Gefälle der H-Ionenkonzentration vorhanden ist, welches schließlich in der Blutbahn nach Ankunft der venösen Blutmasse in der Lunge — dank der dort eintretenden regulatorischen Kohlensäureentlastung — bei dem physiologischen H-OH-Isoioniewert als seinem Niedrigstniveau endet.

Einige erste Daten solchen Gefälles sind bereits bekannt. Wenn man nicht, wie es zwecks Gewinnung von Vergleichswerten bei verschiedenen Individuen notwendig und demnach bei der klinischen H-Ionenmessung üblich ist, die Bestimmung bei einheitlich festgelegtem (40 mm) Kohlensäuredruck ausführt, sondern den H-Ionenstand des arteriellen und des venösen Blutes bei dem jeweils zugehörigen Kohlensäuredruck mißt, so tritt schon im Bereich des Blutes selber ein merkliches Gefälle der H-Ionen zutage. R. Höber¹⁾, welcher als erster diese Unterschiede der CO₂-Spannung für die H-Ionenmessung in Rücksicht zog, fand, daß die [H⁺] des Blutes bei einem Rückgang der CO₂-Spannung von etwa 0,054 auf 0,028 Atmosphären bis fast auf die Hälfte des Ursprungsbeitrages zurückgeht. Hasselbalch und Lundsgaard²⁾ haben für das CO₂-Spannungsintervall des normalen Kreislaufs im Blut eine Differenz der [H⁺] von etwa 36% gemessen. Solcher Unterschied zeigt in deutlicher Art das Vorhandensein eines H-Ionengefälles zwischen dem Blut der Arterien und Venen. Für die richtige Einschätzung dieses Gefälles zur praktischen Bewertung ist aber zu beachten, daß die Wasserstoffzahl des Blutes an sich außerordentlich klein ist, daß demnach auch eine Differenz von 36% im absoluten Betrag nur eine minimale Größe bedeutet. Das arterielle Blut ist ganz schwach alkalisch, es befindet sich in erheblicher Nähe des Neutralpunktes; aber auch das venöse Blut mit seiner höheren Wasserstoffzahl bleibt noch deutlich alkalisch; es ist dem Grenzpunkt des Neutralen nur ein wenig mehr genähert.

Das Problem der H-Ionengefälle zwischen dem Blut und den Geweben ist von L. Michaelis und A. Kramsztyk³⁾ sowie von

¹⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **99**, 586. 1903.

²⁾ Biochem. Zeitschr. **38**, 84. 1912.

³⁾ Biochem. Zeitschr. **62**, 180. 1914.

Handwritten notes:
= ...
... 7.3
... 7.84

H. Pechstein¹⁾ in sehr interessanter Weise in Angriff genommen. Um die H-Ionenmessung beim Gewebe mit der Michaelisschen Methodik durchführen zu können, wurden aus Geweben der verschiedensten Organe (Leber, Niere, Herz, Muskel u. a.) sogleich nach der Entnahme aus dem frisch getöteten Tier vermittelt mechanischer Zerkleinerung und Extraktion des Breies mit Wasser Rohsäfte und — zur Vermeidung der sofort sich geltend machenden postmortalen fermentativ-autolytischen Säurebildung — auch Kochsäfte gewonnen. Die Untersuchung dieser Säfte führte zu dem Schluß, daß „wir ohne einen merklichen Fehler zu begehen, die $[H^+]$ der Gewebssäfte so, wie sie im lebenden Organismus vorhanden ist, gleich $1,5 \cdot 10^{-7}$ ansetzen dürfen, das ist genau neutrale Reaktion, jedenfalls sehr deutlich verschieden von der $[H^+]$ des Blutes (bei 38° $0,45 \cdot 10^{-7}$)“ (l. c.). H. Pechstein (l. c.) hat diese Untersuchungsart auf die Prüfung des Reaktionsunterschiedes beim ruhenden und arbeitenden Muskel ausgedehnt und — bei den Gewebsextrakten — von völliger Ruhe bis zu völliger Erschöpfung der Muskulatur ein Ansteigen der $[H^+]_{18^\circ}$ von $0,37 \cdot 10^{-7}$ bis zu $1,4 \cdot 10^{-7}$ gefunden. Ein Vergleich kann diese letzteren, auf 18° bezogenen Werte in ihrer praktischen Größe veranschaulichen: der Muskel reagiert bei Ruhe alkalisch, aber weniger alkalisch als eine $1/1\,000\,000$ normale NaOH-Lösung, und der Muskel wird bei der Erschöpfung sauer, aber wiederum weniger sauer als eine $1/1\,000\,000$ normale HCl-Lösung.

H-Ionendifferenzen solchen Betrages sind zweifellos für das Zellleben bereits von der größten Bedeutung. Sie vermögen den Quellungsgrad der Gewebs- und Zellkolloide zu verändern²⁾, sie können den Grad und sogar Richtungssinn der adsorptiven Vorgänge entscheidend beeinflussen³⁾, sie bringen für die Erregbarkeit des Nervensystems starke Modifizierungen⁴⁾ und haben in der genannten Breite der Schwankungen für den Stoffwechselfersuch am überlebenden Herzmuskel Änderungen des Zuckerverbrauchs bis fast zum Hundertfachen zur Folge⁵⁾. Eine möglichst genaue Kenntnis der örtlichen H-Ionenverhältnisse im Gewebe ist daher nicht nur physiologisch, sondern ebenso sehr auch klinisch für zahlreiche Fragen von der größten Wichtigkeit. Beim Versuch der praktischen Anwendung der vorstehenden Ergebnisse aber erheben sich berechnete Zweifel, ob es erlaubt ist, die an den genannten Gewebsextrakten erhaltenen Zahlen auf die Gewebssäfte des lebenden Körpers zu übertragen. Offensichtlich ist die Gewebsflüssigkeit des

¹⁾ Biochem. Zeitschr. **68**, 140. 1915.

²⁾ Vgl. auch R. Chiari und W. Pauli, Kolloid-Zeitschr. **7**, 242. 1910 (Quellungsunterschiede, bedingt durch den CO_2 -Gehalt von der Luft her).

³⁾ Vgl. auch P. Rona und P. György, Biochem. Zeitschr. **56**, 416. 1913.

⁴⁾ Vgl. z. B. H. Elias, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **7**, 1. 1918.

⁵⁾ Rona und Wilenko, Biochem. Zeitschr. **62**, 1. 1914; vgl. ferner S. P. L. Sørensen, ebendort **21**, 201. 1909.

Lebenden, d. h. die intercellulär im Gewebe vorhandene Flüssigkeitsmasse nicht identisch mit jenen von Michaelis und seinen Mitarbeitern unter Zellertrümmerung aus dem Gewebe erhaltenen Säften. Dazu kommt als eine weitere Hemmung für die klinische Verwertung der obigen Methode von Michaelis, daß die Untersuchung jedesmal an die Exstirpation des Gewebes gebunden ist.

Wir haben versucht, die Methode der H-Ionenmessung in eine Form zu bringen, daß sie gestattet, in direkter Anwendung am Lebenden von Ort zu Ort über den H-Ionenstand in der natürlich vorhandenen Gewebsflüssigkeit zu unterrichten. Die von uns gefundene Methodik sei zunächst im folgenden beschrieben.

I. Beschreibung der Technik.

Um die physikochemische Gaskettenmessung, welche in den Modifizierungen von L. Michaelis und von K. Hasselbalch sich als weit- aus exakteste Methode zur H-Ionenbestimmung der Körperflüssigkeiten bewährt hat, für eine Verwendung innerhalb des lebenden Körpers brauchbar zu machen, mußte zunächst eine Form der Wasserstoffelektrode konstruiert werden, die sich in die Gewebe des Körpers einführen und dort in zuverlässiger Weise bedienen ließ. Nach mannigfachen Vorversuchen, die zur Hauptsache bereits in der Vorkriegszeit ihren Abschluß fanden, hat unsere Elektrode die folgende Form erhalten (Schade und Neukirch):

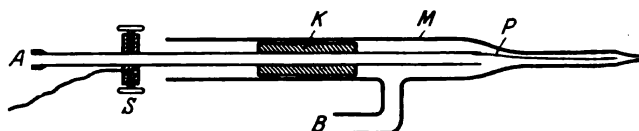


Abb. 1. Subcutanelektrode.

Diese Elektrode ist völlig frei beweglich, sie läßt sich nach Vorstechen mit einer gewöhnlichen Punktionsnadel leicht in das Gewebe des Lebenden bis zu gewünschter Tiefe einführen. Wegen ihrer subcutanen Verwendbarkeit haben wir sie kurz als „Subcutanelektrode“ bezeichnet. Der Mantel *M* ist aus Glas gefertigt; nach vorn ist er zu einer Spitze ausgezogen. Er enthält einen gut eingeschliffenen Metallkolben *K*, dessen Kolbenstange durch ein Metallrohr ersetzt ist, welches den Kolben durchbohrt und nach der Elektrodenspitze zu noch um einige Zentimeter aus dem Kolben herausragt. Am Ende dieses herausragenden Rohrstückes befindet sich ein dünner Platindraht *P*, welcher die eigentliche Elektrode darstellt. Bei *S* ist auf einer Platte eine Klemmschraube zur Aufnahme des Ableitungsdrahtes angebracht; die Platte hat zugleich die Aufgabe, zu verhindern, daß der Platindraht beim Verschieben des Kolbens aus dem Glasmantel hervortreten kann.

Die Öffnungen *A* und *B* dienen der Zuleitung resp. Ableitung des Wasserstoffstromes, der im Vorderteil des Glasmantels die Sättigung des dort befindlichen Platindrahtes *P* bewirken soll. Die Gaszuleitung bei *A* geschieht aus einem Gasometer mit konstantem Druck. Zum Ausgleich der Druckdifferenzen, die unvermeidlich beim Verschieben des Kolbens im Vorderraum des Glasmantels auftreten, empfiehlt es sich, anschließend an *B* noch einen weiteren Gasraum (s. Abb. 2) einzuschalten, aus dem bei leichtestem Überdruck Gas frei entweichen kann. Die Art der Verwendung dieser Apparatur sei durch die folgende Abbildung verdeutlicht:

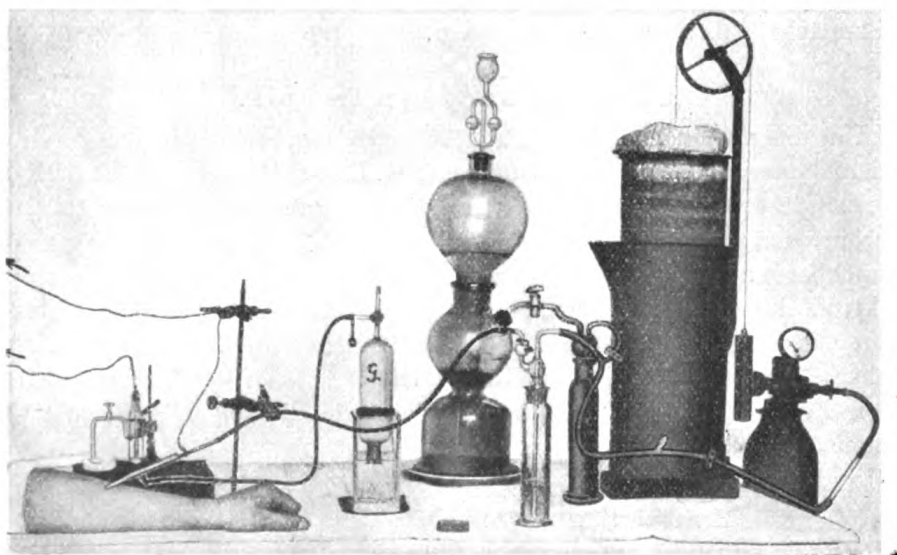


Abb. 2. Gesamtbild der zur Subcutanmessung erforderlichen Spezialapparatur.

Das Bild zeigt eine Messung im Unterhautgewebe des Arms. Die Subcutanelektrode wird, wie für alle nachstehend in dieser Arbeit mitgeteilten Ergebnisse gültig ist, mit einem Dauerstrom von Wasserstoffgas, dem 5,6 Vol.-% Kohlensäure (= 40 mm Druck) zugesetzt sind, durchspült. Die Ableitung des Stromes vom menschlichen Körper zur Kalomelektrode geschieht vermittelt einer mit gesättigter KCl-Lösung getränkten Mullbinde. Die Messung des Stromes selber geschieht mit den üblichen physikochemischen Apparaten der Gaskettenmessung, deren Kenntnis hier vorausgesetzt werden darf. Das Neue der hier beschriebenen Methodik besteht 1. in der Spezialform der Subcutanelektrode und 2. in der Einschaltung einer gewissen Strecke Körpergewebes in den Stromkreis zwischen Subcutanelektrode und Kalomelektrode.

Um zu Anfang der Versuche eine Kontrolle für das richtige Funktionieren des Gesamtapparates zu erhalten, empfiehlt es sich, zunächst ohne Körpereinschaltung vermittelt einfachen Eintauchens der Sub-

cutanelektrode (am Stativ zu befestigen!) und bei Durchleiten von reinem Wasserstoffgas eine bekannte Standardlösung zu messen, z. B. das von Michaelis angegebene Acetatgemisch (10 ccm norm. NaOH + 20 ccm norm. Essigsäure + 70 ccm destilliertes Wasser), welches bei 18° gegenüber der gesättigten KCl-Kalomelektrode ein Potential entsprechend 517 Millivolt besitzt. Es muß in kurzer Zeit völlig richtige Einstellung erfolgen, wofür für gleichmäßig „punktförmiges“ Eintauchen des Platindrahtes in die Lösung gesorgt ist. CO₂-haltige Flüssigkeiten (wie z. B. Serum) sind für diesen Vorversuch, bei dem die Lösung außerhalb der Subcutanelektrode frei an die Luft grenzt, nicht geeignet, da keine Konstanz des Kohlensäuregehalts in der Flüssigkeit garantiert ist.

Erst wenn in dieser Art die Zuverlässigkeit der Apparatur konstatiert ist, schreite man zur Messung am Lebenden. Wenn die Subcutanelektrode in richtiger Weise im Gewebe liegt, ist der eben erwähnte „Kohlensäurefehler“ dadurch praktisch ausgeschaltet, daß die zu messende Gewebsflüssigkeit außerhalb der Elektrode keine Berührungsfläche zur Luft aufweist und daß innerhalb der Elektrode eine Gasmischung (s. oben) durchgeleitet wird, welche mit ihrem konstanten Kohlensäuregehalt von 5,6 Vol.-% von vornherein der Kohlensäurespannung der Gewebsflüssigkeit angepaßt ist.

Im einzelnen gestaltet sich die Messung wie folgt: Die Apparatur der Gaskettenmessung sei gebrauchsfertig in Gang gesetzt. Als erstes lege man sodann in der Nähe der Untersuchungsstelle nach gutem Anfeuchten der Haut mit gesättigter KCl-Lösung eine mit der gleichen Lösung durchtränkte Mullbinde mit festem Zuge an, so daß sie sich nicht verschieben kann. Sodann wird unter aseptischen Kautelen (Abreibung mit Alkohol) evtl. nach Chloräthylspray mit einer nicht zu scharfen Punktionsnadel, möglichst ohne daß Blut auftritt, ein Stichkanal gesetzt. Die Nadel wird zweckmäßig als Tamponade noch eine Zeitlang in der Wunde belassen. Nach Herausziehen der Nadel soll in den entstandenen Stichkanal die Subcutanelektrode eingeführt werden. Hierbei ist auf folgendes sorgfältig zu achten. Wenn man die reine Gewebsflüssigkeit messen will, darf sich kein Blut, auch nicht bei Druck, in dem Kanal zeigen; ist dieses der Fall, so muß man an anderer Stelle erneut die Anlegung eines Kanals versuchen. Beim Einführen der Subcutanelektrode muß der Kolben maximal zurückgezogen sein, so daß der Platindraht zunächst sicher nicht von der Gewebsflüssigkeit benetzt wird. Um den Platindraht, der selbstverständlich in der üblichen Art vorbehandelt und platinisiert sein muß, schon bei der Einführung voll mit Wasserstoffgas beladen zu haben, läßt man durch die Subcutanelektrode, während der Schlauch bei B noch mit einer Schlauchklemme geschlossen ist, für etwa 2 Minuten in reichlichem Strom die

Gasmischung aus dem Gasometer durchströmen, sodann wird die Spitze der Subcutanelektrode durch Aufsetzen auf eine sterile, trockene und glattwandige Korkscheibe luftdicht geschlossen und nun die Schlauchklemme bei *B* vorsichtig ein wenig geöffnet, so daß sich der (mit Wasser vorgefüllte) Behälter *G* langsam und ohne, daß durch die Spitze der Subcutanelektrode Luft angesaugt wird, mit der Gasmischung füllen kann. Nach geschehener Gasfüllung wird der Behälter *G* in solcher Höhe eingestellt, daß seine untere Öffnung sich gerade eben noch unter dem Wasserspiegel befindet, damit bei leichtestem Überdruck schon sofort ein Entweichen des Gases möglich ist. Nachdem man jetzt erneut die Gaszuführung auf stark gestellt hat, ist die Subcutanelektrode zur Einführung in das Gewebe fertig. Man hebe sie von der Korkscheibe ab, so daß das Gas wieder lebhaft aus ihrem Spitzenende ausströmt. In solchem Zustand wird die Subcutanelektrode in den Stichkanal des Gewebes unter Auswechslung mit der Punktionsnadel eingeführt. Ein Eindringen von Atmosphärenluft in den Stichkanal während dieses Wechsels läßt sich bei einiger Übung evtl. unter Kompression des Kanals mit dem Finger, sicher vermeiden. Vor allem darf der Stichkanal nicht zu weit sein, die Glasspitze muß sich gerade eben einzwängen lassen, damit neben ihr kein Weg für Luft frei bleibt. Wenn die Subcutanelektrode in dieser Art eingeführt ist, wird der Gasstrom auf etwa 40–60 Luftblasen pro Minute (in der zwischengelegten Waschflasche mit Sublimatlösung zu beobachten) verringert und in dieser Art gleichmäßig während der ganzen Versuchsdauer belassen. Die Belästigung für den Patienten ist nicht größer als bei einer gewöhnlichen Punktion. Er ist anzuweisen, in einer ihm gegebenen bequemen Lage den zu untersuchenden Körperteil dauernd völlig ruhig zu halten. Wenn die Subcutanelektrode richtig eingelegt ist, tut man gut, sie in leichter Art, etwa durch Festlegung des zuführenden Gummischlauches an einem Stativ, zu fixieren. Nachdem jetzt noch der stromableitende Draht in der Klemmschraube *S* befestigt ist, kann die Messung beginnen. Dabei ist die Herstellung eines punktförmigen Kontakts des Platindrahtes mit der Gewebsflüssigkeit zur Erreichung einer schnellen End-einstellung des Potentials von größter Wichtigkeit. Um diesen punktförmigen Kontakt in der Subcutanelektrode, also im Unsichtbaren sicher herzustellen, hat sich das folgende Vorgehen am besten bewährt: Wie oben erwähnt, befindet sich der Platindraht bei der Einführung der Subcutanelektrode weit zurückgezogen im Glasmantel, so daß er sicher die Gewebsflüssigkeit nicht berührt. Das Gaskettenelement ist sonach noch nicht hergestellt, ein Strom noch nicht vorhanden, das Capillarelektrometer der Strommessungsapparatur (hier nicht abgebildet, da bekannt) bleibt noch ohne Ausschlag. Wird jetzt, während eine Assistenz am Capillarelektrometer dauernd beobachtet, der Platindraht in der

Subcutanelektrode mit größter Vorsicht äußerst langsam vorgeschoben, so macht sich der Moment der Erstberührung des Platindrahtes mit der Gewebsflüssigkeit für den Beobachter am Capillarelektrometer sofort im Auftreten eines Ausschlages der Quecksilbersäule bemerkbar. Diesen Moment hat die Assistenz unverzüglich mit einem „Jetzt“ zu markieren, damit sofort mit dem Verschieben des Drahtes aufgehört wird. Bei guter Zusammenarbeit ist es leicht, mit solcher Methodik im Subcutanen ohne Kontrolle des Auges eine punktförmige Kontakteinstellung zu erhalten. Um dem Erstausschlag am Capillarelektrometer sofort eine beträchtliche Größe zu geben, empfiehlt sich, die Widerstandschialtung in den Rheostaten so zu wählen, daß von vornherein etwa 100 Millivolt Differenz gegenüber dem zu erwartenden Strom gestöpselt sind. In allen Fällen, wo in dieser Art des Vorgehens nicht sofort völlige Sicherheit über die richtige Lage des Platindrahtes zur Gewebsflüssigkeit erreicht wird, ist nach Zurückziehen des Drahtes von neuem die Einstellung zu bewirken. Solche mehrmalige Einstellung ist oft auch zur Gewinnung mehrerer mit einander zu vergleichenden „Erstkontaktwerte“ der H-Ionenmessung nützlich¹⁾. Immer, wenn nach einer nicht geglückten Einstellung bei erneutem Verschieben des Drahtes am Capillarimeter nicht mehr ein momentaner, sofort starker Ausschlag, sondern ein mehr langsam sich ausbildendes Ansteigen beobachtet wird, ist dies ein Zeichen, daß die Benetzungsverhältnisse in der Subcutanelektrode nicht in Ordnung sind: meistens ist dann durch versehentlich zu tiefes Einführen des Drahtes beim nachträglichen Zurückziehen eine Verschmierung der Gewebsflüssigkeit an den Glaswänden und am Draht zustande gekommen. Es ist nötig, in allen solchen Fällen die Messung abubrechen und die Elektrode durch Abspülen mit Wasser und Trocknung erneut vorzubereiten.

Zu einer jeden Subcutanmessung am Gewebe ist ergänzend eine Bestimmung der „Ableitungsdifferenz“ notwendig. Wir verstehen hierunter jene Differenz, welche dadurch entsteht, daß die Subcutanmessung bei Zwischenschaltung einer gewissen Strecke von Körpergewebe geschieht. Anfangs war es unser Bestreben, die ableitende KCl-Binde möglichst so anzubringen, daß die Differenz der Messung eine konstante Größe resp. auch praktisch einen Nullwert erhielt. Trotz aller Bemühungen aber blieb die Unsicherheit zu groß. Die jedesmalige Messung der im Versuch gerade vorhandenen Ableitungsdifferenz ist daher nicht zu entbehren. Diese getrennte Bestimmung bringt den Vorteil mit sich, daß die Anlegung der KCl-Binde in beliebiger Entfernung völlig am Ort der Wahl stattfinden kann; die Ableitung vom Körper muß nur so angebracht sein, daß (s. oben) sie während des Ver-

¹⁾ Diese „Erstkontaktwerte“ zeigen sehr häufig schon gut annähernd richtige Beträge.

suchs keine Änderung erfährt. Eine zuverlässige Messung der Ableitungsdifferenz haben wir dadurch erreicht, daß für ein- und denselben Inhalt der Subcutanelektrode das Potential vergleichend mit und ohne Einschaltung der betreffenden Körpergewebstrecke bestimmt wurde. Durch eine geeignete Technik ist solche Vergleichsmessung sehr zu erleichtern. Die Weite der capillaren Spitze der Subcutanelektrode ist so abgepaßt, daß die Gewebsflüssigkeit beim Herausnehmen der Elektrode aus dem Stichkanal in der Capillare verbleibt. Um die Füllung der Capillare auch während der direkten Messung gegenüber der gesättigten KCl-Lösung auf einem konstanten Niveau zu erhalten, hat sich uns die Anbringung eines „KCl-Tisches“, d. h. einer mit konzentrierter KCl-Lösung durchtränkten kleinen Holzplatte¹⁾, welche sich schräg gestellt in der Schale der KCl-Lösung befindet, als sehr nützlich erwiesen. Diese Holzplatte zeigt an jenem Teil, mit dem sie eben aus der KCl-Lösung herausragt, einen Zustand solcher Durchtränkung und oberflächlichen Befeuchtung, daß sie im elektrischen Sinne (wie Kontrollmessungen ergeben) völlig mit der KCl-Lösung selbst gleichsteht, daß sie andererseits aber für die Subcutanelektrode ein Aufsetzen mit luftdichtem Abschluß ermöglicht, ohne dabei das Niveau der Füllung in der Capillare zu verändern. Nach einiger Übung ist mit dieser Methodik die vergleichende „Tisch- und Gewebsmessung“ meistens sehr schnell, innerhalb weniger Minuten durchführbar. Ein Beispiel möge die Art der Messung zeigen: Als konstanter Endwert bei der Gewebsmessung sei im Versuch 662 Millivolt gefunden. Bringen wir sodann die Subcutanelektrode nach sorgfältigem Herausziehen aus dem Stichkanal — während alles sonst unverändert bleibt — mit der in der Capillare erhalten gebliebenen Flüssigkeitsfüllung sofort auf den KCl-Tisch hinüber und stellen dadurch eine direkte KCl-Verbindung mit der Kalomелеlektrode her, so finden wir, da beim Gleichbleiben der Füllung in der Elektrodencapillare die dort vorhandene Endeinstellung des H-Ionen-gleichgewichtes zwischen Draht und Flüssigkeit unverändert bleibt, sofort wieder einen konstanten Messungswert; er liege bei 683. Kehren wir sodann, um das Gleichbleiben des Elektrodeninhaltes exakt zu kontrollieren, mit der Elektrode zum Stichkanal des Gewebes zurück, so muß sich, wofern tatsächlich alles unverändert blieb, sofort wieder der Wert von 662 zeigen und ebenso muß bei nochmaligem Übergang zur Tischmessung wieder 683 gefunden werden. Ist dieses der Fall, so ist die Ableitungsdifferenz, die für unsern Versuch gilt, = + 21 Millivolt. Dieser Betrag ist zu dem von uns bei der Subcutanmessung gefundenen Wert zu addieren, um die Wasserstoffzahl der Gewebsflüssig-

¹⁾ Wir haben hierzu die üblichen hölzernen Mundspatel benutzt. Sie wurden zunächst in fließendem Wasser ausgewaschen und sodann bis zum Gebrauch in konz. KCl-Lösung (mit KCl als Bodenkörper) aufbewahrt.

keit in ihrer richtigen Größe, d. h. unabhängig von der accidentellen Veränderung durch die Miteinschaltung des Körpergewebes zu erhalten. Auch wenn bei solcher Vergleichsmessung kleine Änderungen der Flüssigkeitsfüllung (in den Messungen etwa 2–5 Millivolt entsprechend) auftreten, läßt sich aus 6–8 Messungen noch mit hinreichender Genauigkeit die durchschnittliche Ableitungsdifferenz (bis auf 2–3 Millivolt und genauer) bestimmen. Nur wenn zu wenig Gewebsflüssigkeit in den Elektroden-capillaren vom Gewebe her vorhanden ist, versagt diese Art der Differenzbestimmung. Um auch in solchen Fällen die voraufgegangene Gewebsmessung noch durch die Bestimmung der Ableitungsdifferenz ergänzen zu können, ist es nötig, die Subcutanelektrode nachträglich mit einer Testlösung, am besten mit dem Eigenserum oder Eigenblut des Untersuchten, bis auf eine Höhe von etwa 5–10 mm zu füllen und dann mit dieser Füllung — nun natürlich nach erstmaligem Abwarten einer genügenden Konstanz des H-Ionengleichgewichtes — die Vergleichsmessungen zwischen Gewebe und Tisch in der obigen Art durchzuführen.

Die Desinfektion der Subcutanelektrode an denjenigen Teilen, die mit dem Körper in Berührung kommen, ist leicht zu erreichen. Der Platindraht ist vor dem Platinieren jedesmal auszuglühen, sodann beim Depolarisieren in H_2SO_4 zu behandeln, hernach nur noch in sterilem destillierten Wasser abzuspülen und an der Luft zu trocknen. Der Glas-mantel der Subcutanelektrode wird entweder durch Reinigung im Schwefelsäure-Chromatgemisch und nachheriges gründliches Spülen mit sterilem destillierten Wasser und Trocknen an der Luft vorbereitet oder, falls er bereits genügend rein ist, einfach durch leichtes Erhitzen des trockenen Glases über der Flamme (nicht bis zur Rotglut, da hierbei eine Formveränderung des capillaren Teils zu befürchten ist!) sterilisiert. Das durchzuleitende Gas ist infolge der Vorschaltung einer Waschflasche mit Sublimatlösung schon an sich steril. Nach der Messung ist auf die Stichkanalswunde ein steriler Tupfer aufzulegen. Eine Störung der Wundheilung haben wir trotz zahlreicher Messungen nie beobachtet.

Durch die beschriebene Methodik wird eine Messung der H-OH-Ionen am Lebenden mit strenger Lokalisierung im Gewebe erreicht. Schon kleinste Mengen von Gewebsflüssigkeit (Bruchteile eines Tropfens) sind zu dieser Messung ausreichend. Dabei hat die Verwendung solch kleinster Flüssigkeitsmengen zusammen mit der Herstellung eines streng punktförmigen Kontakts¹⁾ die praktisch ebenfalls sehr wichtige Wirkung, daß die Endeinstellung des H-Ionengleichgewichtes an der Elektrode bereits in sehr kurzer Zeit zustande kommt.

Ein Beispiel möge den Verlauf dieser Subcutanmessung des Näheren zeigen. Mit Absicht ist eine Messung ausgewählt, die zugleich einige

¹⁾ Vgl. L. Michaelis und P. Rona, *Biochem. Zeitschr.* **18**, 320–321. 1909.

Besonderheiten bietet. Die Geschwindigkeit in der Erreichung des Endwertes mag als eine durchschnittliche gelten. Die Messung betraf den Gewebsaft im Unterhautzellgewebe am Arm.

Tabelle I.

Beispiel eines Messungsverlaufs mit der Subcutanelektrode.

10 ^h 50' — 630	
10 ^h 51' — 632	
10 ^h 53' — 635	
10 ^h 55' — 636	
10 ^h 57' — 638	
11 ^h 00' — 639	} Hier Anstieg der Gewebsflüssigkeit in der Elektrode; durch Zurückziehen des Platindrahtes erneut punktförmiger Kontakt und damit wieder normales Fortschreiten der Einstellung (siehe S. 24).
11 ^h 02' — 637,5	
11 ^h 04' — 637	
11 ^h 06' — 643	
11 ^h 08' — 645	
11 ^h 10' — 646	
11 ^h 12' — 647	
11 ^h 14' — 648	
11 ^h 16' — 649	
11 ^h 18' — 649	
11 ^h 20' — 649,5	
11 ^h 22' — 650	
11 ^h 24' — 650	
11 ^h 26' — 650	
11 ^h 28' — 650	} Hier Erschütterung des Arms durch Hustenstöße; baldig wieder normale Einstellung.
11 ^h 30' — 645	
11 ^h 32' — 649	
11 ^h 34' — 650	
11 ^h 36' — 650	
11 ^h 38' — 650	
11 ^h 40' — 650	
11 ^h 42' — 650	
11 ^h 50' — 650	

„Differenzwert“ = + 32 gemessen.

$$\begin{array}{r} \text{Mithin } 650 \\ + 32 \\ \hline = 682 \text{ M.V.} \end{array}$$

Bei einer jeden Untersuchungsmethode ist es wichtig, die sog. Fehlergrenze zu kennen. In Flüssigkeiten außerhalb des Körpers ist die Messung der H-Ionen derart genau, daß durchweg der Betrag von 1 Millivolt bereits das Höchstmaß des zulässigen Fehlers bedeutet. Die CO₂haltigen Flüssigkeiten des Körpers nehmen eine Sonderstellung ein; doch ist durch die neuere Methodik besonders von L. Michaelis und von K. Hasselbalch auch hier eine Genauigkeit gegeben, bei der 2–3 Millivolt als Fehlergrenze nicht überschritten zu werden braucht. Dieser Grad von Exaktheit wird bei der Messung am Lebenden nicht erreicht. Das Hinzukommen der „Ableitungsdifferenz“, die nicht absolute Ruhe der Elektrodenlage und die praktisch gebotene Beschränkung der Messungsdauer auf 1 bis 1½ bis höchstens 2 Stunden hat eine

Vergrößerung des Fehlerspielraums zur Folge¹⁾. Nach Doppelversuchen und sonstigen Kontrollen haben wir die Fehlerbreite unserer M.-V.-Zahlen bei guter technischer Handhabung der Subcutanmethode mit einem Höchstmaß von sicher nicht über 10 Millivolt anzusetzen. Zur Bestimmung sehr kleiner Abweichungen im H-Ionengehalt ist demnach die Methode der Subcutanmessung nicht geeignet. Sobald es sich aber um die Feststellung größerer Unterschiede (10 Millivolt und mehr) handelt, hat sich uns die Methode vorzüglich bewährt.

Die folgenden Fehlerquellen verdienen eine stete Beachtung:

1. Fehlerquellen vom Gas herrührend: Genaue Innehaltung des Mischungsverhältnisses der Gase ($H_2 + 5,6$ Volumprozent CO_2), absolut luftdichte Gaszuleitung (gute Gummischläuche sind, da es sich um ständig mit nur leichtem Überdruck durchströmendes Gas handelt, zur Isolierung ausreichend) und Konstanz des Gasdrucks sind unbedingt erforderlich. Eine kleinste Undichtigkeit im Schlauchsystem kann die Messung vereiteln (sie führt zu einem starken Absinken der Werte oder gibt sonst völlig regelwidrige Zahlen). Zur Erreichung einer schnellen Einstellung ist die völlige Gassättigung des Platindrahtes vor Eintritt der Gewebsaftbenetzung sehr wichtig. Nach der Sättigung darf keine Luft mehr in den Gasinnenraum eindringen. Dies gilt besonders auch für die Zeit des Hinüberbringens der Elektrode zum Gewebe. Da während dieser Zeit die Spitze der Elektrode unverschlossen ist, muß für starke Gasdurchströmung gesorgt sein, damit das aus der Capillaröffnung ausströmende Gas selbst der eindringenden Luft den Weg sperrt. Auch auf guten Schluß des Kolbens ist zu achten. Absolut luftdicht scheinen verschiebbar-bewegliche eingeschliffene Kolben nicht erhaltbar zu sein; bei dem ständigen Vorhandensein eines leichten Überdrucks der Gasmischung im Glasinnenraum haben wir aber bei gutgearbeiteten Kolben keine Störung von dieser Seite her beobachtet, vermutlich weil bei der Länge des capillaren Weges neben dem Kolben der austretende Gasstrom das Eindringen von Luft praktisch ausreichend verhindert. Auch der Stichkanal im Gewebe darf nicht mit Luft gefüllt sein, etwa wie ein starres Röhrchen offen stehen; seine Wundränder müssen vielmehr ohne Beherbergung von Luft dicht schließen (evtl. durch Kompression nachhelfen). Auf keinen Fall darf die Stichöffnung größer sein, als daß die Elektrodenspitze gerade eben hineingeht. Bei der Einführung der Elektrode ist schließlich noch darauf zu achten, daß durch Offensein des Abschlußweges zum Behälter *G* ein Auftreten resp. Verbleiben von Gas vor und neben der Glasspitze verhütet wird. Auch dies pflegt die Messung zu stören. Es fügt sich glücklich, daß, wenn (wie es genau so auch von der früheren Art der Methodik her be-

¹⁾ Vgl. hierzu besonders Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. 18, 371. 1909 und Hasselbalch, ebendort 30, 319—324. 1911.

kannt ist; Michaelis u. a.) nach den genannten Richtungen hin irgend etwas nicht voll in Ordnung ist, sofort ganz stark abweichende, geradezu unmögliche Werte erhalten werden. Ist dieses bei der Subcutanmessung der Fall, so ist es ratsam, anstatt im Ungewissen herumzuprobieren, den Versuch einfach abzubrechen und nach entsprechender Vorbereitung eine völlig erneute Einführung der Elektrode an anderer Stelle vorzunehmen.

2. Fehlerquellen von der Art des Kontaktes mit der Flüssigkeit herrührend: Nur ein gut punktförmiger Kontakt gibt eine schnelle Endeinstellung. Zu seiner Erreichung ist die strenge Innehaltung des oben beschriebenen Verfahrens bei der Drahtverschiebung nötig. Wenn nach anfangs guter Messung sich langsam ein geringes Absinken der Werte einstellt, ist meistens ein Ansteigen der Flüssigkeit in der Elektrodenspitze und damit ein Tieferwerden des Eintauchens des Platindrahtes die Ursache. Dieses Absinken läßt sich leicht durch geringes Zurückziehen des Platindrahtes, evtl. nach völligem Zurückziehen des Drahtes durch erneutes Kontaktnehmen beheben. Ein durchaus anderer Fehler, der sich sofort in einer sehr erheblichen Messungsabweichung beim Ersteinstellen des Kontakts kundgibt, kann dadurch herbeigeführt sein, daß die Elektrodenspitze in ihrer Glasinnenwand nicht vollkommen trocken war, resp. infolge Einführens bei zu kaltem Zustand sich mit kleinen Wasserbläschen beschlagen hat; man erhält sodann das Potential dieser Wassertröpfchen, ohne daß der Platindraht überhaupt mit der Gewebsflüssigkeit direkt in Kontakt steht. Auch hier kann nur eine erneute Anstellung des Versuchs abhelfen. Die größte Schwierigkeit aber vermag der Umstand zu bieten, daß das Gewebe gelegentlich zu trocken ist, so daß überhaupt keine Flüssigkeit in die Elektrodenspitze eintritt. Dieses Vorkommnis, welches uns bei den Messungen am Kaninchen häufiger begegnete, ist beim Menschen sehr selten, von uns nur einmal bei der Messung in einem sehr trocknen Gewebe eines Diabetikers beobachtet. Ein Verschieben des Platindrahtes über die Spitzenöffnung der Elektrode hinaus, bis der Draht das Gewebe erreicht, kann hier nicht helfen: eine derartige Messung gibt stets falsche, zu niedrige Werte, die sich zudem noch dadurch charakterisieren, daß sie nicht, wie es bei richtigem Verhalten der Elektrode sein muß, langsam bis zu einem Endwert steigen, sondern absinken. Dies hat darin seine Ursache, daß die Wasserstoffsättigung der Platinelektrode im Raum vor der Spitze unzureichend ist und beim Austausch mit den Gasen des Gewebes zunehmend noch weiter zurückgeht. Derartig abnorm trockne Gewebe sind mit der Subcutanelektrode nicht zuverlässig meßbar.

X 3. Fehlerquellen sonstiger Art für die Subcutanmessung am Lebenden: Jede, auch die kleinste Bewegung des zu untersuchenden

Körperteils ist möglichst zu vermeiden. Tiere werden bei der Messung zweckmäßig aufgespannt; doch haben wir vielfach auch am freisitzenden Kaninchen (nur die Ohren mit der KCl-Bindenableitung an einem Stativ fixiert) zuverlässige Messungen durchgeführt. Beim Menschen ist eine Fixierung nicht nötig und nicht zu empfehlen, da sie unnötigerweise beunruhigt. Bei der langen Dauer der Messung (1—1½—2 Stunden) sind kleine Einzelbewegungen, etwa Erschütterungen bei Husten oder sonst kleine Zuckungen, oft nicht zu umgehen; sie pflegen, wie die laufende Kontrolle durch Ablesung zeigt, zumeist nicht zu schaden. Wenn die Elektrodenspitze sich erst einmal gut mit Flüssigkeit gefüllt hat, ist die Unabhängigkeit der Messung von Erschütterungen oder Bewegungen meist eine geradezu erstaunlich hohe. Kinder, welche unruhig oder ängstlich sind, eignen sich schlecht zur Untersuchung. — Um reine, d. h. blutfreie Gewebsflüssigkeit zur Untersuchung zu erhalten, suche man möglichst gefäßarme Bezirke der Haut auf. Die Punktionsnadel darf nicht scharf sein; man lasse sie zur Tamponade des Wundkanals etwa 5—10 Minuten liegen. Oftmals war die Anlegung mehrerer Stichkanäle nötig, bis sich einer fand, der blutfrei erschien. Nach Abschluß der Messung ist jedesmal der Inhalt der Elektrodenspitze zu kontrollieren: man sieht sofort, ob klare Gewebsflüssigkeit oder eine Mischung mit Blut zur Messung gelangt ist. Es fügt sich günstig, daß die Blutbeimischung den Messungsbetrag einer Abweichung immer nur im Sinne einer Verringerung beeinflussen kann; denn jedwede abnorme, sei es saure oder alkalische Reaktion des Gewebsaftes wird beim Hinzutreten von Blut dem Konstanzwert der H-OH-Isoionie genähert. Jede Messung an einem rotgefärbten, d. h. bluthaltigen Gewebsaft hat daher nur bedingten Wert; sie gibt, falls nicht durch eine Gerinnung der Flüssigkeit noch weitere Komplizierungen dazutreten¹⁾, höchstens einen Teilbetrag der wirklich vorhandenen Abweichung. Nur Messungen in einem farblosen, d. h. blutfreien Gewebsaft vollzogen können als einwandfrei gelten.

Für Messungen an stärker ödematösen Geweben ist eine modifizierte Subcutanelektrode — mit einer erheblichen Ausbauchung des Glases in einiger Entfernung von der Spitze — zu verwenden. Die Ausbauchung des Glases, welche bei der Einführung der Elektrode außerhalb des Gewebes bleibt, ermöglicht es, auch bei anhaltend starkem Einstrom von Gewebsflüssigkeit eine ausreichende Konstanz des Flüssigkeitsspiegels und damit einen gleichbleibenden Kontakt des Platindrahtes zu erhalten. Da bei diesen Versuchsverhältnissen der Flüssigkeitsspiegel und der Platindraht innerhalb des Elektrodenraums sichtbar

¹⁾ Die Gerinnung als solche führt zu Werten, die ein wenig zu sauer sind; sie kann gelegentlich aber auch die Messung ganz stören. Vgl. Michaelis, Biochem. Zeitschr. 46, 139.

sind, ist die Technik der Einstellung weit leichter. Wir haben diese Art der Subcutanelektrode kurz als Ödemelektrode bezeichnet.

Im Verlauf unserer Untersuchungen erwies es sich als erwünscht, an kleinsten Flüssigkeitsmengen, auch an extirpierten Gewebstücken mit möglichst einfacher, d. h. klinisch verwendbarer Technik bei bestimmtem CO_2 -Druck H-Ionenmessungen ausführen zu können. Wir haben uns des nachstehend abgebildeten Elektrodenapparates bedient, für den wir, der kurzen Kennzeichnung halber, die Bezeichnung Kammerelektrode gebrauchen werden. Das Glasgefäß stellt einen kammerartigen Raum dar, der zur Aufnahme der zu untersuchenden Flüssigkeit resp. Gewebsmasse dient. Um die

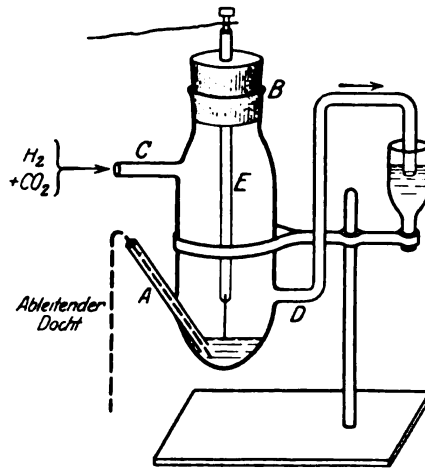


Abb. 8. Kammerelektrode.

Kammer gebrauchsfertig zu machen, ist zunächst die KCl-Ableitung herzustellen. Sie geschieht vermittelt eines Dochtes, der, mit konzentrierter KCl-Lösung gesättigt, in das Glasrohr A eingeführt wird, so daß er unten in der Kammer gerade eben aus dem Rohr herausragt. Bei der im Docht vorhandenen Feuchtigkeit gelingt es leicht, durch Einführen eines Glasstabes neben dem Docht einen luftdichten Abschluß zu bewirken. Wie sich aus unseren Messungen ergeben hat, ist solch einfacher Verschuß (Docht, KCl-Wassersäule und Glasstab nebeneinander) völlig genügend, wofern als Gasstrom mit stets leichtem Überdruck zur Verwendung gelangt. Die Platinelektrode befindet sich, vermittelt Glasrohres verschieblich eingesetzt, an einem Gummistopfen, der, luftdicht schließend, in die Öffnung B der Kammer hineinpaßt. C und D sind die Ansätze, vermittelt derer die Gas Mischung ($\text{H}_2 + 5,6 \text{ Vol.-% CO}_2$) aus dem Gasometer im langsamen Dauerstrom durch die Kammer durchgeleitet werden kann. Handelt es sich um die Messung einer Flüssigkeit, so werden 1—2 Kubikzentimeter derselben oder, falls nur sehr wenig verfügbar ist, einige Tropfen [bei pufferreichen Flüssigkeiten ist bekanntlich sogar noch eine Verdünnung mit 0,85% NaCl-Lösung bis etwa 1 : 5 erlaubt¹⁾] auf den Boden der Kammer gebracht, wo sie mit dem ableitenden KCl-Docht, der bei geringer Menge der Untersuchungsflüssigkeit nicht zu naß sein darf, in Berührung kommen. Handelt es sich um die Untersuchung einer Gallerte oder eines Gewebstückes, so ist zur Herstellung einer sicheren, aber doch nicht zu

¹⁾ Vgl. Michaelis und Davidoff, Biochem. Zeitschr. 46, 141. 1912.

weit die Oberfläche benetzenden Berührung mit dem ableitenden KCl-Docht die Verwendung eines Glastischchens nützlich. Dieses Glastischchen besitzt zentral eine enge Durchbohrung, welche einen KCl-Docht aufnehmen kann, so daß er gepreßt darin sitzt. Wenn dieser Docht so angebracht ist, daß er oben mit einer kleinen Kuppe gerade herausragt, wird das Tischchen mit der passend geschnittenen Gallerte oder dem Gewebstück belegt und das Ganze mit einer langen Pinzette durch die Öffnung *B* auf den Boden der Kammer gestellt, wo vorher bereits zur sicheren Herstellung der Ableitung etwas konzentrierte KCl-Lösung eingegossen ist. Sodann wird die Elektrode bei *B* eingesetzt und in der nunmehr geschlossenen Kammer von *C* nach *D* ein Dauerstrom, anfangs schnell, später langsamer, durchgeleitet. Von *D* aus führt die Ableitung zu einem kleinen Wassergefäß, aus dem das Gas bei einem Überdruck von etwa 5 mm Wassersäule entweichen kann. Alle Teile sind endlich an einem kleinen Stativ befestigt. Leichtes Schütteln trägt, wenn es bei der Art des Untersuchungsobjektes angebracht ist, sehr zur schnellen Sättigung der Flüssigkeit mit dem Gasgemisch bei. Nach einiger Zeit (etwa $\frac{1}{4}$ Stunde), wird durch Verschieben des Glasrohres *E* der Platindraht vorsichtig zum punktförmigen Kontakt gebracht und die Ablesung der Messungen kann in der üblichen Art vor sich gehen. In etwa $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunde wird bei wiederholtem Schütteln die EndEinstellung erreicht; die dann noch vor sich gehenden Änderungen waren so gering, daß sie im Höchstfall nicht mehr als einzelne Millivolt (0 bis 1, einmal bis 3) betragen. Bei Verwendung nur einmaliger Gasfüllung, d. h. ohne Dauerstromdurchleitung, gibt die vorstehende Apparatur mit Gummi- und Wasserverschlüssen keine genügende Sicherheit. Bei Dauerdurchströmung aber haben die Kontrollmessungen an Acetatgemischen und am Blut stets eine vollkommene Übereinstimmung der Werte mit denen der Methodik von Michaelis oder von Hasselbalch ergeben. Die Gesamtapparatur ist nach Messung von infektiösem Material bequem durch Kochen zu sterilisieren. Es lassen sich leicht gleichzeitig an mehreren Kammerelektroden Messungen ausführen.

Die Berechnung der mit der Kammerelektrode gefundenen Millivoltwerte auf p_H resp. $[H]$ ist einfach, sie geschieht nach den üblichen Regeln. Eine Schwierigkeit aber stellt sich ein, wenn man versucht, die mit der Subcutanelektrode am Lebenden erhaltenen M.V.-Werte der gleichen Berechnungsart zu unterwerfen; denn es ist nicht leicht, die für diese Subcutanmessungen gültige Temperatur genau zu bestimmen. Wenn auch die Messung am lebenden Körper geschieht, so ist doch für die zu messende Gewebsflüssigkeit, welche sich bei etwa $\frac{1}{2}$ —1 cm senkrechter Entfernung von der Hautoberfläche in der Elektrodenspitze befindet und dort sowohl von der Glaswand als auch vom

Gasstrom her abkühlend beeinflusst wird, sicher eine geringere Temperatur als 37° anzunehmen. Wir haben eine ungefähre Bestimmung der an der Elektrode wirkenden Temperatur dadurch zu erreichen gesucht, daß wir eine Testlösung (Blut mit Hirudinzusatz) vergleichend subcutan und bei bekannter Temperatur gemessen haben. Wir erhielten bei 18° und 40 mm CO_2 mit der Methode von Hasselbalch 684 M.V., d. i. $p_{\text{H}18^\circ} = 7,51$ und für dasselbe Blut, nachdem es außerhalb des Körpers in die Subcutanelektrode eingefüllt war, bei dem Spender subcutan mit Gasgemisch von 5,6 Vol.-% CO_2 695 M.V. Bei 37° gemessen, müßte dieses Blut nach Michaelis einen p_{H} -Wert von 7,30 (Differenz gegenüber 18° konstant = 0,21) zeigen; dem würden 699 M.V. entsprechen. Durch graphische Interpolation der Zwischenwerte ergibt sich hieraus für unseren Versuch eine Temperatur für 31° . Wenn wir diese Temperatur als die für unsere Subcutanmessung gültige annehmen — die Abweichung von der Wirklichkeit kann keine sehr große sein —, so läßt sich für die von uns gefundenen M.V.-Zahlen die Berechnung auf p_{H} resp. $[\text{H}^+]$ leicht vornehmen. Die so erhaltenen Werte wären auf eine Temperatur von 31° bezogen. Da nun aber diese Zahlen schlecht mit den bisher bekannten Werten vergleichbar sind, haben wir weiterhin, was zufolge der Gesetzmäßigkeit der H-Ionenänderung bei steigender Temperatur ohne erheblichen Fehler geschehen kann, von unseren p_{H} -Werten einen Betrag von 0,06, d. h. einen entsprechenden Teilbetrag der obengenannten Differenz nach Michaelis für das Temperaturintervall von $18-37^\circ$, in Abzug gebracht, um die p_{H} -Werte mit den bei 37° gemessenen auf eine gleiche Stufe zu bringen. Die Vergleichbarkeit der Werte untereinander wird durch solche Berechnung, da sie für alle gleich ist, nicht beeinträchtigt. Bezüglich ihrer Bewertung im absoluten Sinne ist es nützlich, die Höchstgrenze des aus jener Temperaturunsicherheit zusamt jenes rechnerischen Abzugs erwachsenden Fehlers kennenzulernen. In dem ganzen Spielraum der Temperaturen von $18-37^\circ$ steigt die H-Ionenkonzentration des Blutes (entsprechend der p_{H} -Differenz von 0,21), wie bekannt um etwa 60%. Da aber für die Subcutanmessung am Lebenden selbst im extremen Fall die Falschbewertung der Temperatur nicht mehr als 10° betragen wird, so ist das Höchstmaß des möglichen Berechnungsfehlers nicht größer als vergleichsweise die Schwankung, welche die alkalische Blutreaktion physiologisch infolge der wechselnden CO_2 -Spannung erfährt (bekanntlich etwa 36%) oder als die Änderung, welche willkürlich im Blut durch einminütiges Anhalten des Atmens auftritt. Zur Messung von aller-

*) Ein Beispiel möge den Gebrauch der Kurventafel erläutern: Es seien 650 M.V. gemessen. Die bei dieser Zahl befindliche Senkrechte schneidet die $[\text{H}^+]$ -Kurve in einer Höhe, die etwa der Zahl 2,6 entspricht, und die p_{H} -Kurve in einer Höhe, die der Zahl 6,57 entspricht. Dies bedeutet, daß $[\text{H}^+] = 2,6 \cdot 10^{-7}$ und $p_{\text{H}} = 6,57$ ist.

$\parallel mv = 13^\circ$

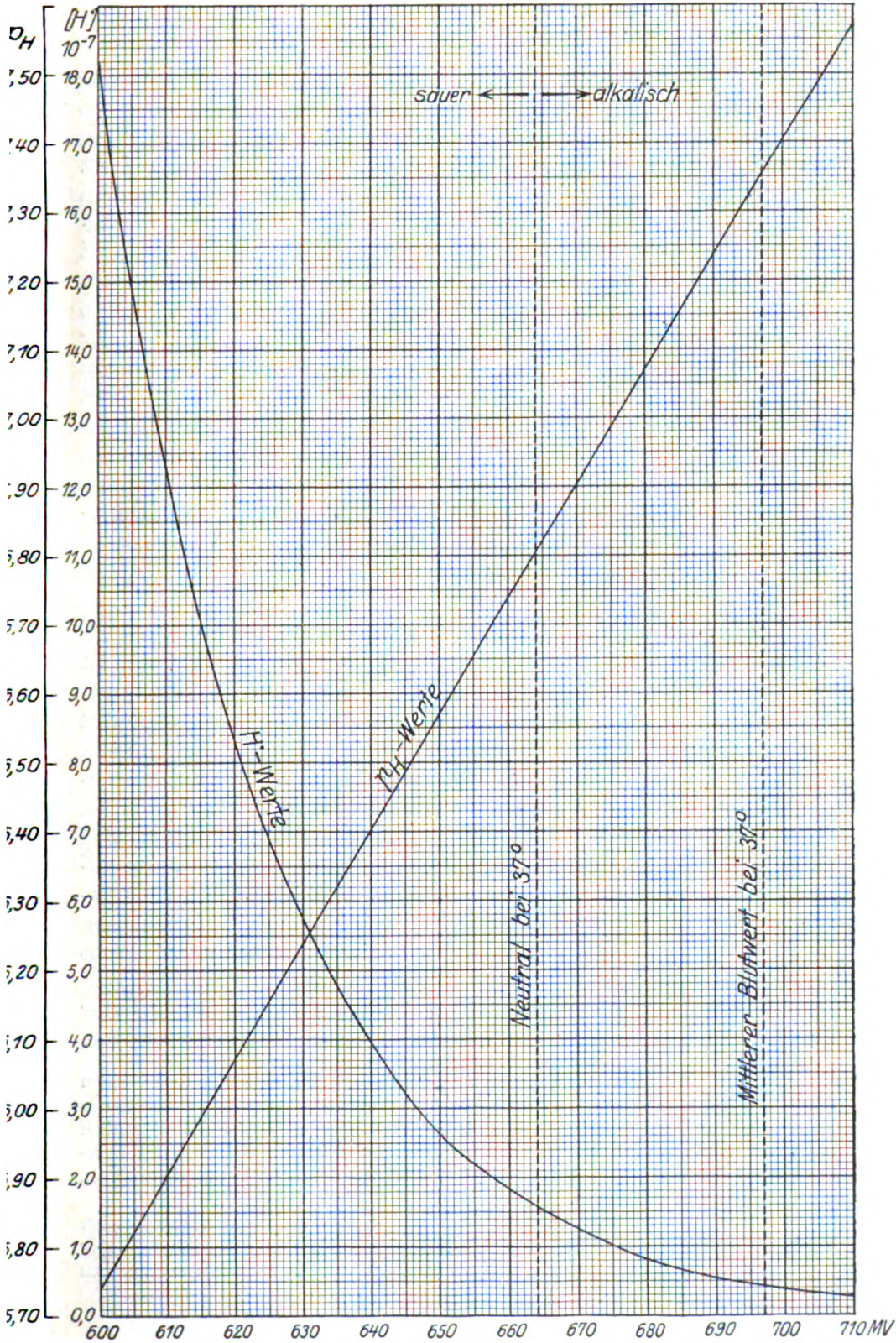


Abb. 4. Kurventafel zum Ablesen der für die Subcutanmessung am Lebenden zusammengehörigen M. V., p_{H37} und $[H]_{37}$ -Werte*). (Vgl. Anm. * auf nebenstehender Seite.)

feinsten H-Ionendifferenzen ist demnach, wie auch schon oben hervorgehoben wurde, die Subcutanelektrode in ihrer bisherigen Form nicht geeignet. Ihr Anwendungsbereich liegt erst dort, wo, wie wir zeigen werden, größere Unterschiede der Gewebsflüssigkeiten auftreten. Trotz dieses Umstandes aber hielten wir es nicht nur für berechtigt, sondern nötig, in der rechnerischen Auswertung unserer Messungen, wie beschrieben, bis zur Grenze der überhaupt erreichbaren Genauigkeit heranzugehen. Wir fügen (S. 29) eine Kurventafel bei, aus der für jeden der von uns errechneten Werte die ursprünglich von uns gefundene M.V.-Zahl (gegenüber einer konz. KCl-Kalomelektrode bei 18–20° gemessen) zu ersehen ist. Umgekehrt kann natürlich diese Kurventafel dazu dienen, für jeden mit der Subcutanelektrode gefundenen M.V.-Wert sofort den zugehörigen p_{H37} -Wert abzulesen. Solche Kurven lassen sich leicht auch für andere Temperaturgrade aufstellen; sie können das praktische Arbeiten sehr erleichtern.

Die vorstehend beschriebenen Elektroden (Subcutanelektrode, Ödem-elektrode, Kammerelektrode) sind von der Firma F. Kähler, Kiel, Brunswikerstraße 30, käuflich zu beziehen¹⁾.

II. Ergebnisse.

Die Ausarbeitung der Subcutanmessungsmethode der H-Ionen ist am Tierkörper erfolgt. Wir haben an Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen experimentiert; die ersteren sind am besten geeignet²⁾, man wird an ihnen am leichtesten die Einübung in die oben beschriebene Methodik erreichen. Da die Verhältnisse des menschlichen Körpers für die klinischen Zwecke im Vordergrund stehen, so werden wir die Ergebnisse unserer Tiermessungen nur insoweit heranziehen, als sie Ergänzungen zu dem liefern, was von uns am Menschen gefunden wurde. Im allgemeinen stimmen die Messungsergebnisse bei Tier und Mensch weitgehend überein; nur will es uns scheinen, als ob die Schwankungen der H-Ionenkonzentration beim Tier sich häufiger finden und vielleicht auch etwas größere sind.

Als erste Aufgabe haben wir uns gestellt, nachdem in der Literatur die H-Ionenkonzentration des Blutes als ausreichend gesicherter Wert

¹⁾ Diese Elektroden werden nur nach vorheriger Besichtigung durch einen von uns seitens der genannten Firma abgegeben. Eine Garantie für die Güte des Materials kann aber damit bei den heutigen Verhältnissen von uns persönlich nicht übernommen werden. Anfragen bei etwaigem Nichtfunktionieren der Elektroden bitte zu richten an Prof. Schade, Kiel, Medizinische Universitätsklinik, physikochemische Abteilung.

²⁾ Die Kaninchen verdienen für die Ausführung der Subcutanmessung den Vorzug, weil sie besonders gut ruhighalten und zudem, weil es bei ihnen relativ leicht gelingt, blutfreie Gewebsflüssigkeit in der Elektrode zur Untersuchung zu erhalten.

festgelegt ist, die H-Ionenkonzentration des normalen Gewebsaftes, d. h. der bei natürlichen Verhältnissen intercellulär im Gewebe befindlichen Flüssigkeit zu bestimmen. Messungen dieser Art waren bisher nicht möglich. Was L. Michaelis und seine Mitarbeiter (s. oben) als „Gewebsaft“ untersuchten, ist, so wichtig auch diese Untersuchungen sind, immer noch weit von dem natürlichen Gewebsaft unterschieden; es war ein wässriges Extrakt, welches aus Organgeweben nach ausgiebiger Zertrümmerung der Zellen gewonnen wurde, welches somit neben dem Gewebsaft, der intra vitam zwischen den Zellen vorhanden ist, noch reichlich aus den Zellen selbst stammende Flüssigkeitsanteile enthielt. Unsere Subcutanmethode gestattet, die Elektrode direkt am lebenden Menschen in das Unterhautbindegewebe einzuführen und an Ort und Stelle die dort befindliche Gewebsflüssigkeit zu messen. Wir erhielten Werte, wie sie in der folgenden Tabelle zusammengestellt sind:

Tabelle II. Subcutanmessungen bei normalem Gewebe¹⁾.

	M. V.	Ableitungs- differenz	M. V.-Sum- menwert	p _H 37°
Pat. P. (subcutane Messung an drei ver- schiedenen Stellen des Rückens) . . .	657	32	689	7,22
	655	29	684	7,13
	655	33	688	7,20
Pat. R. (Armmessung)	655	35	690	7,24
Pat. N. „	657	30	687	7,19
Pat. S. „	661	32	693	7,29
Pat. R. „	633	50	683	7,12
Frl. cand. med. B. (Armmessung, zweimal) an der gleichen Stelle)	666	15	681	7,09
	671	15	686	7,17

Es wurde stets im Unterhautbindegewebe oberhalb der die Muskeln deckenden Fascien gemessen. Das Abwarten der EndEinstellung hat bis zu 2 Stunden gedauert, doch war fast stets nach 3/4 Stunde kein erheblicheres Ansteigen mehr zu konstatieren, oft hat uns sogar die Ersteinstellung („Kontaktwert“) sofort ein praktisch mit dem Endwert übereinstimmendes Resultat gegeben. Die letztangeführte Untersuchung ist an einer gesunden Studentin ausgeführt; auch die anderen Messungen sind an Patienten vorgenommen, die für den vorliegenden Zweck als gesund betrachtet werden konnten. Die angeführten Werte

¹⁾ Eine Messung, bei der 670 als M.V.-Summenwert gefunden wurde, ist hier fortgelassen, weil wir glauben, daß hier ein technischer Fehler oder sonst eine Besonderheit im Spiele gewesen ist. — Hier sei zugleich bemerkt, daß der Gewebsaft, wie er jedesmal nachträglich beim Herausnehmen der Elektrode zur Kontrolle kam, in einzelnen Fällen nicht völlig blutfrei war, sondern als Bodensatz in der Elektrode eine kleine Schicht sedimentierter Blutkörperchen enthielt. Gerinnung war nicht vorhanden. Ein Einfluß auf die Messung, die übrigens nur im Sinne einer Annäherung an den Blutwert gelegen sein könnte, war nicht zu beobachten.

für den Gewebsaft des normalen Unterhautbindegewebes des Menschen bewegen sich zwischen den Grenzen:

$$p_{\text{H}37^\circ} = 7,09 - 7,29$$

$$\text{resp. } [\text{H}^+]_{37^\circ} = 0,81 - 0,51 \cdot 10^{-7}.$$

Für die gleiche Temperatur und den gleichen CO_2 -Druck (40 mm = 5,6 Vol.-% CO_2) beträgt der mittlere Blutwert:

$$p_{\text{H}37^\circ} = 7,35$$

$$\text{resp. } [\text{H}^+]_{37^\circ} = 0,45 \cdot 10^{-7}.$$

Die von uns mit der Subcutanmessung am Gewebsaft erhaltenen Beträge liegen dicht bei diesem mittleren Blutwert. Sie befinden sich z. T. noch in der Breite der dem Blut bei 40 mm CO_2 -Druck möglichen Schwankungen, z. T. aber ragen sie auch deutlich nach der Seite des Säuren aus dieser Breite heraus, auch dann aber immer noch halten sie sich, wie leicht aus der Abb. 4 zu ersehen ist, eindeutig im Gebiet des Alkalischen.

Es fragt sich, ob die hier gefundene geringe Verschiebung der Werte gegenüber dem H-Ionenstande des Blutes auf einem Mangel unserer Methode beruht oder ob tatsächlich in der freien Gewebsflüssigkeit der Subcutis ein H-Ionenwert vorkommen kann, der sich von demjenigen des Blutes in einem für die Gaskette meßbaren Betrage nach der Richtung des Säuren unterscheidet. Wir haben im technischen Teil erfahren, daß der Fehler für die Messung der M. V.-Zahlen mit der Subcutanelektrode im Höchsthfall bis zu 10 M. V. anzusetzen ist; hierzu kommt noch, wie ebenfalls oben des Näheren ausgeführt wurde, ein zweiter Fehlerbetrag dadurch, daß für die Umrechnung der M. V.-Zahlen zu H-Ionenwerten die an der Subcutanelektrode gültige Temperatur nicht genau bekannt ist. Summarisch läßt sich so für die Subcutanmessung eine Fehlermöglichkeit berechnen, die im Höchsthfall bis zu 15—20 M. V., d. h. bis zu einem $[\text{H}^+]_{37^\circ}$ -Wert = etwa $0,9 \cdot 10^{-7}$ anstatt $0,45 \cdot 10^{-7}$ hinaufgeht. Die von uns gefundene Abweichung des Gewebsaftes vom Blutwert würde demnach innerhalb der Fehlergrenze gelegen sein. Trotz solcher rechnerischer Möglichkeit sprechen aber wichtige Gründe dafür, daß in den obigen Zahlen eine real vorhandene Abweichung ihren Ausdruck findet. Zunächst ist der Umstand sehr auffallend, daß sämtliche Werte, die abweichen, nur nach der einen, d. h. sauren Seite hin gegenüber dem Mittelwert des Blutes verschoben sind. Weiter aber verfügen wir über Messungen am Kaninchen, welche vergleichend für Gewebsaft und Blut sofort nacheinander in demselben Stichkanal¹⁾ des Gewebes und unter völlig denselben Verhältnissen angestellt sind; auch sie zeigen — nun in direkter Parallelmessung — das Hervortreten leicht saurerer Werte beim Gewebsaft gegenüber dem Blut:

¹⁾ Zur Ausführung der Blutmessung wurde in den Stichkanal nach Beendigung der Gewebsaftmessung ein sehr schmales Sichelmesser eingeführt und mit diesem subcutan eine blutende Incision gemacht.

Tabelle III. Vergleichsmessungen von Gewebsaft und Blut am Kaninchen.

	Gewebsaft		Blut	
	M.V.	p _H 37°	M.V.	p _H 37°
Kaninchen A (im subcutanen Gewebe des Gesäßes gemessen), Gewebsaft in der Elektrode völlig blutfrei	685	7,15	698	7,37
Kaninchen B (im subcutanen Gewebe des Rückens gemessen), Gewebsaft in der Elektrode völlig blutfrei	701	7,42	705	7,49

Für die Annahme des Vorhandenseins solcher H-Ionendifferenzen zwischen Gewebsaft und Blut mußte es eine weitere Stütze bedeuten, wenn es gelingt, bei künstlich gesetzten H-Ionengefällen im Gewebe eine meßbare Dauer ihres Bestehenbleibens zu beweisen. Um diese Frage unter möglichst den physiologischen Verhältnissen genäherten Bedingungen zu prüfen, erschien es uns geboten, die H-Ionengefälle so klein wie möglich, aber doch für die Subcutanelektrode noch eben sicher meßbar zu wählen. Wir haben eine gewöhnliche 0,85 proz. Kochsalzlösung, welche — offenbar wegen CO₂-Gehalts ihres Wassers — auf Neutralrot sauer reagierte, subcutan injiziert und die Flüssigkeit der so entstandenen Quaddel zu verschiedenen Zeiten innerhalb des Gewebes mit der Subcutanelektrode unter jedesmaliger Auswechslung ihrer Füllung¹⁾ gemessen. Das Ergebnis zeigen die folgenden beiden Tabellen:

Tabelle IV. Zeitliche Verfolgung des Ausgleichs künstlich gesetzter H-Ionengefälle²⁾.

	Nach 10 Min. erste Elek- trodenfüllung	Nach 22 Min. zweite Elek- trodenfüllung	Nach 45 Min. dritte Elek- trodenfüllung
	556	646	658
	556	648	673
	558	650	679
Pat. Z. Anlegung einer subcutanen In- jektionsquaddel von 5 ccm 0,85 proz. NaCl-Lösung. (M.V.-Bestimmungen mit je 2 Min. Zeitunterschied) . .)	559	652	684
	561	656	684
	565	658	684
		661	684
		663	684
		663	684
		662,5	

¹⁾ Nach Herausziehen der Subcutanelektrode aus dem Gewebe wurde der Flüssigkeitsinhalt mit Filtrierpapier abgesaugt und die Elektrode sodann zu erneuter Füllung sofort wieder eingeführt. Auch hier wurde mit H₂ + 5,6 Vol.-% CO₂ gemessen.

²⁾ Wegen der Kürze der Einstellung haben die Zahlen hier nur Vergleichswert, nicht etwa die Bedeutung absoluter Werte.

	Nach 3 Min. erste Elek- trodenfüllung	Nach 6 Min. zweite Elek- trodenfüllung	Nach 24 Min. dritte Elek- trodenfüllung	Nach 44 Min. vierte Elek- trodenfüllung
Pat. St. Desgl. mit 3 ccm } 0.85% NaCl-Lösung }	625 ↓	650 ↓ 665	677 ↓ 686	670 ↓ 682

Man erkennt, daß die Subcutanmessung zu dem Nachweis imstande ist, daß ein H-Ionengefälle, wie es durch die Injektion der obigen NaCl-Lösung gesetzt ist, zu seinem Ausgleich im Gewebe eine nicht unerhebliche Zeit beansprucht. Nach 6 resp. 10 Minuten war in beiden Fällen der Unterschied noch deutlich; in 24 Minuten war der Ausgleich bei der Injektion von 3 ccm sicher praktisch vollzogen, bei der Injektion von 5 ccm aber war noch nach 22 Minuten eine Abweichung verblieben. Zum H-Ionenausgleich zwischen der interstitiell im Gewebe vorhandenen Flüssigkeit und dem Blut wird demnach eine merkliche, bei den untersuchten Verhältnissen sogar recht große Zeit benötigt. Auch dies ist der Annahme, daß physiologisch im Gewebsaft ein höherer H-Ionenstand auftreten könnte, günstig, zumal da es sich im Gewebe nicht um die einmalige Schaffung einer Differenz, sondern um eine ständig sich erneuernde Zuführung abnormer H-Ionenmengen seitens der im Stoffwechsel befindlichen Zellen handeln dürfte. Erst weiter unten werden wir, nach Erweiterung der experimentellen Grundlagen dieses Problems, auf eine nähere Besprechung der H-Ionenverhältnisse des Gewebsaftes eingehen. Schon hier aber sei herausgestellt, daß wir es für berechtigt halten, in den abweichenden Werten, die wir am Gewebsaft gemessen haben, einen Ausdruck dessen zu sehen, daß tatsächlich oftmals im Gewebsaft gegenüber dem einer ständigen, sehr exakten Regulation unterworfenen Blut eine Erhöhung des H-Ionengehalts vorhanden sein kann. Wir wollen aber gleich weiter ergänzen. Unter physiologischen Verhältnissen ist im Unterhautbindegewebe die Differenz so klein, daß die bisherige Methodik der Subcutanmessung nur ihr Vorkommen wahrscheinlich machen, nicht aber ihren Betrag in absoluten Zahlen umgrenzen kann. Ferner scheint das Vorkommen einer Differenz nur einen Teil der Fälle zu betreffen; wir haben (s. S. 55) auch Werte durchaus in der Breite des Blutwertes gemessen.

Eine besondere Gruppe unserer Versuche hat die Frage der Beeinflussung der H-Ionenverhältnisse durch die Zellfunktion zum Gegenstand.

Einen ersten dahingehenden Versuch haben wir am gesunden Menschen (cand. med. B.) angestellt. Wir haben geprüft, ob durch Muskelarbeit eine meßbare H-Ionendifferenz im Unterhautbindegewebe, welches dem Muskel aufliegt, zu konstatieren ist. Durch starkes Armbeugen und -strecken mit Belastung wurde der Arm in etwa $\frac{1}{4}$ Stunde zur aus-

gesprochenen subjektiven Ermüdung gebracht. Ein Unterschied im Sinne einer Säuerung wurde bei der Subcutanmessung des Unterhautbindegewebes nicht gefunden: vorher 683, nachher 687 M.V. Ein gleiches Ergebnis erhielten wir am Kaninchen, bei dem eine viertelstündige Muskelarbeit durch galvanische Reizung (etwa 40 Unterbrechungen pro Minute) bewirkt wurde: vorher 697, nachher 692 M.V. Anders aber stellten sich die Ergebnisse, als wir an Kaninchen durch extrem forcierte, d. h. noch länger dauernde und noch schneller sich folgende galvanische Reizung (30 resp. 35 Minuten; 50–60 Stromunterbrechungen pro Minute) die Muskeln bis zur völligen Erschöpfung brachten. Die Reizung geschah vermittels Durchleitung des Stroms von der Gegend der Lendenwirbelsäule zum Fuß, sie wurde so lange fortgesetzt, bis der Muskel nur schwach reagierte, resp. bis das Tier die Zeichen allgemeiner Erschöpfung darbot. Um mit der Messung das Gewebe möglichst dicht am Muskel zu erfassen, wurde die Subcutanelektrode unter Kontrolle des Auges (vermittels geeigneter Verschiebung der Incisionsöffnung der Haut) sorgfältigst ohne jede sichtbare Verletzung des Muskels zwischen die zarten Fascienhüllen zweier Muskeln des Gesäßes eingeführt. Das Messungsergebnis zeigt die folgende Tabelle:

Tabelle V. Lokale Acidose des Gewebsaftes unter dem Einfluß forciertester Muskelarbeit.

Ver-such Nr.	Subcutan-messung vorher	Verhalten des Tieres bei der Muskelarbeit	Subcutan-messung sofort nachher ¹⁾	Subcutan-messung später
I	702 M.V. $p_{H\ 37^\circ} = 7,44$	30 Min. — Am Schluß: Muskelzuckungen sind viel schwächer geworden. Tier ist bei 23 Min. erschöpft niedergesunken; bei Verlangsamung der Reizfolge Erholung, sodann erneut 50 Unterbrechungen pro Min. Atmung etwa 160 pro Min., dazwischen zeitweilig von Cheyne-Stockesschem Typus.	Höchstwert innerhalb der ersten Stunde: 657 M.V. $p_{H\ 37^\circ} = 6,69$	680 M. V. (nach 2 Stunden) $p_{H\ 37^\circ} = 7,07$
II	686 M.V. $p_{H\ 37^\circ} = 7,17$	35 Min. — Verhalten des Tieres ganz ähnlich wie vorstehend. Nur wird Zusammensinken infolge Erschöpfung vermieden. Cheyne-Stockessches Atmen nur in geringer Andeutung.	Höchstwert innerhalb der ersten Stunde: 652 M.V. $p_{H\ 37^\circ} = 6,60$	681 M.V. (nach $3\frac{1}{2}$ Stunden) $p_{H\ 37^\circ} = 7,09$

¹⁾ In beiden Versuchen ist die Eignung der Elektrode zur Schnelleinstellung durch Kontrollmessung mit derselben Elektrode am normalen Serum (das eine Mal vorher, das andere Mal nachher nach Abspülen mit Wasser) sichergestellt; es wurden beide Male fast sofort Werte angezeigt, die im Bereich der Normalgrenze des Serums lagen.

Diese Messungen lehren, daß am Schluß einer derartig forcierten Muskelarbeit *intra vitam* im perimuskulären Gewebsaft eine deutliche Vermehrung der H-Ionen auftritt. Die Differenz gegenüber der Norm resp. gegenüber dem Zustand bei Ruhe vorher ist derart groß, daß sie mit Sicherheit über die Fehlergrenze der Methode hinausgeht. Wie die Kurventafel Abb. 4 erkennen läßt, liegen die hier nach der Arbeitsleistung erhaltenen Werte nicht mehr im Gebiet des Alkalischen: die Reaktion des Gewebsaftes hat die Grenzlinie des Neutralen bereits eben überschritten, sie ist im exakten physikochemischen Sinne eine saure geworden. Diese Feststellung hat ein erhebliches Interesse. Sie zeigt, daß auch im lebenden Körper unter dem Einfluß der Zellfunktion eine lokale H-Hyperionie des Gewebsaftes aufzutreten vermag, die sich sehr merklich vom Normalwert unterscheidet. Zugleich aber lehren die Versuche, daß — wenigstens beim Muskel — nur erst ein allerhöchstes Maß der Funktionsteigerung, wie es der Größe nach physiologisch nur selten erreicht sein dürfte, imstande ist, die vorhandenen Regulierungen derart zu durchbrechen, daß eine wirklich saure Beschaffenheit im Gewebsaft der nächsten Nachbarschaft feststellbar wird. Für die weitere Frage, wie sich die H-Ionen innerhalb des Muskels selber verhalten, haben wir mit der Methode der Subcutanmessung am Lebenden keine Antwort gefunden. Es war uns nicht möglich, einen reinen Gewebsaft innerhalb des lebenden, durch Arbeit ermüdeten Muskels zu messen, da wegen der starken funktionellen Hyperämie die Elektrode sich bei der Einführung in den Muskel stets reichlich mit Blut anstatt mit klarem Organsaft füllte. Wir haben nur unsicher zu beziehende, meist dem Blutwert angenäherte Beträge erhalten, die keinen Aufschluß für die Verhältnisse des Muskelgewebsaftes selber gewähren. Hier aber geben die Befunde von H. Pechstein, der mit der Michaelisschen Methodik den blutfreien Muskel frisch nach der Entnahme aus dem Körper als wässrigen Organbrei untersuchte, die gewünschte Ergänzung. Wie schon oben erwähnt, wurde bei 18° für den ruhenden Muskel $p_{\text{H}} = 7,43$ und für den Muskel nach forciertem Arbeit $p_{\text{H}} = 6,84$ gemessen (7,07 ist für 18° neutral)¹⁾. Der arbeitende Muskel stellt sonach einen Zentralherd der Acidose dar, derart, daß im Falle forciertester Muskelleistung die Säuerung örtlich bis zum Auftreten einer wirklich sauren Reaktion gesteigert ist. Dabei läßt sich deutlich auf zwei verschiedenen Bahnen das Absinken der Säuerung verfolgen. Die erste Bahn ist der Blutweg. Die Regulierung ist hier derart, daß praktisch sofort die eigentlich saure Reaktion aufhört, nur kleinste Verschiebungen des H-Ionenstandes ($p_{\text{H}87^{\circ}}$ von 7,3 auf 7,2) sind im Blut bei forciertem Muskelarbeit gefunden (H. Straub²⁾); gleichwohl tritt die Acidose des Blutes bei der Muskelarbeit immer noch

¹⁾ Biochem. Zeitschr. **68**, 140. 1915.

²⁾ Deutsch. Arch. f. klin. Medizin **129**, 54. 1919.

sehr deutlich im Maß der Beschlagnahme der Puffersubstanzen zutage: Die Titration und besonders die Tonometrie läßt bekanntlich selbst schon bei mäßiger Arbeit des Muskels die Säurebelastung des Blutes in der schönsten Weise mit quantitativem Maße erkennen [J. Geppert und N. Zuntz¹⁾, P. Morawitz und J. Ch. Walker²⁾ u. a.]. Neben dem Blutweg stehen die Lymphbahnen einschließlich ihres Quellgebietes, des Gewebssaftes, zur Aufnahme von H-Ionen zur Verfügung. Wenn im extremen Fall die Blutbahn zur Säureentlastung nicht ausreicht, findet, wie unsere Messungen im Bindegewebe der Muskelumgebung³⁾ zeigen, eine Ausbreitung der Säuerung auch im Gewebssaft statt: sie kann hier zu örtlich begrenzter saurer Reaktionsbeschaffenheit führen, da der Gewebssaft resp. die Lymphe nicht wie das zirkulierende Blut eine ständige direkte Extraregulierung (CO₂-Entlastung durch Lunge) besitzt und daher nicht in gleichem Grade gegen ein Ansteigen der H-Ionen geschützt ist. Immerhin ist im Gewebssaft das H-Ionengefälle recht steil; denn nur eine sehr schmale Schicht des dem Muskel nächstbenachbarten Bindegewebes beherbergt einen sauren Gewebssaft, in etwas weiterer Entfernung vom Muskel haben wir im Bindegewebe stets nur alkalische Werte gemessen. Ein erstes einigermaßen übersehbares Bild eines physiologischen H-Ionengefälles in einem arbeitenden Organ wäre somit am Beispiel des Muskels gegeben.

Unsere weiteren Untersuchungen haben sich auf Körperflüssigkeiten pathologischer Art bezogen.

Wir beginnen mit einigen Messungen an Ödemen. Zur Subcutanmessung am Lebenden ist hierbei mit Vorteil die „Ödemelektrode“ (s. oben S. 25) benutzt. Doch sind vergleichend auch Messungen mit der „Kammerelektrode“ (s. oben S. 26), d. h. außerhalb des Körpers bei 18° mit 40 mm CO₂-Spannung, vorgenommen. Die Resultate zeigt die Tabelle VI auf der folgenden Seite.

Diese p_H -Werte liegen durchaus in der Breite der am normalen Gewebssaft gemessenen Beträge; in der Mehrzahl sind sie dem Blutwert recht weitgehend genähert. In Wirklichkeit dürfte dies sogar in noch höherem Grade der Fall sein, als es nach diesen Zahlen erscheint. Denn bei der Verwendung der Ödemelektrode befindet sich die Ödemflüssigkeit während der Messung in der Glasausbauchung der Elektrode außerhalb des Körperbereichs und dürfte daher wahrscheinlich eine etwas niedrigere

¹⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **42**, 489. 1888.

²⁾ Biochem. Zeitschr. **60**, 395. 1914.

³⁾ Vielleicht ist bei unseren Messungen das Zustandekommen der Acidose mit der starken H-Hyperionie noch durch die künstliche Eröffnung von Lymphbahnen infolge Zerreißen bei der Einführung der Subcutanelektrode begünstigt.

Temperatur besitzen als wie für die Berechnung der Messung zugrunde gelegt wurde (31° wie sonst). Würde man eine niedrigere Temperatur zur Berechnung ansetzen, so ergeben sich p_H -Werte, die noch mehr, resp. völlig dem Blutwert entsprächen. Jedenfalls ist eine über das Maß

Tabelle VI. Messungen an nichtentzündlichen Ödemen.

	Art der Elektroden	M.V.	p_{H37°	Bemerkungen
Pat. D. Geringes cardiales Ödem an den Knöcheln	Ö.-E.	690	7,24	} Parallelmessung am Blutserum ergab $p_{H37^\circ} = 7,31$.
Pat. W. Mittelstarkes cardiales Ödem an den Beinen	Ö.-E.	689	7,22	
Pat. O. Starkes cardiales Ödem der Beine	Ö.-E.	686	7,17	
Pat. G. Ödem im Bein nach abgelaufener Thrombophlebitis	K.-E.	682 _(18°)	7,28	
Pat. O. Abklingendes Alkaliödem bei Diabetes	K.-E.	675 _(18°)	7,16	

des normalen Bindegewebsaftes hinausgehende Abweichung von der H-OH-Isoionie des Blutes bei den vorstehenden Messungen der nichtentzündlichen Ödeme nicht gefunden, was mit Rücksicht auf die M. H. Fischers Ansicht von der Säureentstehung des Ödems besonders hervorgehoben sei.

Die wichtigsten Resultate erhielten wir, als wir dazu übergingen. Gewebsflüssigkeiten entzündlicher Entstehungsart zu messen, Einer der ersten Versuche betraf den Eiter im Zentrum eines Furunkels; die Subcutanelektrode wurde nach Abhebung des Furunkelschorfes und nach vorsichtigem Ausdrücken einer ersten kleinen Portion des Eiters etwa 1 cm in den Eitergang eingeführt. Der in dieser Art am Lebenden völlig blutfrei gemessene Eiter ergab $p_{H37^\circ} = 5,96$. Weitere Messungen, die z. T. mit der Subcutanelektrode, meistens mit der Kammerlektrode und zur Kontrolle auch mit der Michaelisschen Apparatur angestellt wurden, haben die Richtigkeit derart abnormer Resultate im Gebiet der Entzündung bestätigt. Unsere Messungen berechtigen uns zur Aufstellung der Regel, daß die Entzündung mit einer ausgesprochenen lokalen Acidose des Gewebsaftes einhergeht. Zum Unterschied von den Acidosen des Blutes ist die Acidose der entzündlichen Gewebsäfte durch starke H-Hyperionien charakterisiert. Wir haben weiter zwischen dem Grad der H-Hyperionie und der Intensität der Entzündung einen nicht zu verkennenden Parallelismus gefunden: je akuter und schwerer die Entzündung, um so stärker zeigte

sich die H-Hyperionie, und, je chronischer und schwächer die lokale Entzündung, um so niedriger hielten sich die Anstiege. Zum Beleg diene die folgende Tabelle, in der ohne Auswahl die von uns gemessenen Werte — der Größe nach geordnet — enthalten sind außer denjenigen, die weiter unten eine gesonderte Besprechung erfahren werden:

Tabelle VII. Lokale Acidose bei der Entzündung¹⁾.

	Art der Elektrode (40 mm CO ₂ -Spannung)	M. V.	p _H 37°	
1. Zentraler Eiter in stark entzündlichem Furunkel	S.-E. (31°)	613	5,96	Eiter bei akuter Entzündung
2. Akuter Achseldrüsenabsceß	K.-E. (18°)	607	5,98	
3. Absceß von Phlegmone	K.-E. (18°)	611	6,05	
4. Absceß von Panaritium	K.-E. (18°)	612	6,06	
5. Ac. Empyemeiter	K.-E. (18°)	622	6,24	
6. Eiter aus Blase von Impetigo bullosa	S.-E. (31°)	642	6,44	
7. Chron. Kieferhöhlenempyemeiter	K.-E. (18°)	641	6,57	Eiter b. chronischer Entzündung
8. Eiter von Coxitis tuberculosa, mit akut entzündlichen Erscheinungen	K.-E. (18°)	642	6,58	
9. Eiter von Coxitis tuberculosa	K.-E. (18°)	655	6,81	Entzündung
10. Eiter von kaltem Absceß am Hals	K.-E. (18°)	661	6,91	
11. Eiter von kaltem Absceß	K.-E. (18°)	666	7,00	Seröse Exsudate
12. Pleuraexsudat, akut entstanden, leicht trüb (bei Tbc.?)	K.-E. (18°)	666	7,00	
13. Exsudat aus Abdomen bei Polyserositis tuberculosa (klar)	K.-E. (18°)	668	7,03	
14. Pleuraexsudat bei Carcinom (leicht trüb)	K.-E. (18°)	671	7,09	Transsudate
15. Chron. seröses Pleuraexsudat (klar)	K.-E. (18°)	671	7,09	
16. Ascites bei Vitium cordis (klar)	K.-E. (18°)	688	7,21	
17. Stauungsödeme im Unterhautbindegewebe (siehe Tabelle VI)	S.-E. (31°)	686—690	7,17—7,24	

Die hier gefundenen Abweichungen von der Norm sind derart groß, daß sie völlig außerhalb jeder Fehlergrenze der Methodik fallen. Es kann kein Zweifel bestehen, daß die Gewebsflüssigkeiten der Entzündung

¹⁾ Wie weiter unten noch des Näheren ausgeführt ist (S. 45 ff.), ist die zur Messung benutzte CO₂-Spannung von 5,6% nicht den Verhältnissen der Exsudate und des Eiters angepaßt. Sicher ist hierdurch für das Messungsergebnis eine Abweichung von dem tatsächlich vorhandenen Wert bedingt. Dieser Fehler ist aber vorerst für unsere Betrachtung weniger wichtig, da er stets in dem Sinne liegt, daß die Acidose um einen geringen Betrag zu klein, nie aber zu groß von uns gemessen wurde.

ung durch eine ganz ausgesprochene H-Hyperionie ausgezeichnet sind. Wir erhielten:

am Eiter der akuten Entzündung $p_{\text{H}37^\circ} = 5,96 - 6,44$,

am Eiter der chronischen Entzündung $p_{\text{H}37^\circ} = 6,57 - 7,00$,

am serösen Exsudat der Entzündung $p_{\text{H}37^\circ} = 7,00 - 7,09$,

während demgegenüber beim Fehlen von Entzündung

an den Transsudaten $p_{\text{H}37^\circ} = 7,17 - 7,24$

gefunden wurde. Wir sind weit entfernt, auf Grund dieser immerhin nur wenigen Werte eine zahlenmäßige Umgrenzung für die genannten Einzelgruppen der Exsudate festlegen zu wollen. Immerhin aber halten wir unser Material für ausreichend, um eine ungefähre Orientierung über das Ansteigen der H-Hyperionie mit dem zunehmenden Grad der Entzündung geben zu können. Es wird Aufgabe der Zukunft sein, diese Beziehungen des näheren zu verfolgen und insbesondere dabei die Abhängigkeit von den klinisch wichtigen Einzelfaktoren, wie Alter der Entzündung, Art der Infektion und anderen mehr zu erforschen. Schon hier sei als Einzelbeispiel, welches klinisch von besonderem Interesse erscheint, der große Unterschied hervorgehoben, den wir im H-Ionenstand des Eiters der „heißen“ und „kalten“ Abscesse fanden:

Eiter von heißen Abscessen: $p_{\text{H}37^\circ} = 5,96 - 6,06$,

Eiter von kalten Abscessen: $p_{\text{H}37^\circ} = 6,91 - 7,00$.

Diese Differenz ist derart, daß wir es als aussichtsreich bezeichnen möchten, die Charakterisierung des acidotischen Verhaltens des Eiters zur Grundlage einer neuen Methode der klinischen, speziell auch differentialdiagnostischen Unterscheidung zu nehmen. Vielleicht wird dabei für die Praxis die Gaskettenmessung mit ihrer kostspieligen Apparatur und ihrer im klinischen Betriebe immerhin nicht ganz leichten Handhabung sogar zu umgehen sein. Wie wir in einigen Vorversuchen fanden, gelingt es nämlich, die größeren Unterschiede im H-Ionenstande der Eiterarten auch mit der Indikatorenmethode in zuverlässiger Art zur Erkennung zu bringen. Sehr stark saurer Eiter läßt bei der Prüfung mit Neutralrot ohne weiteres seine saure Reaktion durch die Rotfärbung erkennen und behält sie auch beim Stehen an der Luft, d. h. beim Entweichen der Kohlensäure dauernd bei. Ist der Eiter weniger sauer, so nimmt er beim Stehen an der Luft unter dem Einfluß des Kohlensäureentweichens schnell neutrale bis alkalische Reaktion an; er gewinnt aber seine saure Reaktion auf Neutralrot zurück, wenn er in eine 5,6proz. Kohlensäureatmosphäre gebracht wird. Noch weniger saurer Eiter reagiert aber selbst in einer 5,6proz. CO_2 -Atmosphäre nicht mehr für Neutralrot sauer. In dieser Art lassen sich mit einfachsten Mitteln drei Grade der H-Hyperionie für den Eiter unterscheiden:

1. dauernde Rotfärbung mit Neutralrot frei an der Luft = stärkste H-Hyperionie,
2. bleibende Rotfärbung nur in 5,6% CO₂-Atmosphäre = mittlere H-Hyperionie,
3. auch in 5,6 proz. CO₂-Atmosphäre keine Rotfärbung durch Neutralrot = schwache H-Hyperionie.

Nach unseren, bisher nur vorläufigen Versuchen scheint es, als wenn der Eiter der kalten Abscesse zur drittgenannten Gruppe gehört, während die Eitersorten der heißen Abscesse ihrem Verhalten nach unter die Gruppen 1 und 2 fallen. Diese Methode der vergleichenden Neutralrotprüfung hat den Vorzug, sehr anpassungsfähig zu sein; sie ist nicht auf die hier angegebene Einzelart der Einstellung bei 5,6% CO₂ beschränkt. Wenn der Farbumschlag des Neutralrots bei 5,6% CO₂ nicht an der für die klinischen Zwecke gewünschten Grenze einsetzt, läßt sich die Scheide zwischen Gelb- und Rotfärbung leicht durch Vermehrung bzw. Verminderung der CO₂-Spannung etwas verschieben. Wichtig ist aber, stets bei bekannter CO₂-Spannung zu untersuchen; nur so wird bei dieser „Indikatorenmethode der Eiteracidose“ den gefundenen Werten eine präzise Bedeutung zukommen. Wir haben für unsere orientierenden Neutralrotversuche einfach das Gefäß unserer Kammerelektrode benutzt; es ist — nach Fortlassung der Platinelektrode — für diesen Zweck vorzüglich geeignet und vom Gasometer her leicht mit der gewünschten CO₂-Atmosphäre im Dauerstrom zu durchspülen.

Wenn es nicht so sehr auf quantitative Verhältnisse ankommt, sondern wenn nur eine Demonstration der hier besprochenen Erscheinung des Sauerwerdens des akuten Eiters beim Einbringen in die physiologische CO₂-Spannung gewünscht wird, läßt sich sogar der Gasometer entbehren. Für solche Zwecke genügt bei passend ausgesuchtem Eiter die Ausatemungsluft unserer Lungen, um bei direkter Einbläsung in das Gefäß den Farbumschlag des Neutralrots im Eiter eintreten zu sehen. Die einfachste Apparatur zur Anstellung solchen Versuchs ist die folgende: Da die Atmungsluft bei gewöhnlichem Atmungstempo einigermaßen konstant etwa 4% CO₂ enthält (die erste Portion der Ausatemungsluft ist dabei, weil aus Mund, Trachea und Bronchien stammend, fortzulassen!), so läßt sich der obige Versuch zur dreifachen Abstufung der Eiteracidose in erster grober Annäherung sogar auch mit der Ausatemungsluft ausführen. Wünscht man zum Versuch einen höheren CO₂-Gehalt, etwa 5% oder darüber, so ist auch dies leicht zu erreichen; man benutze eine Ausatemungsluft, die man nach möglichst tiefer Inspiration vorher etwa 1/2 bis 3/4 Minute

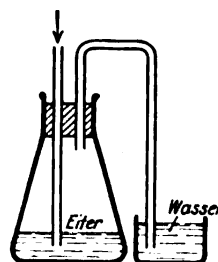


Abb. 5. Gefäß zur Indikatorenprüfung des Eiters.

in der Lunge angehalten hat. Zur Entscheidung der Frage, ob der Eiter bei den im Körper vorhandenen CO_2 -Verhältnissen sauer reagiert oder nicht, ist die Indikatorenmethode ebenfalls sehr gut geeignet. Es ist am einfachsten, in eine Punktionspritze, nachdem man sie aus dem noch abgeschlossenen Absceß mit blutfreiem Eiter gefüllt hat, einige Tropfen einer Neutralrotlösung nachzusaugen, um so in der Spritze selber bei der natürlichen CO_2 -Spannung das Farbverhalten des Indikators zu beobachten. Diese Methode ist bei jeder kleinsten Menge Eiters anwendbar. Stehen irgendwie größere Mengen blutfreien Eiters (1 ccm und mehr) zur Verfügung, so ist es unter Beachtung der für die Blutmessung gültigen Vorschriften leicht, mit der üblichen Methodik von Michaelis eine H-Ionenbestimmung auszuführen.

Der oben hervorgehobene Parallelismus zwischen der Intensität der Entzündung und dem Grad der H-Hyperionie läßt sich beim Abklingen der Entzündung auch zeitlich verfolgen:

Tabelle VIII.

Achseldrüsenabsceß (Fall 2 der Tabelle) mit d. Kammerelektrode bei 5,6% CO_2 gemessen	am Tage der Incision	blutfreier Eiter, durch Punktion erhalten, sofort gemessen	$p_{\text{H } 37^\circ} = 5,98$
	1 Tag nach der Incision	Eiter, aus der Absceßhöhle ausfließend	$p_{\text{H } 37^\circ} = 6,31$
	4 Tage nach der Incision	citrig-seröse Flüssigkeit, ausfließend	$p_{\text{H } 37^\circ} = 6,82$

Die Subcutanmethode ermöglicht, das H-Ionengefälle eines Entzündungsherdens sogar örtlich in seinen Abstufungen zu erfassen:

Tabelle IX.

	Ca. $\frac{1}{2}$ cm vom Eiter entfernt	Ca. 2 cm vom Eiter entfernt
Eiterherd der Haut am Kaninchen, durch Infektion einer Stichstelle entstanden; rings entzündlicher Wall mit ziemlicher ödematöser Durchtränkung.	$p_{\text{H } 37^\circ} = 6,74$	$p_{\text{H } 37^\circ} = 7,03$

Diese Messungen sind beide im Gebiet der peripheren entzündlichen Schwellung angestellt. Wie die nachherige Kontrolle der Elektrodenfüllung zeigte, ist beidemal blutfreier Gewebsaft gemessen, so daß es berechtigt erscheint, in dem gemessenen Unterschied den Ausdruck eines wirklich vorhandenen H-Ionengefalles zu sehen. Im allgemeinen glücken solche Messungen nicht leicht, da die Hyperämie des entzündlichen Gebiets zumeist die Füllung der Elektrode mit blutfreiem Gewebsaft verhindert.

Einige Besonderheiten, deren Kenntnis zur Beurteilung der Messungen nötig erscheint, seien hier angefügt:

1. Fehlergefahr durch nachträglichen Anstieg der Acidose: Es sei hier ausdrücklich hervorgehoben, daß sämtliche Messungen der Tabelle VII sich auf Körperflüssigkeiten in völlig frischem Zustand beziehen; sie sind sofort nach der Entnahme der Flüssigkeiten aus dem Körper angestellt. Zudem aber beweisen die Subcutanmessungen am Furunkel (Fall 1) und an der Impetigopustel (Fall 6) in direktem Versuch, daß die Acidose von der gefundenen Art bereits inmitten des lebenden Körpers vorhanden war. Ein Beispiel sei angefügt, um zu zeigen, wie sehr die Säuerung beim Eiter innerhalb weniger Stunden nach der Entnahme aus dem Körper selbst noch bei 18° zunehmen kann:

Tabelle X.

Absceßeiter von Phlegmone (Fall 3 der Tabelle VII), unter 5,6% CO ₂ bis 18° in der Kammer- elektrode gemessen. Einstellungswert nach halb- stündigem Warten MV = 611.	11 ³² — 611 — $p_{H\ 37^\circ} = 6,05$
	11 ⁴² — 609
	11 ⁵⁵ — 607
	2 ⁰² — 605
	2 ⁴⁵ — 598
	3 ¹⁰ — 596
	3 ³⁵ — 593 — [$p_{H\ 37^\circ} = 5,73$]

Derartige Messungen haben, je mehr der Eiter dabei unter Verhältnissen verbleibt, wie sie betreffs CO₂, O und Temperatur im Körper bestehen, auch ein klinisches Interesse¹⁾. Sie können, in gewissem Umfang wenigstens, einen Anhalt dafür geben, von welchem Betrage die Säuremenge ist, die dem Körper aus solchem Eiterherd zur Bewältigung zuströmt.

2. Luftfehler: Sekrete aus Fisteln oder offenen Wunden sind mit der Subcutanelektrode nicht einwandfrei zu messen, selbst dann nicht, wenn man mit der Elektrode einigermaßen tief in den Fistelkanal eingeht. Wir erhielten bei tuberkulösen Fisteln für trübseröse Fistelflüssigkeiten Werte von 691 und 701 M.V., d. h. $p_{H\ 37^\circ} = 7,26$ und 7,42. Diese Beträge sind unseres Erachtens nicht richtig, fälschlicherweise zu alkalisch; sie entsprechen Werten, die ein Fistelsaft für die Messung mit der

¹⁾ In den Angaben über die Reaktion des Eiters herrscht bekanntlich in der Literatur große Unstimmigkeit. Zur Illustration der hier störend gewesenen Schwierigkeit sei auf die folgende gesetzmäßige Erscheinung bei Prüfung des Eiters mit Neutralrot an der Luft verwiesen: Nehmen wir einen Eiter, der bei der CO₂-Spannung des Entzündungsherdess sich gerade etwas im Gebiet des Sauren befindet, so wird der Fall eintreten, daß ein und derselbe Eiter anfangs (noch mit CO₂ vom Körper her beladen) auf Neutralrot sauer, dann (nach Entweichen der CO₂) alkalisch und schließlich (infolge nachträglicher Säurevermehrung) wieder sauer reagiert. ●

Subcutanelektrode annimmt, wenn er durch Berührung mit der Luft von seinem CO_2 -Gehalt einbüßt. Aus dem gleichen Grunde halten wir es für fraglich, ob ein von uns am Eiter einer sehr dünnwandigen Impetigo-Blase gemessener Wert von 673 M.V., d. h. $p_{\text{H}37^\circ} = 6,94$ zutreffend ist. Bei Impetigo mit dickwandiger Blasenhaut haben wir (s. oben) $p_{\text{H}37^\circ} = 6,44$ erhalten.

3. Jodoformfehler: Flüssigkeiten aus Herden, in denen zu therapeutischen Zwecken Injektionen von Jodoformglycerin gemacht sind, scheinen mit der Gaskette nicht meßbar zu sein. Jedenfalls konnten wir bei Eiter aus derart vorbehandelten Abscessen ohne sichere EndEinstellung nur M.V.-Werte von 587, 520 und 588 beobachten. Dabei reagierten die Flüssigkeiten auf Neutralrot nicht sauer.

Für die allgemeine Betrachtung ist es wichtig, den Unterschied zwischen der Acidose des Blutes und der Acidose des Gewebsaftes in möglichster Schärfe herauszustellen. Im Blut finden wir stets nur einen Zustand, der sich als kompensierte Acidose bezeichnen läßt, dadurch charakterisiert, daß trotz aller Beladung mit organischen Säuren der H-Ionenstand praktisch nie verschoben ist. Die der Blutisotonie spezifisch angepaßte Lungenarbeit wirkt hier regulatorisch. Immer, wenn das normale Maß der H-Ionen im Blut überschritten wird, gibt diese Überschreitung den Reiz zur Atemauslösung, und es wird allemal gerade ein solches Plus von Kohlensäure durch die Atmung entfernt, daß ständig genau die Normalzahl der H-Ionen im Blute verbleibt. Jeder vermehrte Einstrom von Säuren wird so seitens der Lungen für das Blut durch vermehrten Abschub von Kohlensäure ausgeglichen. Dem Gewebsaft steht keine solche Extraregulierung durch ein Außenorgan zur Verfügung, und die Hilfe der Lunge für das Blut macht sich beim Gewebsaft nur mehr indirekt, in sehr abgeschwächter Weise geltend. Aber auch insofern ist der Gewebsaft gegenüber dem Blute anders gestellt, als er es ist, der die von den Zellen her kommende Säureflut aus erster Hand aufnimmt. Wenn dem Gewebsaft Säuren zuströmen, so vermag er dank seiner Ausstattung mit organischen und anorganischen Puffern und dank der stets vor sich gehenden Weiterleitung zum Blut zwar bis zu gewisser, anscheinend sogar recht hoher Grenze diese Säuren zu bewältigen, ohne aus dem Zustand der Kompensation herauszutreten, d. h. ohne eine praktisch ins Gewicht fallende Verschiebung seines H-Ionenstandes zu erleiden. Überwiegt aber der Zustrom von Säuren auf längere Zeit den Ausgleich zum Blut, so müssen sich die Puffer des Gewebsaftes zunehmend mehr erschöpfen, und gleichzeitig wird, da eine Sonderregulierung wie im Blute fehlt, der H-Ionenstand steigen. Mit dem Auftreten der H-Hyperionie aber ist ein entscheidender Unterschied gegenüber dem Verhalten des Blutes gegeben; wir haben jetzt im Gewebsaft anstatt einer kompensierten Acidose eine inkompenzierte Acidose vor uns, d. h.

eine solche, bei der durch die Säurebelastung die den Körpersäften physiologisch eigene H-OH-Isoionie durchbrochen ist. So sehr auch die Übergänge beider Zustände fließende sind, so ist doch im praktischen Sinn diese Unterscheidung wichtig. x

Eine derart inkompenzierte Acidose lokaler Art im Gewebsaft aber haben wir oben als eine charakteristische Erscheinung der Entzündung kennengelernt. Den gefundenen p_H -Werten entsprechen je nach dem Grad der Entzündung, zunehmend vom serösen Exsudat bis zum Eiter der akuten Abscesse, Werte der $[H]_{37^\circ}$ von $0,81 \cdot 10^{-7}$ bis zu $25 \cdot 10^{-7}$, d. h. Anstiege der H-Ionenkonzentration von etwa dem doppelten bis zum 50fachen des Blutwertes. Nach allem, was über die Wirkung der H-Ionen auf die Zellkolloide und die Zellfunktionen bekannt ist, müssen H-Hyperionien von dem Grade, wie sie mit solchen Zahlen für die Entzündung gegeben sind, von der allergrößten Wichtigkeit für den Gesamtprozeß der Entzündung sein. Es ist unmöglich, schon jetzt die Konsequenzen, die sich aus der Auffindung dieses neuen Entzündungssymptoms ergeben, im einzelnen zu verfolgen. Hier sei lediglich der Versuch unternommen, die H-Hyperionie der Entzündung zu einigen bekannten Befunden in Beziehung zu setzen, um so durch die Zusammenbringung von einander zugehörigen Problemen deren Klärung vorzubereiten.

Es kann nicht zweifelhaft sein, daß die CO_2 -Bindung im Eiter und in entzündlichen Exsudaten stark von den Reaktionsunterschieden dieser Flüssigkeiten beeinflußt sein muß und daß ein Verständnis für die hier vorliegenden Besonderheiten nur bei Mitberücksichtigung des jeweiligen Standes der H-Ionen zu gewinnen ist. A. Ewald¹⁾ hat in Untersuchungen, die bereits mehr als 40 Jahre zurückliegen, durch Gasanalysen anscheinend sehr zuverlässige Daten über die Verhältnisse der CO_2 im Eiter und in entzündlichen Exsudaten gewonnen und auch bereits, soweit damals möglich, wichtige erste Gesetzmäßigkeiten herausgefunden. Schon er hat erkannt, daß es zwei Faktoren sind, welche die Verhältnisse in durchgreifender Art ändern: die Intensität der Entzündung und die Zeit der Dauer ihres Bestehens. Wir haben versucht, den zweiten Faktor der Änderung dadurch vorerst möglichst auszuschalten, daß wir unter seinen Messungen nur die akuten Entzündungen auswählten, welche in der ersten Zeit ihres Bestehens untersucht sind. Von diesem Gesichtspunkt aus haben wir nach den Ewaldschen Messungen die folgende Tabelle des CO_2 -Verhaltens der verschiedenen, gradatim gesteigerten Zustände der akuten Entzündung zusammengestellt; dieser Tabelle sind unsere H-Ionenmessungen und ferner zum Vergleich auch die entsprechenden Daten des normalen Blutes beigefügt:

¹⁾ Arch. f. Anat., Physiol. und wissenschaftliche Medizin, Jg. 1873, S. 663 bis 698 und ebendort Jg. 1876, S. 422—454.

Tabelle XI. CO₂-Verhalten der Entzündungacidosen.

	Blutserum normal	Akut seröse Exsudate (1 Fall) ¹⁾	Akut eitrige Exsudate (3 Fälle) ²⁾	Reiner Absceß- eiter (2 Fälle) ³⁾
CO ₂ -Menge (Vol. %) auspumpbar	ca. 63 ⁴⁾	42	21,5 – 14,7	ca. 8
CO ₂ fest gebunden	ca. 35 ⁵⁾	30	ca. 17	8
CO ₂ -Spannung in %	28	12	2,8 – 0	0
[H] _{37°}	5,6	[7,5 – 11,5] ⁶⁾	15 – 20 ⁷⁾	—
	0,45 · 10 ⁻⁷	[1 · 10 ⁻⁷] ⁸⁾	5,7 · 10 ⁻⁷ ⁹⁾	8,7 – 25 · 10 ⁻⁷ ¹⁰⁾

Die geringe Zahl der untersuchten Fälle macht auch hier für die quantitative Beurteilung noch einige Reserve nötig. Immerhin aber tritt bei dieser Zusammenstellung in der Richtung der Änderungen eine nicht zu verkennende Gesetzmäßigkeit zutage. Wir sehen, wie der Gesamtkohlensäuregehalt der Flüssigkeiten mit steigender Intensität der Entzündung stark absinkt. Dabei ist, wie die zweite Horizontalzeile erkennen läßt, diese Abnahme zuerst überwiegend am Anteil der fest gebundenen CO₂ vorhanden; erst später, wenn dieser festgebundene Anteil gering geworden ist, sinkt auch die Menge der von Ewald mit stets gleicher Methodik als locker gebunden gemessenen Kohlensäure ab; beim reinen Eiter schließlich ist von der festgebundenen CO₂ nichts mehr vorhanden und auch die locker gebundene CO₂ wird nur noch in geringem Betrage gefunden. Dabei verdient es sehr der Hervorhebung, daß die von der Flüssigkeit beherbergte CO₂-Menge mit dem Anstieg der CO₂-Spannung nicht steigt, sondern fällt: Die Kurve des CO₂-Gehaltes in den Flüssigkeiten und die Kurve der CO₂-Spannung zeigen entgegengesetzte Richtung. Der Kurve der CO₂-Spannung parallel aber ist die

¹⁾ An akut serösen Exsudaten ist unter den Ewaldschen Fällen nur ein einziger vorhanden, eine Pleuritis serofibrosa (W. Böttcher), die leidlich frühzeitig (7. Tag) untersucht ist.

²⁾ Hier sind die Fälle Heinzmann, Gerstecker und Murray benutzt; Fall Möll (näheres s. unten) scheidet hier aus, da es sich bei ihm um eine fäculent jauchige Eiterung mit CH₄-Bildung usw. handelt.

³⁾ Dies sind die Fälle Nowack und Baldrian.

⁴⁾ Nach Jaquet, siehe A. Loewy in Oppenheimer, Handbuch d. Biochemie IV, I, 58.

⁵⁾ Vgl. Hammarsten, Lehrbuch der Physiologie. 8. Aufl. 1914. S. 805 („stets reichlich mehr als die Hälfte auspumpbar“).

⁶⁾ Diese Ewaldschen Zahlen sind in Klammern gesetzt, weil sie nicht von serösen Exsudaten zur Zeit des akuten Entstehens, sondern von solchen von bereits längerer Dauer des Bestehens gewonnen sind. Vgl. A. Ewald, l. c. Jg. 1876, S. 451.

⁷⁾ Vgl. A. Ewald, l. c., Jg. 1876, S. 446.

⁸⁾ Hier ist der Wert unseres Falles 12 der Tabelle VII eingesetzt; auch er ist eingeklammert, da der akute Charakter des Exsudats nicht einwandfrei feststeht.

⁹⁾ Dieser Wert ist von uns am akuten Empyemeiter (Fall 5 der Tabelle VII) gemessen.

¹⁰⁾ Hier sind die Messungen 1–4 unserer Tabelle VII zugrunde gelegt.

Kurve des von uns gefundenen H-Ionenanstiegs. Diese experimentellen Daten entsprechen durchaus dem Bild, wie es theoretisch von der Entzündung bei Mitberücksichtigung der Acidose zu erwarten ist. Die entzündliche Stoffwechselsteigerung mit Vermehrung der organischen Säuren führt zunächst zu einer Gewebsaftsäuerung von der Art einer kompensierten Acidose: in einem ersten Stadium werden lediglich die vorhandenen Pufferreserven beschlagnahmt (s. Abnahme des fest gebundenen CO₂-Anteils). Die Breite der kompensierten Acidose aber ist bald überschritten. Bereits beim serösen Exsudat ist neben der Pufferbeschlagnahme eine Steigerung der H-Ionenkonzentration von merklichem Betrage vorhanden. Beim akuteitrigem Exsudat sind die Pufferreserven praktisch völlig erschöpft (2,8—0 für den fest gebundenen CO₂-Anteil) und die Flüssigkeit zeigt nach dem Maß ihrer H-Ionen schon einen Stand im Sauern, so daß trotz der erheblich gestiegenen CO₂-Spannung der CO₂-Gehalt deutlich vermindert ist. Im Absceß-eiter schließlich kommt die Acidose in ihrer schärfsten Form zur Ausprägung: der Eiter reagiert hier unter den im Gewebe vorhandenen Bedingungen ausgesprochen sauer¹⁾, Pufferreserven sind zur CO₂-Aufnahme nicht mehr verfügbar (festgebundener CO₂-Anteil = 0), und auch die locker gebundene Kohlensäure ist bis zu einem kleinen Bruchteil ihres Ursprungsbetrages verringert. Die Änderungen, welche die CO₂-Bindung unter dem Einfluß der zunehmenden Entzündung acidose erfährt, sind auf Grund der obigen Zahlen in Abb. 6 veranschaulicht.

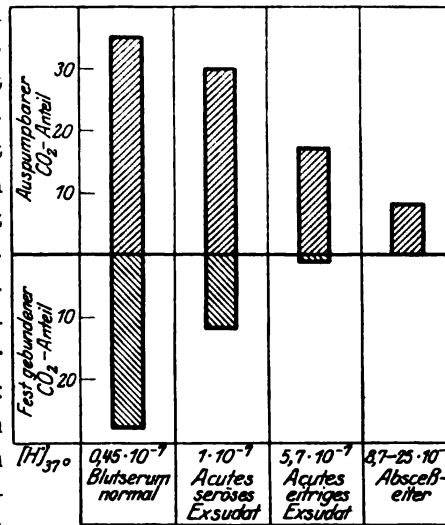


Abb. 6. CO₂-Verhalten bei steigender Acidose.

Von der hier gewonnenen Grundlage aus werden auch die weiteren Ergebnisse der Ewaldschen Messungen an serösen und eitrigem Exsudaten von längerer Dauer des Bestehens verständlich. Wir geben eine Tabelle, welche, abgesehen von dem Fall Möll (s. unten), die sämtlichen dies-

1) Ewald selbst schreibt (l. c. Jg. 1873, S. 695): „Die ausgesprochenen eitrigem Exsudate sowie reiner Eiter reagieren im allgemeinen — entgegen der herrschenden Ansicht, nach welcher Säurebildung erst bei Zersetzung des Eiters auftreten soll — mehr oder weniger stark sauer, auch wenn sie durchaus frisch sind und nichts auf Zersetzungs Vorgänge in ihnen hinweist.“ Schon Ewald erklärte bei den genannten Prozessen die saure Reaktion „für die Regel, Fälle alkalischer Reaktion aber für die Ausnahme“. Eine richtige Würdigung dieses Befundes aber war ihm bei dem damaligen Stand der Kenntnisse nicht möglich.

bezüglichen Messungen Ewalds enthält. Um die Beurteilung der mit der Dauer der Erkrankung eintretenden Abweichungen zu erleichtern, ist jeder Kolumne der Tabelle ein Fall, der das Verhalten der akuten Entzündung in den ersten Tagen gemessen zeigt, vorangestellt:

Tabelle XII.

Seröse Exsudate				Eitrige Exsudate ¹⁾				
CO ₂		CO ₂ - Summe	Dauer des Exsudats in Tagen	CO ₂		CO ₂ - Summe	Dauer des Exsudats in Tagen	
lockere	feste			lockere	feste			
29,9	11,85	41,75	7	21,46	0,0	21,46	10	akuter Zustand
14,09	19,75	33,84	12	24,75	8,67	33,42	21	chronischer Zustand
14,43	26,46	40,89	21	29,24	0,3	29,54	60	
15,9	28,9	44,8	38	33,93	18,81	52,74	90	
14,17	31,28	45,45	40					
19,36	35,58	54,94	120					
13,26	36,99	50,25	120					
19,54	42,18	61,72	120					
21,05	42,79	63,84	180					

Schon Ewald hat es als eine „durchgreifende Gesetzmäßigkeit“ herausgestellt, daß „die Summe der in einem serösen oder serös-eitrigen Exsudat enthaltenen Kohlensäure mit der Dauer des Bestehens derselben wächst“. Diese Erscheinung als solche ist klar aus der obigen Tabelle ersichtlich. Aber auch die Ursache dieses CO₂-Verhaltens läßt sich bei dem jetzigen Stand der Kenntnisse aus den obigen Daten selber erkennen. Auch sie ist in den Besonderheiten des acidotischen Verhaltens gegeben. In einer jeden Acidose kommt eine Störung des Gleichgewichts der zu- und abströmenden Säuren zum Ausdruck. Wird mit dem längeren Bestehen des Exsudats die Intensität der Entzündung gemäßigt und damit der Säurezustrom geringer, so gewinnt der Ausgleich zum Blut wieder mehr die Oberhand, und die Acidose wird sinken. Wodurch läßt sich das Statthaben solcher Änderung beweisen? Völlig eindeutig dadurch, daß die Puffermassen des Bezirks, von ihrer Säurebelastung mit den organischen Säuren befreit, sich wieder zur Aufnahme von CO₂ befähigt zeigen. Wie die vorstehenden Ewaldschen Messungen lehren, tritt bei den serösen Exsudaten von längerer Dauer diese Rückbildung der Pufferbeschlagnahme gegenüber den Fällen mehr akuter Art außerordentlich deutlich zutage: Fast schritthaltend mit der Dauer des Bestehens des Exsudats wachsen die Ziffern des Anteils der festgebundenen CO₂ (und damit natürlich zugleich der Gesamt-CO₂). Eine gleichgerichtete Rück-

¹⁾ Zwei Messungen Ewalds mußten hier ausscheiden: es ist der Fall Thiele, bei dem eine Messung der festgebundenen CO₂ fehlt, und der Fall Franz II, bei dem das Exsudat nicht vom Lebenden, sondern aus der Leiche, einen Tag post mortem, entnommen wurde.

bildung der Acidose ist auch bei den eitrigen Exsudaten von längerem Bestand zu erkennen; doch bleibt hier der Erfolg der Wiederentsäuerung — gemäß der größeren H-Hyperionie und vermutlich auch wegen der stärkeren Säurenachlieferung — erheblich geringer. Auch die Änderungen, welche die Exsudate im Verlauf ihres längeren Bestehens erfahren, stehen sonach zur Acidose in engster Beziehung: Die Daten der Kohlensäurebindung spiegeln das Abnehmen der Acidose wieder.

Daneben spielen sicher noch Schwankungen der CO₂-Spannung (vgl. oben Tabelle XI) eine Rolle; auch diese aber kommen, zumal wenn sie höhere Beträge annehmen, im Gewebsaft nicht ohne merkliche Verschiebung des acidotischen Gesamtbildes zur Geltung. Ein nach dieser Richtung sehr interessantes Sonderverhalten scheint unter den Ewaldschen Messungen der (einzig bisher nicht mit angeführte) Fall Möll zu zeigen, bei dem 70,17% lockere CO₂ neben nur 1,68 fester CO₂ in dem eitrigem Exsudat von 28 Tagen Dauer gefunden wurde. Es handelte sich um eine eitrig jauchige Pleuritis, durch Fortleitung eines paranephritischen Abscesses entstanden. Dieser Eiter reagierte nach Ewald „schwach sauer“ und war in einem Prozeß starker Gasbildung (CH₄, H₂ u. a.) begriffen: Sofern die Analysen richtige sind, wäre hier ein Fall mit ganz exzessiv hoher CO₂-Spannung gegeben, derart, daß trotz schwach saurer Reaktion und sehr weitreichender Pufferbeschlagnahme (festgebundene CO₂ = 1,68%) 71,85% CO₂ in lockerer Bindung in den Eiter hineingepreßt sind. Die Möglichkeit solchen Vorkommnisses scheint unseres Erachtens nicht von der Hand zu weisen zu sein. Denn die Acidose als solche wirkt, je höhere Grade sie annimmt, um so mehr selber als eine Sperre des CO₂-Ausgleichs. Sie kann, wie es vielleicht für den vorstehenden Fall zutrifft, zum Schlußglied eines circulus vitiosus werden, durch den bei steter Neubildung von CO₂ im Eiterherd für die CO₂-Spannung höchste Grade erreichbar sind. Aber auch bei weniger ausgeprägten Fällen der Säuerung ist diese Sperrwirkung wichtig; sie wird allgemein hin als ein wesentlicher Faktor dabei mitwirken, daß im Entzündungsherd jene hohen CO₂-Spannungen von 11—15—20% CO₂ (s. Tabelle XI) haltbar sind. Es ist wohl zu beachten, daß selbst das acidotische Blut sich weit schlechter als das normale zum Transport der Kohlensäure eignet. Überall zeigt sich, wie eng und wie sehr sich ergänzend das CO₂-Verhalten und die Acidose zusammengehören. Die Kenntnis der H-Hyperionie bringt das Verständnis für die Besonderheiten der CO₂-Verhältnisse bei der Entzündung, und ebenso sind in umgekehrter Wechselbeziehung die Daten des CO₂-Verhaltens beim Bilde der entzündlichen Acidose nicht zu entbehren.

Es ist eine dringende Notwendigkeit, das Problem der Entzündung vom Standpunkt der physikalischen Chemie zu durchforschen. Die

70.17
1.68
71.85

H - Hyperionie tritt als eine zweite fundamentale Störung im Lösungsbereich der Entzündungsflüssigkeiten der schon bekannten osmotischen Hypertonie¹⁾ an die Seite. Sie beide, die H-Hyperionie und die Hypertonie, sind als Entzündungssymptome Parallelerscheinungen zueinander, sie haben in der Stoffwechselsteigerung der entzündeten Zellen ihren gemeinsamen Ursprung. In ihrem Weiterwirken greift die H-Hyperionie auch in das Gebiet des Salzhaushaltes über. Ebenfalls hier sind bereits die ersten Gesetzmäßigkeiten kenntlich. Die Eiweißstoffe sind amphotere Elektrolyte: in alkalischer Lösung verhalten sie sich als Anionen und binden Metalle, in saurer Lösung aber wirken sie als Kationen und binden Säureradikale. Die Scheide dieses gegensätzlichen Verhaltens liegt bei den einzelnen Eiweißen verschieden, für eine jede Art in deren isoelektrischem Punkt (Michaelis). Rona und Gyorgy²⁾ haben diese Gegensätzlichkeit des chemischen Verhaltens an den Serumeiweißen speziell betreffs der Cl-Bindung durch exakte Messungen bestätigt und den Wendepunkt des Verhaltens für die Gesamteiweißkörper des Serums bei etwa 10^{-6} bis 10^{-5} gefunden. Dem entspricht die Lage der isoelektrischen Punkte: für das Serumglobulin bei $3,6 \cdot 10^{-6}$, für das Serumalbumin bei $2 \cdot 10^{-5}$ ³⁾. Oberhalb dieser Punkte im Säuren wird Cl von den Serumeiweißen durch Bindung angereichert, unterhalb derselben aber wird es in diffusibler Form abgegeben. Für die Übertragung dieser Ergebnisse auf die Körperverhältnisse [vgl. Michaelis⁴⁾, M. H. Fischer⁵⁾] ist nun durch Auffindung der H-Hyperionie der entzündlichen Gewebsäfte eine feste Grundlage gewonnen. Denn die gefundenen Höchstwerte der entzündlichen Hyperionie ($[H] = 2,5 \cdot 10^{-6}$) reichen bereits sehr dicht bis zum isoelektrischen Punkt des Globulins ($[H] = 3,6 \cdot 10^{-6}$) heran. Es ist aber zu betonen, daß die Umwandlung des Eiweißes nicht sprunghaft geschieht, daß vielmehr bei einem Eiweiß, welches vorher in ausgesprochen alkalischer Lösung mit einer bestimmten Menge Cl-Ionen im Gleichgewicht stand, mit langsam saurer werdender Reaktion schon während des Hinrückens zum isoelektrischen Punkt eine ständige Steigerung des Cl-Bindungsvermögens auftreten muß. Klinisch ist die Cl-Anreicherung bei einem der besten Beispiele der Entzündung im großen, bei der Pneumonie, schon seit langem bekannt. Aber auch bei anderen entzündlichen Prozessen wurde im Entzündungsherd eine Anreicherung von Säureradikalen [z. B. J⁶⁾ und Salicylsäure⁷⁾] beobachtet. Auch für diese klinisch

¹⁾ Siehe Schade, Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. 1921. S. 95.

²⁾ Biochem. Zeitschr. **56**, 416. 1913.

³⁾ Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentration. Berlin 1914. S. 56, 57.

⁴⁾ Biochem. Zeitschr. **62**, 180. 1914.

⁵⁾ M. H. Fischer, Kolloid-Zeitschr. **16**, 106. 1915.

⁶⁾ Loeb und Michaud, Biochem. Zeitschr. **3**, 307. 1907.

⁷⁾ Jacoby und Bondi, Hofmeisters Beiträge **7**, 514. 1906.

wichtigen Erscheinungen wird somit die Berücksichtigung der H-Hyperionie im Entzündungsgebiet von Bedeutung, indem sie die Möglichkeit einer rein physikochemischen Erklärung bietet. Diese Bindung zwischen Eiweiß und Cl ist eine reversible, d. h. sie kommt bei der Rückkehr zur alkalischen resp. weniger sauren Reaktion wieder zur Lösung. Auch hierzu ist die Parallele bei der Pneumonie vorhanden; bei der Krise wird sofort wieder Cl im Blute verfügbar und vom Harn abgegeben. Meistens geht sogar das Wiederfreiwerden von Cl dem Abfall des Fiebers eine geringe Zeit voraus. Im Sinne der physikochemischen Erklärung würde dies bedeuten, daß die H-Hyperionie des pneumonischen Herdes bereits etwas früher mit dem Absinken beginnt, ehe uns die Krankheitsbesserung im Fiebrückgang kenntlich wird. Reziprok zum Verhalten gegenüber dem Cl macht sich die H-Hyperionie am Bindevermögen der Eiweiße für das Na geltend. Jede Säuerung treibt, während sie das Cl zur vermehrten Bindung bringt, das Na aus der Eiweißbindung aus und macht so die Menge des diffusiblen Alkalis größer. Dieses Verhalten ist als Einzelercheinung im Blutserum schon durch die weit zurückliegenden Versuche von Zuntz¹⁾, Loewy²⁾, Hamburger³⁾ u. a. bekannt und neuerdings ebenfalls von Rona und Gyorgy (l. c.) physikochemisch behandelt. Klinische Analysen, aus welchen sich ein vermehrtes Freiwerden von Na bei der Entzündung ersehen ließe, scheinen nicht vorzuliegen.

Die wichtigsten Folgen der H-Ionenänderungen des Gewebssaftes aber werden auf dem Gebiet der Kolloiderscheinungen zu untersuchen sein. Denn die aufgefundenen H-Hyperionen der Entzündung sind derart hoch, daß bei den Zellkolloiden sowie bei den Kolloiden des Paraplasmas eingreifendste Wirkungen nicht ausbleiben können. Es liegen bereits mehrere experimentelle Arbeiten vor, welche die Säurewirkung bei Zellen und Geweben zum Gegenstand haben. Wir kennen eine Säureentstehung der „trüben Schwellung“ [H. J. Hamburger⁴⁾, M. H. Fischer⁵⁾], eine Säureentstehung der „fettigen Degeneration“ im Sinne einer tropfigen Entmischung der ursprünglich kolloid-dispersen Fettmasse des Protoplasmas [M. H. Fischer⁶⁾], eine Säurequellung der kollagenen Fasern und eine antagonistische Säureentquellung der interfibrillären Bindegewebsgrundsubstanz [H. Schade⁷⁾], eine Säure-

¹⁾ Zuntz, Inaug.-Diss. Bonn 1868.

²⁾ Loewy und Zuntz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 58, 511. 1894.

³⁾ Zeitschr. f. Biologie 28, 405. 1892; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1894, 419.

⁴⁾ H. J. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre 1902—1904. Bd. 3, S. 50—54.

⁵⁾ Kolloid-Zeitschr. 8, 159. 1911.

⁶⁾ M. H. Fischer und M. O. Hooker, Kolloid-Zeitschr. 18, 242. 1916.

⁷⁾ Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 14, 1. 1913.

umwandlung acidophiler Gewebelemente zu basophilen [vgl. H. Schade¹⁾] u. a. mehr. Alle diese Änderungen sind durch künstliche Säureeinwirkung am isolierten Gewebe in morphologisch ähnlicher Beschaffenheit zu erzeugen, wie man sie bei den pathologischen Verhältnissen der Entzündung findet. Trotzdem fehlte diesen Ergebnissen zur Übertragung auf die Körperverhältnisse der Boden, da die Kenntnis der H-Ionen des Gewebsaftes, zumal bei pathologischen Bedingungen, noch ausstand. Jetzt ist auch hier eine Unterlage geschaffen. Wir wissen, daß die Entzündung allgemein von einer Zunahme des H-Ionenbestandes begleitet ist und daß im Fall der akut-eitrigen Entzündung die H-Hyperionie Grade erreicht, wie sie bisher völlig außerhalb der Betrachtung gestanden haben. Die physikochemische, speziell die kolloidchemische Arbeit wird hier nunmehr zu einer engeren Fühlung mit dem pathologischen Geschehen kommen können. Diese Forschung hat aber nicht etwa nur im Morphologischen ihr Ziel, ihre Hauptarbeit gilt dem inneren Zusammenhang der Erscheinungen. Gerade in letzterer Richtung wird das fruchtbarste Feld der physikochemischen Entzündungsforschung gelegen sein. Zu einem näheren Eingehen ist hier nicht der Ort. Nur an einem Beispiel sei gezeigt, wie weit die H-Hyperionie der Entzündung auch in rein praktisch-klinische Fragen übergreifen vermag. Wie alle Zellfunktionen ist auch die Peristaltik des Darms von der H-Ionenkonzentration der umspülenden Säfte abhängig. So haben Rona und Neukirch²⁾ für die rhythmischen Bewegungen des isolierten Kaninchendarms experimentell ein Optimum bei einer H-Ionenkonzentration $[H.] = 0,5 \cdot 10^{-7}$ gefunden, also fast genau bei der Reaktion des Blutes; jede Abweichung von diesem H-OH-Ionenstand macht die Darmbewegung träger, bei $[H.] = 0,25 \cdot 10^{-5}$ erlischt jede Bewegung, und schon früh auf der Strecke vom Neutralpunkt bis zu dieser Grenze ist das Abflauen deutlich. Auf der Grundlage solcher Befunde wird es zur Notwendigkeit, selbst für derart ausgesprochen klinische Symptome wie für das Sistieren der Peristaltik beim Ausbruch einer Peritonitis die entzündliche H-Hyperionie der Gewebsäfte als ursächliches Moment in Betracht zu ziehen. Zumal da der eine von uns [H. Schade³⁾] unlängst das „physikochemische Bild der Entzündung“ in ausführlicherer Weise behandelte, mögen hier diese kurzen Hinweise genügen.

Bei der Entzündung haben wir die Acidose des Gewebsaftes vom leisen Beginn bis zur extremen Ausbildung verfolgen können. Es ist

¹⁾ Schade, Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. 1921. S. 381.

²⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **148**, 273. 1912.

³⁾ H. Schade, Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. 1921. S. 92 bis 103, ferner derselbe, Jahreskurse f. ärztliche Fortbildung 1921, H. 3, S. 22 bis 29.

nützlich, von den hierbei gewonnenen Gesichtspunkten nochmals zu unserer früheren Frage Stellung zu nehmen, ob der normale Gewebsaft im Verhältnis zum Blut sich physiologisch bereits in einem acidotischen Zustand befinden kann. Es sind die folgenden Gründe, welche hinzukommen, um die aus unseren H-Ionenmessungen nur bedingt gewonnene Entscheidung, daß schon der normale Gewebsaft oftmals gegenüber dem Blut leicht acidotisch ist, zu stützen:

1. Das Pufferungsvermögen der Lymphe ist kleiner als dasjenige des Blutes, auch als dasjenige des Blutserums allein, weil die Menge des Eiweißes in der Lymphe erheblich geringer ist. Schon bei einer absolut geringeren Säuremenge wird daher in der Lymphe die H-Ionenverschiebung merklich hervortreten.

2. Die CO_2 -Spannung im Gewebe ist größer als diejenige selbst des venösen Blutes. Straßburg fand Werte von 7—9% CO_2 ¹⁾. Dies muß sich beim Gewebsaft im Sinne einer relativ größeren Säuerung geltend machen. Eine Extraregulierung zum Ausgleich, wie etwa die Atmung für das Blut, ist dem Gewebsaft nicht verfügbar.

3. Die Beobachtung von H. Buchner²⁾, daß die nach der Erstickung aufgefangene Lymphe gegenüber dem Zustand vorher nicht mehr, sondern weniger CO_2 insgesamt enthält, hat bereits Zuntz³⁾ als eine Acidose gedeutet. Im Blut ist dagegen bei den gleichen Verhältnissen der Erstickung die CO_2 -Zunahme gemäß der erhöhten CO_2 -Spannung sehr deutlich und eine so weitgehende Beschlagnahme der Puffersubstanzen durch feste Säuren, wie sie bei der Lymphe im Absinken des summarischen CO_2 -Gehalts zum Ausdruck kommt, nicht zu bemerken. Auch dies zeigt, wie viel leichter in der Lymphe als im Blut die Acidose sich ausbildet.

4. Wir haben oben gesehen, daß die Serumeiweißkörper mit zunehmender H-Ionenkonzentration der Lösung durch Bindung Cl anreichern. Die chemische Analyse hat nun gelehrt, daß die Lymphe regelmäßig etwas mehr Cl enthält als das Serum [Hamburger⁴⁾, Carlson, Greer und Luckhardt⁵⁾]. Auch dieser Unterschied könnte gut mit einer etwas vermehrt sauren Beschaffenheit der Lymphe in ursächlicher Beziehung stehen.

1) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 6, 65. 1872. Hier wurde auch die CO_2 -Spannung der Lymphe gemessen; doch sind die erhaltenen Werte, da sie von der aus den großen Lymphstämmen ausfließenden Lymphe gewonnen sind, wie schon der Autor selbst und später A. Loewy (Oppenheimer, Handb. d. Biochemie IV. I, S. 80) ausführte, nicht mehr für den Zustand der Lymphe am Orte ihrer Entstehung im Gewebe beweisend.

2) Arbeiten aus der Physiologischen Anstalt zu Leipzig 1876.

3) N. Zuntz in L. Hermanns Handbuch der Physiologie IV. II, S. 85.

4) Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre 1902—1904.

5) Amer. Journ. of physiol. 22, 91. 1908; vgl. hierzu auch Heinecke und Meyerstein, Arch. f. klin. Med. 90, 101. 1907 (Cl in Transsudaten).

5. Als zwangsläufige Folgeerscheinungen des erhöhten Zellstoffwechsels stehen die H-Hyperionie und die osmotische Hypertonie zueinander in enger Parallele. Es erscheint daher wichtig, darauf zu verweisen, daß auch die osmotische Hypertonie in der Lymphe dasselbe Verhalten zeigt, wie wir es für die H-Hyperionie annehmen: sehr häufig — wenn der Stoffwechsel der Zellen ein reger ist — wird im Maß der Gefrierpunktserniedrigung eine Hypertonie des Gewebsaftes gefunden¹⁾; in andern Fällen aber fehlt sie, Lymphe und Blut haben dann gleiche Werte²⁾.

Es ist ferner nützlich, hier zum Vergleich die Michaelisschen Messungen bei den Organextrakten heranzuziehen. Dieser Autor fand als mittleren Wert $[H]_{(37^{\circ})} = 1,5 \cdot 10^{-7}$. Da die Michaelisschen Flüssigkeiten aus dem Zellbrei blutleer gemachter parenchymatöser Gewebe extrahiert sind, so stellen sie genau genommen ein Gemisch dar, welches ganz überwiegend aus Zellsaft und zuzweit aus einer geringen Menge von neben den Zellen vorhandenem Gewebsaft gewonnen ist. Diese Zahl kann daher nicht die Reaktion des physiologisch zwischen den Zellen vorhandenen Gewebsaftes angeben; es ist weit mehr berechtigt, diese Zahl als ein ungefähres Maß für diejenige Reaktion zu betrachten, welche der Saft innerhalb der Zellen selber aufweist. Da aber etwas Gewebsaft (mit kleinerer H-Ionenkonzentration) beigemischt ist, dürfte die Zahl für den Zellsaft wahrscheinlich um einen geringen Betrag zu niedrig sein. Wenn wir von dieser noch notwendigen, aber sicher kleinen Korrektur vorerst absehen, so erhalten wir in Zusammenstellung mit unseren Werten am Gewebsaft die folgende Skala:

$$\begin{aligned} \text{Zellsaft } [H]_{(37^{\circ})} &= 1,5 \cdot 10^{-7} \\ \text{Gewebsaft } [H]_{(37^{\circ})} &= 0,81 - 0,51 \cdot 10^{-7} \\ \text{Blut } [H]_{(37^{\circ})} &= 0,45 \cdot 10^{-7} \end{aligned}$$

Man ersieht deutlich, wie der Gewebsaft eine Mittelstellung zeigt zwischen der Reaktion des Zellsaftes und der des Blutes. Ebenfalls dies spricht dafür, daß wenigstens in manchen Fällen die von uns am Gewebsaft gefundenen, im Vergleich zum Blut leicht saureren Werte zu Recht bestehen dürften, wenn auch an sich bei der Kleinheit der Abweichung die Möglichkeit vorliegt, die gefundene Differenz für unsere Methodik als innerhalb der Fehlergrenze der Messungen gelegen zu betrachten.

Eine letzte Gruppe von Messungen ist an Diabetikern mit klinischer Acidose (Acetonkörperausscheidung) angestellt. Wir erhielten bei der Messung des Gewebsaftes im Unterhautzellgewebe mit unserer Subcutanelektrode folgende Werte:

¹⁾ Hamburger, Zeitschr. f. Biologie **30**, 143. 1893.

²⁾ Vgl. R. Höber, Physikalische Chemie d. Zelle u. d. Gewebe. 4. Aufl. S. 638. 1914.

Tabelle XIII. Gewebsaft bei diabetischer Acidose.

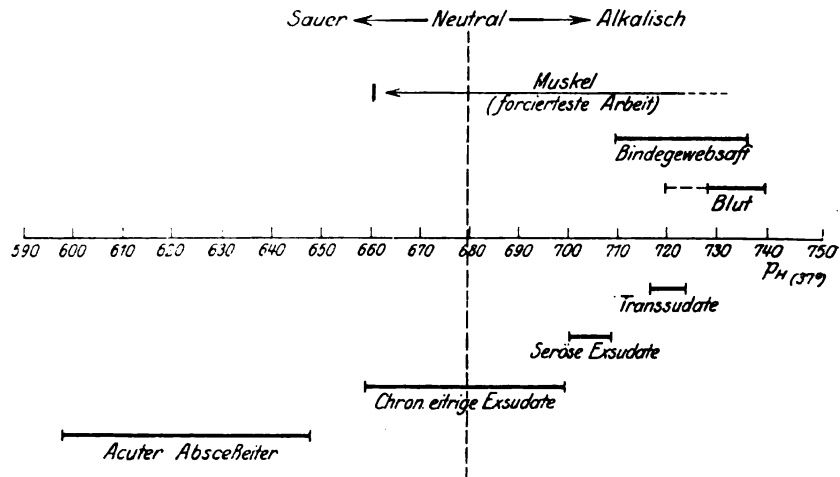
	p_{H37°
1. Patient M.	7,30
2. Patient B.	7,25
3. Patient G.	7,37
4. Patient O.	7,16
5. Patient D.	{ 6,87 7,24

Abgesehen von der einen der beiden Messungen im Fall 5 liegen diese Werte durchaus in der Reaktionsbreite des normalen Gewebsaftes (vgl. Tab. II); die meisten sind sogar dem mittleren Blutwert noch mehr genähert, als wir es oben bei unseren Messungen an Gesunden fanden. Jedenfalls ist bei diesen klinischen Acidosen des Diabetes auch im Unterhautzellgewebsaft — ebenso wie es für das Blut gilt — im Maß der H-Ionen kein Anstieg vorhanden. Als alleinige Ausnahme erscheint der Wert $p_{H37^\circ} = 6,87$, der bei dem Patienten D. am ersten Tage seiner Einlieferung in die Klinik gemessen wurde. Wir halten diese Messung als solche zwar für gesichert: die Zahl 6,87 ist als Mittel zweier gut übereinstimmender Einzelmessungen (beide am Unterarm in etwa 10 cm Abstand) erhalten und zudem wurde für das Blut sofort anschließend $p_{H37^\circ} = 7,30$ gefunden. Aber die Beziehung zur diabetischen Acidose scheint uns zu fehlen. Denn diese Messung geschah, als der Patient, noch von seinem Hausaufenthalt her unter der Wirkung einer überreichlichen Kohlenhydratnahrung stehend, bei 8% Zucker keine Spur Acetonkörper im Harn aufwies. Drei Tage später, als beim Versuch der Kohlenhydrateinschränkung eine deutliche Acetonurie aufgetreten war, aber fand sich der H-Ionenwert des Gewebsaftes völlig normal ($p_{H37^\circ} = 7,24$). Eine H-Hyperionie des Gewebsaftes als Parallelerscheinung zu der in der Acetonkörperausscheidung sich klinisch äußernden Acidose war sonach sicher nicht vorhanden; über die Ursache jener vorübergehenden Gewebsaftsäuerung am Arm vermögen wir uns nicht in irgendwie bestimmter Art zu äußern. Einen nicht durch Alkalivorbehandlung beeinflussten Fall von schwerer diabetischer Acidose mit Coma haben wir noch nicht zur Messung erhalten. Als bisheriges Ergebnis können wir daher nur verzeichnen, daß die diabetische Acidose in den untersuchten Fällen zur Zeit der Acetonkörperausscheidung keine H-Hyperionie des Unterhautzellgewebsaftes aufwies. Die theoretische Überlegung läßt dies nicht wunderbar erscheinen. Denn der Ort unserer Messungen, das Unterhautbindegewebe, liegt nicht auf einer Strecke, in der bei der diabetischen Acidose ein besonderes Säuregefälle zu erwarten ist. Unseres Erachtens wird bei der diabetischen Acidose, ebenso wie wir es bei der Acidose der Entzündung fanden, nur dann eine H-Hyperionie als regel-

mäßige Erscheinung zu fassen sein, wenn es gelingt, die Organe oder die Zellen, welche den Zentralherd der Säurebildung darstellen, in geeigneter Art zur Messung zu bringen oder wenigstens dort örtlich in den Bereich des H-Ionengefälles hineinzukommen. Eine Insuffizienz der Allgemeinregulierung, derart, daß die Gesamtmasse des Körpergewebssaftes eine für die jetzige Subcutanmethode eindeutig nachweisbare H-Hyperionie zeigt, wird nicht vorkommen; sie dürfte ebensowenig wie eine ausgesprochene H-Hyperionie des Blutes mit der Fortdauer des Lebens vereinbar sein.

Wir schließen, indem wir das Gesamtmaterial unserer Messungen zu der folgenden Tabelle zusammenfügen:

Tabelle XIV. Physiologische und pathologische H-Ionenwerte der Gewebssäfte.



Diese Aufstellung ermöglicht einen guten Vergleich zum Verhalten des Blutes; sie gibt ein Übersichtsbild, wie sehr sich nach dem Ergebnis unserer Messungen der Reaktionsstand der Gewebflüssigkeiten bei den jeweils vorhandenen physiologischen und pathologischen Bedingungen von dem eng fixierten Bereich des Blutwertes entfernt.

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Kiel [Direktor: Prof. Dr. A. Schittenhelm].)

Die Beeinflussung des Agglutinintiters bei Typhus abdominalis durch unspezifische Reize.

Von

Dr. **Hanns Löhr**,
Assistent der Klinik.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Mai 1921.)

Seit der von Weichardt eingeführten allgemeinen Leistungssteigerung durch parenterale Zufuhr von Eiweißkörpern wurde allerorts die „Proteinkörpertherapie“ (R. Schmidt) bei fast allen Krankheitsgruppen insbesondere auch bei Typhus abdominalis angewandt (Nolf: Pepton; Lüdke: Deuteroalbumose, Saxl: Milch). Schon Weichardt konnte in seinen experimentellen Versuchen auf vermehrte Antikörperbildung, insbesondere auf erhöhten Agglutinintiter hinweisen, womit er u. a. auch den Erfolg der Proteinkörpertherapie theoretisch begründet.

Auf der Typhusstation unserer Klinik wurde nun auch die Behandlung des Typhus mit unspezifischen Eiweißkörpern erprobt. Über den tatsächlichen Erfolg dieser Therapie soll hier jedoch nicht berichtet werden, soviel sei nur kurz erwähnt, daß bei kritischer Beurteilung kein wesentlich besserer Heileffekt als bei der bisher üblichen Methode in Erscheinung trat. Bei dieser Gelegenheit interessierte nun hauptsächlich die Frage, inwieweit der Agglutinintiter durch unspezifische Reize zu beeinflussen war. Da zeigte sich nun von vornherein, daß anscheinend bei schweren febrilen Fällen der ersten beiden Wochen die Höhe des Titers nicht anstieg, wohl aber in ganz erheblichem Maße bei Rekonvaleszenten, wenn man kurz nach der parenteralen Eiweißzufuhr und 12 und 24 Stunden später die Gruber-Widalsche Reaktion vornahm; es entspricht dieses Resultat den Ergebnissen von Saxl, der nach Milchinjektionen im Agglutininspiegel keine Veränderung sah.

Demgegenüber stehen aber die experimentellen Untersuchungen Weichardts und neuerdings auch Fleckseders, der durch Einspritzung von Nucleinsäure und Deuteroalbumosen den Agglutinintiter beim Menschen erheblich anreicherte. Auch am typhusimmunisierten Kaninchen konnten Conradi und Bieling durch unspezifische bakterielle Reize Neubildung von Agglutininen feststellen. Hierhin gehört ebenfalls die Beobachtung Stäublis, der kurz vor oder sofort nach

dem Wurfe bei Kaninchen den Titer wesentlich gesteigert fand. Es gelang ferner Borchardt eine Anreicherung der Agglutinine durch Organpräparate (Adrenalin, Hypophysin, Asthmolysin, Spermin und Thyreoiodin). Schließlich sei noch kurz ähnlicher Versuche mittels Hetollösung (Dieudonné), kolloider Metalle, was man nach Luithlen unter dem Begriff der „Kolloidtherapie“ zusammenfaßt, gedacht. Jedoch liegt dem Namen „Kolloidtherapie“ keine exakte Vorstellung zugrunde.

An allen diesen Arbeiten vermißt man aber eine einheitliche und planmäßige Versuchsanordnung, die über den zeitlichen Beginn der Erhöhung und den weiteren Verlauf mit evtl. Schwankungen des Agglutininspiegels (beim Menschen) Aufschluß gegeben hätte.

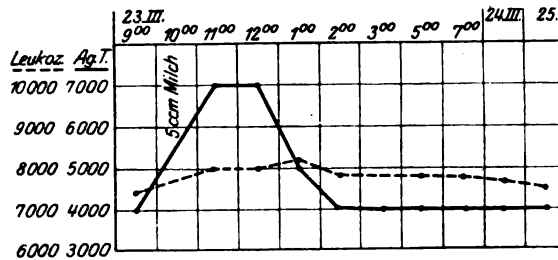
Bei Abschluß unserer Versuche fand ich allerdings in dem Sitzungsbericht der Medizinischen Gesellschaft Berlin vom 23. II. 1921 (Berl. klin. Wochenschr. Nr. 12, 1921) eine Diskussionsbemerkung von Fr. Meyer, der auch, ähnlich wie ich, nach Nucleinsäureinjektionen durch halbstündliche Untersuchungen die Agglutininkurve zu verfolgen suchte. Hier sei schon vorweggenommen, daß Meyer zunächst eine negative Phase, dann aber einen rapiden Anstieg erzielte, ein Befund, den wir nach Injektion von Eiweißkörpern nicht sahen, ihn selbst aber für die Nucleinsäure bestätigen können. Die Tatsache, daß nach Nucleinsäure zuerst eine negative Phase auftritt, überrascht auch nicht sonderlich, da schon nach den Versuchen von Fleckseder das Natr. nucleinc. der Deuteroalbumose in bezug auf schnelle und zuverlässige Wirkung (zuweilen einige Tage Differenz) unterlegen ist. Weichardt und Schrader erklären dieses Verhalten damit, daß bei Injektionen von Natr. nucleinic. sekundär die leistungsteigernden Gruppen erst im Körper abgespalten werden.

Um nun die oben erwähnten scheinbaren Widersprüche zu klären, wurden bei typhösen Patienten (Frischkranken, Rekonvaleszenten und Bacillenträgern) vor der Injektion eines leistungsteigernden Körpers sowie alle Stunden nach der Injektion, die um 9 Uhr vormittags verabfolgt wurde, bis zum Abend, ferner wieder dreimal am folgenden Tage und die darauffolgende Zeit 1—2 mal täglich in kleinen U-Röhrchen Blut zur Widalschen Agglutination entnommen. Zu diesen Versuchen waren jedesmal nur 0,3 ccm Serum notwendig. Die erste Ablesung erfolgte nach 2 Stunden Bebrütung, die endgültige Festsetzung des Agglutinintiters nach 24 Stunden mittels des Agglutinoskopes. Gleichzeitig mit der jedesmaligen Blutentnahme wurde auch die Körpertemperatur gemessen, die Leukocytenzahl und ihre prozentuale Verteilung ausgezählt.

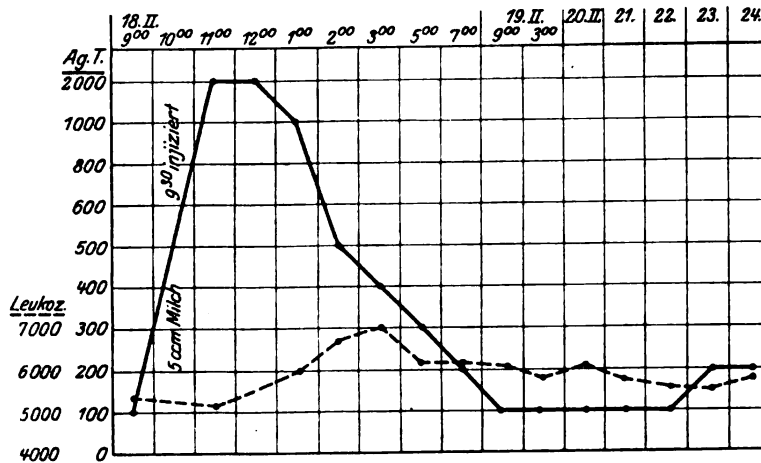
Zur Injektion kamen Eiweißkörper wie Milch, Caseosan, Auto-serum, Di-Heilserum, Typhusautovaccine und Kolivaccine, Organpräparate, wie Sanarthrit, Adrenalin und Hypophysin, ferner anorganische Stoffe, wie Kollargol, Dispargen und Natr. nucleinicum.

Über den Reaktionsablauf (Temperaturanstieg, morphologische und serologische Blutveränderungen) nach Beibringung der verschiedenen Reizkörper hier bis ins einzelne zu berichten, erübrigt sich, da dieses bereits in Übersichtsreferaten (Kaznelson) und durch Schittenhelm

in erschöpfendster Weise festgelegt ist. Hier sei nur erwähnt, daß bei hochfebrilen Typhen sich weder die Leukocytenzahl noch ihre prozentuale Verteilung änderte, was man sich so erklären könnte, daß eben das durch das Toxin insuffizient gewordene Knochenmark durch diese Reize in seiner Funktion noch nicht wiederhergestellt worden ist. Ganz unabhängig hiervon ging jedoch die Bildung von Agglutininen. Wie wir oben berichteten, ließ sich bei hochfebrilen Typhen bei nur einmaliger Agglutination anscheinend keine oder fast keine Veränderung des Agglutinintiters erkennen. Um dieses nun klarzustellen, injizierte ich schweren Typhen und Paratyphen, deren Agglutinationsvermögen vorher mehrmals genau erforscht worden war, Eiweißkörper wie Milch und Caseosan und entnahm dann, wie angegeben, in U-Röhrchen



Kurve 1.

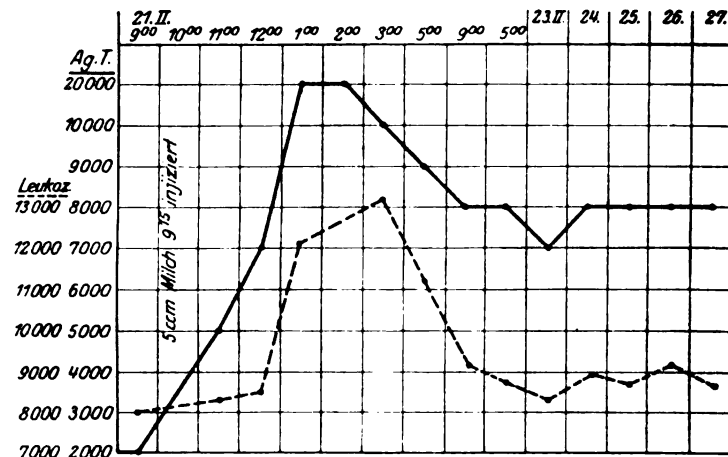


Kurve 2

stündlich Blut. Dabei zeigte sich in allen Fällen, wie sich hier aus den wegen Raummangel nur wiedergegebenen zwei Kurven ergibt, daß es in den ersten 2 Stunden nach der Injektion zu einer deutlichen Ausschwemmung von Agglutininen kommt; dann aber sinkt sehr rasch der Titer wieder zur Ausgangszahl ab, um in den folgenden Tagen sich in der Regel nicht wesentlich mehr zu ändern.

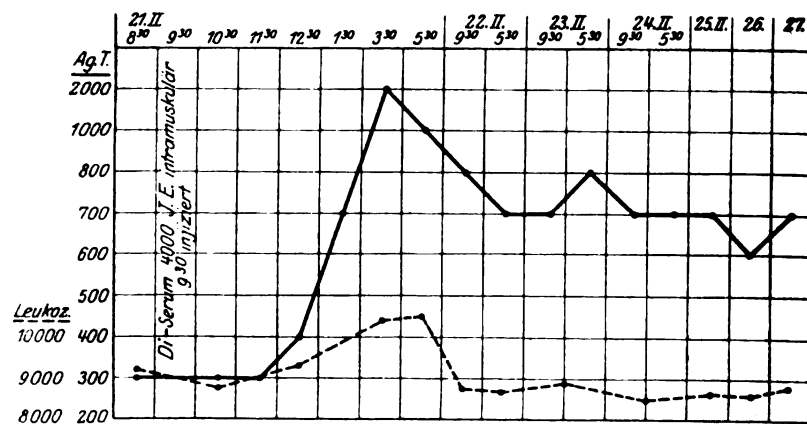
Hieraus erklärt sich natürlich die oben berichtete scheinbare Nichtbeeinflussung des Agglutininspiegels, da die meistens später als 2 Stunden nach der Injektion angesetzten Untersuchungen diesen kurzdauernden Anstieg nicht mehr faßten (Kurve 1 und 2).

Ganz anders liegen nun die Verhältnisse bei Rekonvaleszenten oder Typhösen der 3.—4. Krankheitswoche. Auch hier kommt es, wie die Kurven 3 und 4 zeigen, die nicht etwa als ausgesuchte zu betrachten



Kurve 8.

sind, nach Eiweißkörperinjektionen innerhalb der ersten 2 Stunden schon zu einem teilweise ganz enormen Anstieg des Agglutininspiegels, um sich nach einem nur geringen Absinken während der folgenden Tage



Kurve 4.

konstant auf einer Höhe zu halten, die wesentlich über der Ausgangszahl liegt.

Bei Bacillenträgern von denen mir 5 Fälle (1 Typhus und 4 Paratyphus B) zur Verfügung standen, konnte ich ganz analoge Ergebnisse feststellen: anfänglich in den ersten Stunden eine erhebliche Ausschüttung von Agglutininen in der Folgezeit weitere vermehrte Agglutininbildung (Kurve 5).

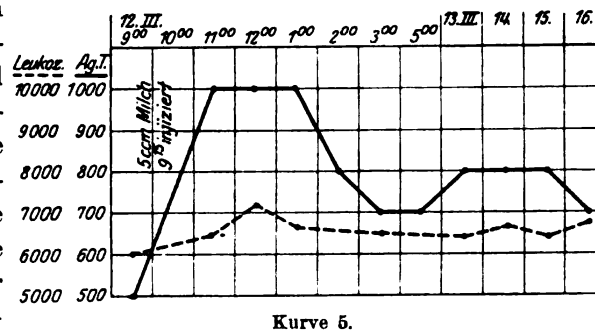
Gemeinsam haben also diese drei Gruppen — hochfebrile Typhus- kranke, Rekonvaleszenten und Bacillenträger — eine anfänglich stärkere Ausschwemmung von Agglutininen innerhalb der ersten 2—3 Stunden, dann aber fällt bei den hochfebrilen Fällen der Titer in steiler Linie ab zur Norm, während er sowohl bei Rekonvaleszenten als auch bei Bacillenträgern nach einer geringen Senkung noch tagelang (bis 10 Tage untersucht) hoch bleibt.

Nach diesen Feststellungen interessierte nunmehr die Frage, inwie weit Eiweißkörper verschiedener Zusammensetzung in bezug auf Prompt heit ihrer Wirkung sich unterscheiden, ob ferner die intramuskuläre, intravenöse oder intracutane Anwendung zeitliche und qualitative Differenzen aufweist. Wenn wir nämlich nach Bordet, Sachs u. a.

eine durch die Infektion bedingte erhöhte Labilität der Eiweißstoffe und insbesondere der Globuline annehmen, an die die Agglutinine in Adsorptionsbildung, die durch die physikalische Oberflächenwirkung der kolloidalen Massenteilchen zustande kommt,

gebunden sind, so würde eben durch die unspezifischen Reizstoffe primär eine physikalische Änderung der Säftestruktur eintreten, die dann sekundär die Ursache für die im Organismus sich vollziehenden Reaktionen (Dispersitätsänderung) darstellen würde, wobei bei parenteraler Eiweißzufuhr die biologische Wirkung auf die direkt eingeführten Eiweißspaltprodukte, bei Verwendung von nicht eiweißartigen Stoffen auf den dadurch bedingten Abbau arteigenen Eiweißes zu beziehen wäre.

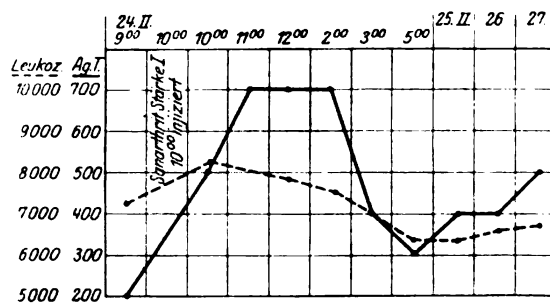
Die Frage nun, ob verschiedene Eiweißkörper (Milch, Caseosan, Auto serum, Diphtheritisserum) bei gleichartiger intramuskulärer Anwendung in ihrer Wirkung differieren, ließ sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Die Höhe des Anstiegs des Agglutinationstiters bei verschiedenen Patienten, die alle nur einmal mit demselben Stoff, 5 ccm Milch, gespritzt wurden, ist schon eine sehr wechselnde, wobei die Differenz der Ausschlagbreite sehr variieren kann, von 1 : 200 bis 1 : 500 bis 1 : 20 000. Das hängt nicht von der zugeführten Eiweißart, sondern allein von der Reaktionsfähigkeit der einzelnen Individuen oder, besser gesagt, von der jeweilig verschieden großen Labilität der agglutininhaltigen Globuline ab. Daher sind auch die Versuche Weichardts und Schraders nicht ganz einwandfrei, die zum Vergleich der Wertig-



Kurve 5.

keit von leistungssteigernden Stoffen mit Kaninchen arbeiteten, die schon bei der Immunisierung mit Typhusvaccine „gleich“ reagierten bezüglich der Höhe ihres Agglutinintiters. Somit bleiben auch unsere Resultate unsicher, wenn wir auch den Eindruck haben, daß das Auto-serum den geringsten biologischen Effekt zeitigte. Es sei hier betont, daß natürlich nur ganz bestimmte Dosen diese leistungssteigernde Wirkung haben und daß eine Überdosierung bekanntlich zu der von Schittenhelm und Weichardt beschriebenen proteinogenen Kachexie führt, weswegen wir uns auch bei allen Versuchen an die üblichen therapeutischen Dosen hielten.

Zur Prüfung der Wirkung bei intravenöser Injektion wurde nur Caseosan, Auto Serum, Diphtheritiss Serum und Sanarthrit verwandt.



Kurve 6.

Zuweilen traten die bekannten stürmischen Allgemeinreaktionen auf. In dem Anstieg des Agglutinintiters konnte man zeitlich gerechnet gegenüber der intramuskulären Verabfolgung feststellen, daß dieser schon in der 1. Stunde eintrat (s. Kurve 6). Im

weiteren Ablauf traten jedoch gegenüber den oben beschriebenen letzten beiden Gruppen keine wesentlichen Differenzen zutage.

Weiterhin erprobten wir noch den Einfluß von Intracutanimpfungen mit Eiweißstoffen. Bei vier Paratyphus-B-Bacillenträgerinnen wurde je 0,1 ccm Paratyphus-B-Autovaccine intracutan verabfolgt. Die Patienten reagierten mit einer stark geröteten Hautquaddel und abends mit geringen Temperatursteigerungen. Ein Anstieg des Titers ließ sich aber bei der einen Versuchsperson, Fall Th., über den ich schon an anderer Stelle (Med. Klinik 1921) in anderem Zusammenhang ausführlich berichtete, innerhalb der nächsten 8 Tage nicht verfolgen, während der 2. Fall erst nach 2 Tagen einen Anstieg von 1 : 200 auf 1 : 400, der 3. Fall nach 2 Tagen einen solchen von 1 : 300 auf 1 : 700, der 4. Fall endlich am 3. Tag einen solchen von 1 : 400 auf 1 : 500 zeigte.

Sodann injizierte ich zwei Para-B-Rekonvaleszenten wieder je 0,1 ccm Autovaccine intravenös. Starke Allgemeinreaktion, aber nach einer halben Stunde schon deutlicher Anstieg des Agglutininpiegels (s. Kurve 7).

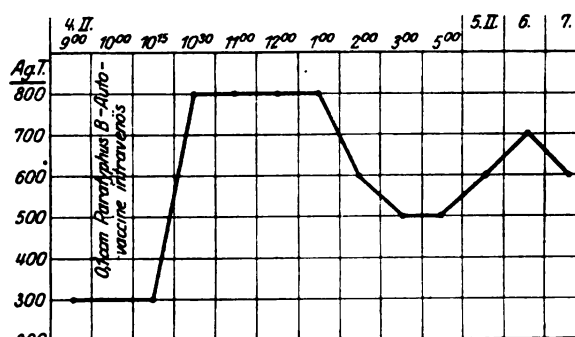
Nach diesen Versuchen scheint rein zeitlich betrachtet die intravenöse Verabfolgung von eiweißhaltigen Stoffen die stärkste Wirkung

zu haben, da die direkt in die Blutbahn eingeführten Eiweißspaltprodukte die physikalische Säftestruktur sofort verändern, während bei intramuskulärer und noch mehr bei intracutaner Injektion die Spaltprodukte längere Zeit brauchen, bis sie zu den labilen Eiweißkörpern des Blutes gelangen.

Nach Abschluß der Versuche mit den eigentlichen Eiweißkörpern mußte in diesem Sinne auch die von Borchardt angegebene Steigerung des Agglutininspiegels durch Organpräparate überprüft werden.

Zu diesem Zwecke injizierten wir je zwei Rekonvaleszenten je 1 ccm Hypophysin und 1 ccm Adrenalin. Von einer Ausschwemmung der Agglutinine wie bei den Eiweißkörpern konnten wir uns nicht überzeugen.

Ein deutlicher Anstieg trat bei Adrenalin erst nach 12 Stunden, bei Hypophysin nach 24 Stunden auf. Somit ließ sich der Befund Borchardts bestätigen, der allerdings die Reaktionszeit für Adrenalin später als ich annimmt.



Kurve 7.

Agglutination von Typhusbacillen nach 1 ccm Adrenalin.

Fall H. von 1 : 300 auf 1 : 2000 nach 12 Stunden.

Fall G. von 1 : 400 auf 1 : 1000 nach 14 Stunden.

Agglutination von Typhusbacillen nach 1 ccm Hypophysin intramuskulär:

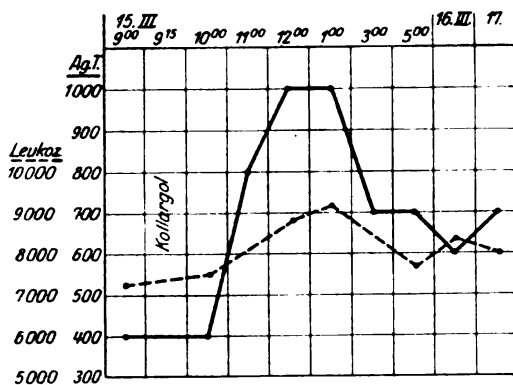
Fall R. von 1 : 500 auf 1 : 7500 nach 24 Stunden.

Fall W. von 1 : 200 auf 1 : 600 nach 24 Stunden.

Nach meinen Vorstellungen geschieht diese Leistungssteigerung nicht allein mittels des vegetativen Nervensystems, wie Borchardt glaubt, sondern wohl auch nur durch Abspaltung von Eiweißspaltprodukten.

Es würde in dem Rahmen dieser Arbeit viel zu weit geführt haben, nun bei der Verwendung von anorganischen Verbindungen ausgedehnte Versuche zu unternehmen. Es liegen in der Literatur ja bereits viele Beobachtungen über Anwendung von Kolloiden (Luitlén) und chemisch gut definierten Stoffen vor [Hetol (Müller), Arsenpräparate (Agazzi), Salvarsan (Friedberger und Masudo), Kochsalzlösung (Klemperer und Rosenthal), Nucleinsäure usw.]. Daher beschränkten wir uns auf einige kolloidale Metalle und einige andere Stoffe. Zunächst

spritzten wir bei entfieberten Typhuskranken mit bekanntem Titer Dispargen und Kollargol ein. Auch hier sehen wir eine deutliche, wenn auch etwas später einsetzende Ausschwemmung von Agglutininen und im weiteren Verlauf keinen Unterschied mit der Wirkung der Eiweißkörper. Wegen dieser Ähnlichkeit möchten wir die Wirkung

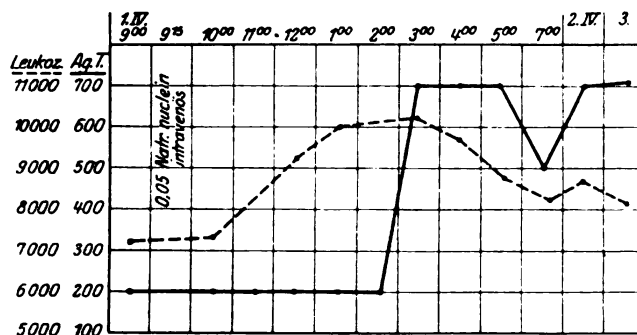


Kurve 8.

der kolloidalen Metalle auch auf das organische Schutzkolloid beziehen (Kurve 8).

Schließlich spritzten wir noch zwei Rekonvaleszenten nucleinsaures Natrium 0,05 in 1 ccm Wasser gelöst intravenös ein. Es ließ sich dabei ähnlich dem Befund von Fr. Meyer zunächst eine negative Phase feststellen, dann aber nach 6 Stunden ein erheblicher Anstieg des Agglu-

tinintiters. Nucleinsäure gehört zu den eiweißfällenden Substanzen, seine leistungssteigernde Wirkung beruht also wohl auch indirekt auf den Abbauprodukten chemisch zersetzten Körpereißes. In bezug



Kurve 9.

auf seine Wirkung hatte es sich schon nach den Untersuchungen Fleckseders, Weichardts und Schraders den Eiweißstoffen als bedeutend unterlegen gezeigt.

Zusammenfassung.

Bei schweren hochfebrilen Typhen kommt es nach Injektion von unspezifischen Reizkörpern zu einer Ausschwemmung von Agglutininen innerhalb der ersten 2–3 Stunden, weiterhin bleibt der Agglutinintiter aber unverändert niedrig und läßt sich nicht steigern.

Bei Rekonvaleszenten und Bacillenträgern tritt ebenfalls ein starker Anstieg des Agglutinintiters ein, nach einem geringen Abfall desselben

bleibt er jedoch während der folgenden Tage erheblich über der Ausgangszahl.

Über die Wertigkeit verschiedener Eiweißkörper bezüglich ihrer leistungssteigernden Fähigkeit bei gleichartiger Anwendung ist kein sicherer Vergleich anzustellen.

Die intravenöse Injektion ist anderen Verabreichungsarten, rein zeitlich genommen, hinsichtlich Schnelligkeit der Wirkung überlegen. Die Intracutaninjektion hat sowohl zeitlich als auch qualitativ den geringsten Effekt.

Nicht eiweißartige, chemische Stoffe unterscheiden sich von Eiweißkörpern nur durch zeitlich spätere Wirkung, da durch sie erst sekundär infolge parenteralen Abbaus arteigenen Eiweißes reizfähige Spaltprodukte entstehen müssen.

Literaturverzeichnis.

Borchardt, Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 45. — Borchardt, Therap. Halbmonatsh. 1921, Nr. 19. — Conradi u. Bieling, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 42. — Dieudonné, Med. Klinik 1906, S. 575. — Fleckseder, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 21. — Kaznelson, Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitäts-Forsch. u. exp. Therapie 4. 1920. — Luithlen, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 16. — Löhr, H., Med. Klinik 1921. — Löhr, H., Therap. Halbmonatsh. 1921. — Meyer, Fr., Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 12. — Nolf, Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 958. — Nolf, Ergebn. d. inn. Med. 10. 1913. — Sachs, H., Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1426 u. a. — Saxl, Wien. med. Wochenschr. 1916, Nr. 3, Nr. 30, Nr. 33. — Schmidt, R., Zeitschr. f. klin. Med. 83, 85. — Schmidt, R., Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1919, Nr. 131 u. a. — Stäubli, Münch. med. Wochenschr. Nr. 17. — Schittenhelm, Kongreß f. innere Med. 1920. — Schittenhelm, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 49. — Schittenhelm u. Weichardt, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 34; 1911, Nr. 16; 1912, S. 67, 1089. — Weichardt, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 39; 1915, Nr. 45; Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 17. — Weichardt, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 22. — Weichardt u. Schittenhelm, siehe oben. — Weichardt u. Schrader, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 289.

(Aus der medizinischen Klinik Augustahospital der Universität Köln [Direktor:
Prof. Dr. Külbs].)

Über die Verwendung der in Körperflüssigkeiten vorhandenen Schutzkolloide beim Kongorubin.

Von
Dr. M. R. Bonsmann,
Assistenzarzt.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Februar 1921.)

R. Zsigmondy fand die für die Kolloidchemie äußerst bedeutungsvolle Tatsache, daß es eine allgemeine Eigenschaft reversibler sowie einiger irreversibler Kolloide ist, den Farbenumschlag, den Elektrolyte beim Goldsol hervorzubringen vermögen, zu verhindern. Die geringe Menge, die diese Schutzwirkung gerade nicht mehr auszuüben vermag und die von Zsigmondy unter gewissen Bedingungen als „Goldzahl“ bezeichnet wird, ist für die verschiedenen Kolloide verschieden. Nachdem diese Goldzahlen einmal festgelegt sind, ist es möglich, mit ihrer Hilfe festzustellen, welches Kolloid sich in einer bestimmten Lösung befindet oder, wenn die Natur des in der Lösung vorhandenen Schutzkolloids bekannt ist, durch Festlegung der Grenze dieses Schutzes nachzuweisen, wieviel schützende kolloide Substanz im Sol ist.

Es lag nahe, diese äußerst scharfe Reaktion bei der Mannigfaltigkeit der für uns in Betracht kommenden kolloidalen Substanzen auch für das klinische Laboratorium auszunutzen, zumal auch andere Kolloide, wie Mastixlösung, dem Gold ähnliche Erscheinungen zeigten. Vor allem war an die Anwendung auf eiweißhaltige Lösungen zu denken, aber in vielen Fällen zeigte sich, daß Eiweißkörper, insbesondere unter pathologischen Verhältnissen entstandene, und solche in stärkeren Konzentrationen bereits ohne Elektrolytzusatz Flockungen in den zur Verwendung kommenden Solen verursachten.

Die in erster Linie beim Gold studierten Schutzwirkungen sind nun den Kolloiden anscheinend nicht allein eigen. Zsigmondy erwähnt bereits, daß von molekulardispersen Systemen z. B. Kongorot und Benzopurpurin (W. M. Bayliss) durch Alkalisalze leicht koaguliert und durch hydrophile Kolloide weitgehend geschützt werden. Aus dieser Tatsache

erklärt sich ja auch vermutlich die schon von S. P. L. Sørensen betonte Erscheinung, daß einige Indicatoren, besonders solche der Azogruppe, im Beisein von Proteinkörpern oder deren Abbauprodukten keinen oder nur einen sehr uncharakteristischen Farbumschlag zeigen, infolgedessen in diesem Falle unbrauchbar sind. Sørensen führt dies Phänomen auf die amphotere und kolloidale Natur der Eiweißkörper zurück.

Von den Farbstoffen, die ja bekanntlich oft Übergangssysteme zwischen kolloidaler und molekularer Dispersität darstellen, ist nun kürzlich von Wo. Ostwald das Kongorubin auf seine Fähigkeit, durch Kolloide vor Ausfällung mittels Elektrolyten geschützt zu werden, eingehend untersucht worden. Ostwald fand ganz erhebliche Übereinstimmungen mit Zsigmondys Goldsol, so daß er imstande war, den Goldzahlen analoge Rubinzahlen aufzustellen. Diese sind zwar durchgehends etwas größer als jene, man kann also nicht ganz so geringe Kolloidmengen mit dem Kongorubin wie mit dem Gold nachweisen. Aber immerhin erschien uns der Schutz so bedeutend, daß wir uns für klinische Zwecke wertvolle Ergebnisse durch ihn versprachen. Entscheidend für die Anwendung des Farbstoffes war dann die Tatsache, daß selbst hochprozentige Eiweißlösungen in der Regel keine Farbveränderungen hervorrufen, während schon ganz geringe Elektrolytmengen eine Verfärbung bewirken.

Es soll also im folgenden am Kongorubin zu zeigen versucht werden, daß das Prinzip des Schutzes, den verschieden starke und vielleicht auch verschiedenartige Eiweißkörper sowie sonstige Kolloide in mannigfachster Weise auszuüben vermögen, in den klinischen Untersuchungsmethoden zu praktisch brauchbaren und leicht zu handhabenden Reaktionen führen kann. Wir hoffen, daß diese Untersuchungen mit der Anwendung des einen Farbstoffes noch nicht abgeschlossen sind, sondern daß sich durch Verwendung von Stoffen mit ähnlichen Eigenschaften das Gebiet erweitern läßt.

I. Der Farbstoff.

Das Kongorubin ist ein dem Kongorot nahe verwandter Farbstoff der Azogruppe und stellt ein fast schwarzes amorphes Pulver dar, das sich in destilliertem Wasser mit kirschroter Farbe leicht löst.

Wo. Ostwald hat auf Grund zahlreicher Versuche den Beweis erbracht, daß der Farbstoff in wässriger Lösung ein hochdisperses, zwischen typischen Kolloiden und typischen Molekulardispersoiden stehendes System mit negativer Ladung und mit in größeren Verdünnungen suspensoidem Charakter darstellt.

Wir fanden eine Diffusion in 3proz. Gelatine von etwa 2 mm innerhalb von 24 Stunden, allerdings war die Diffusionsgrenzzone — wie das Bechhold von den meisten Farbstoffen angibt — ziemlich unscharf.

5*

Die Dialyse durch Schleicher und Schülls Hülse Nr. 579 A ergab nach 24 Stunden nur ganz leichte Rotfärbung der Außenflüssigkeit.

Einen deutlichen Faraday-Tyndall-Kegel habe ich in roter Lösung nie bekommen.

Im Ultramikroskop (Ultrakondensator von Leitz-Wetzlar) sah ich im roten Sol mäßig viele Teilchen von etwa der Größe des blauen Goldsols. Bei blauer Koagulation wurden die Teilchen erheblich zahlreicher und plumper.

Mit der Capillaranalyse und im Überführungsapparat habe ich bisher keine eindeutigen Resultate bekommen.

Der Farbstoff gehört also wie (nach Bechhold) die meisten zu einer „Körperklasse, die alle Übergänge von echt krystalloider Lösung zu den echten Kolloiden aufweist“. Wir werden dafür noch mehr Anhaltspunkte gewinnen.

Die verschiedenen Farbstoffe. Das Kongorubin wird gewöhnlich in 0,1proz. Stammlösung hergestellt und in einer Gebrauchslösung von 0,02% angewandt. Ich habe zwei verschiedene Farbstoffe benutzt:

1. den von Grübler im Handel befindlichen;
2. den von der Aktiengesellschaft für Anilinfabrikation, Berlin SO 36 hergestellten.

Letzterer ist z. Zt. nicht mehr erhältlich, seine Überlassung verdanke ich dem überaus großen Entgegenkommen des genannten Werks.

Schon Ostwald hebt hervor, daß der Farbstoff der Anilinwerke der bedeutend reinere, salzfrei ist. Das Phänomen der Schutzwirkung haben wir gerade mit diesem Kongorubin in frisch hergestellten Lösungen besonders schön beobachten können. Das Arbeiten mit diesem Farbstoff setzt aber erhebliche Übung voraus: Die Farbänderung an der Umschlagstelle ist oft sehr zart, und so haben wir Untersuchungen mit diesem nur für Nachprüfungen, Kontrollen und rein theoretische Fragen reserviert. Für die im folgenden beschriebenen praktischen Reaktionen habe ich den Grüblerschen Farbstoff angewandt, schon weil er allein im Handel zu haben ist. Er reicht auch für die Zwecke, für die ich ihn bisher angewandt habe, völlig aus.

Die Elektrolytfällung. Sowohl durch Zusatz von Säure wie Lauge, aber auch von Neutralsalzen, dagegen nicht durch Nichtelektrolyte, wie Harnstoff, läßt sich eine Verfärbung des wässrigen Farbstoffs von Rot über Violett zum Dunkelblau erzielen. Stärker verfärbte Lösungen zeigen bald am Boden einen flockigen blauen Niederschlag. Dabei wird zwar die überstehende Flüssigkeit etwas heller, aber die Rotfärbung bleibt, selbst wenn man erhebliche Elektrolytmengen zusetzt. Das rührt von der molekulardispersen Komponente des Farbstoffes her. Kocht oder verdünnt man die geflockte Lösung oder setzt

man Alkohol oder eine Eiweißlösung zu, so löst sich der blaue Niederschlag wieder völlig auf: Es handelt sich also um ein reversibles Gel. Diese Tatsache ist für die im folgenden zu besprechende Reaktion von größter Bedeutung. Es ist nicht gleichgültig, ob ich die Flockung nach kurzer Zeit oder mehreren Stunden betrachte, ob die geflockte Lösung bei Eisschrank-, Zimmer- oder höherer Temperatur gehalten wird. Alle diese Faktoren können auch schon in geringer Intensität Nachfällungen oder auch nachträgliche Lösungen machen¹⁾. Das erschwert das Arbeiten mit dem Farbstoff nicht unerheblich, anfangs pflegt man auf ganz paradoxe Erscheinungen zu stoßen. Es muß deshalb schon hier hervorgehoben werden, daß die angegebenen Versuchsbedingungen, die deshalb etwas ausführlicher beschrieben werden, genau einzuhalten sind, wenn man zu vergleichbaren Ergebnissen kommen will.

Der Schutz. Ostwald ermittelt den Kolloidschutz beim Kongorubin so, daß er in einem Reagenzglas 1 ccm einer 0,1 proz. Farb- lösung mit der Schutzkolloid- lösung versetzt, auf 5 ccm mit Aq. dest. auffüllt und dann 5 ccm 0,5 nKCl- Lösung zufügt, nach 10 Minuten das Resultat abliest. Gläschen mit genügendem Schutzkolloidzusatz bleiben unverändert rot, Röhrchen ohne denselben werden blau verfärbt. Ostwalds „untere Rubinzahl“, d. h. die Konzentration des Schutzkolloids, bei der gerade ein erkennbarer Unterschied zur Kontrollösung festzustellen ist, beträgt für

Hämoglobin	0,008%
Albumin	0,02%

Daraus geht hervor, daß Hämoglobin schon in ganz geringen Mengen einen bedeutenden Schutz gewähren kann. Darauf verweise ich als Fehlerquelle schon hier besonders: bluthaltige Flüssigkeiten müssen zentrifugiert, hämolysierte dürfen nur mit Reserve verwandt werden.

Ich habe die Ostwaldsche Versuchsanordnung nicht gewählt, sondern arbeite lieber mit geringeren Mengen und bevorzuge die in der Serologie üblichen Verdünnungsreihen.

Die bisher von Ostwald publizierte Liste über die Rubinzahlen ist noch klein. Es wäre für unsere Untersuchungen sehr wertvoll, wenn die Schutzzahlen in ähnlicher Vollständigkeit wie beim Goldsol wenigstens für Eiweißkörper und Eiweißfraktionen weiter festgestellt würden.

Daß es für den Rubinschutz nicht gleichgültig ist, mit wie hochprozentiger Elektrolytlösung man die Fällung des Farbstoffs erreicht, geht aus Untersuchungen hervor, die ich besonders bei den Besprechungen der Resultate im Liquor erwähnen will: Bei ganz dünnen, aber bereits fallenden Elektrolytlösungen kann man noch da in höheren Verdünnun-

¹⁾ Allerdings kommt gerade bei durch KCl gebläuten Lösungen ein Rückschlag ins Rot — nach Wo. Ostwald — i. a. weniger in Betracht.

gen des Schutzkolloids einen Schutz haben, wo eine stärkere Elektrolytlösung bereits eine ausgesprochene Fällung macht. Das ist nach meiner Ansicht darauf zurückzuführen, daß der Farbstoff ein Polydispersoid ist. Je nach der Konzentration des Fällungsmittels treten mehr oder weniger hochdisperse Anteile in Tätigkeit: bei den kleinsten Elektrolytkonzentrationen die größten, bei den höchsten die feinsten Teilchen. Offenbar gibt es ebenso, wie nach Ostwald eine fraktionierte Koagulation, auch einen je nach dem Elektrolytgehalt gestaffelten Schutz. Wir werden uns mit ihm noch zu beschäftigen haben.

Die Theorie. Bezüglich der Theorie der Schutzwirkung stehen noch mehrere Ansichten der Forscher sich gegenüber. Ostwald nimmt an, daß das Schutzkolloid schon in geringen Konzentrationen die fällenden Ionen „wegfängt“. Die Theorie der „Kolloidumhüllung“ wird wohl letzthin ziemlich abgelehnt. Zsigmondys Ansicht geht dahin, daß eine Vereinigung der Teilchen des Schutzkolloids mit denen des zu schützenden stattfindet. Ihm erscheint dies insbesondere deshalb zweifellos, weil der Schutz erst einige Zeit nach dem Vermischen der Kolloide vollständig wird. Schon deshalb empfehle ich, die Kongorubinreaktion vor dem endgültigen Zusatz des 10proz. Elektrolyten $\frac{1}{2}$ Stunde stehen zu lassen. Für die Theorie der Schutzwirkung, auf die wir noch einmal zurückkommen werden, ist besonders schwer verständlich, daß mit Säure gebläute Kongorubinlösungen bei nachträglichem Zusatz von Schutzkolloid ins Rot zurückschlagen. — Ich habe auch mit Kongoblaulösungen gearbeitet, die mit CO_2 oder mit 0,004% Essigsäure hergestellt waren. Bei dieser Darstellungsart bleibt der Farbstoff in Lösung. Meine bisherigen Versuche zeigten zwar stets bei Zusatz von Eiweißlösungen einen mehr oder weniger starken Rückschlag ins Rot; jedoch habe ich keine so scharfen Reaktionen bekommen wie in dem zu besprechenden Verfahren.

II. Die Reaktion.

Der für praktische Zwecke verwertbar erscheinende Versuch wird folgendermaßen angestellt: Zu jeder Reaktion benutzt man 8 Reagenzgläschen, am besten aus starkem Glase; Höhe etwa 6 cm, lichte Weite 2 cm. Jenenser Glas wie beispielsweise für Gold- und Mastixlösungen ist nicht erforderlich. Die Verdünnungsreihe der zu untersuchenden Flüssigkeit wird so angesetzt, daß zunächst in

Gläschen	I	nichts		
..	II	0,5 ccm	$\frac{1}{2}$ proz.	KCl-Lösung
..	III	1,5
..	IV—VIII je	1,0

gegeben wird.

Sodann wird hinzugefügt zu

Gläschen	I	1 ccm	Punktionsflüssigkeit
..	II u. III je	0,5

Nach gründlichem Mischen pipettiert man nun aus Röhrchen III 1 ccm über in Röhrchen IV, aus diesem nach Mischen 1 ccm in Röhrchen V, und so fort bis Röhrchen VIII, aus dem nach Mischen zum Schluß 1 ccm wegpipettiert wird. Auf diese Weise entsteht die fallende Verdünnungsreihe $\frac{1}{1}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{128}$.

Bei dem Pipettieren ist darauf zu achten, daß keine Schaumbildung entsteht. Man vermeidet diese, die bei den stark eiweißhaltigen Lösungen sehr leicht vorkommt, dadurch, daß man die Flüssigkeit nicht in den Boden des Gläschens, sondern gegen die Seitenwand laufen läßt. Ungenaueres Pipettieren, das gerade auch durch den Schaum veranlaßt wird, kann aber das Ergebnis, besonders bei Serumuntersuchungen, sehr stark beeinträchtigen.

Zu diesen 8 Röhrchen geben wir nun je 1 ccm 0,02proz. Kongorubinlösung Grübler, die wir aus einer 0,1proz. Stammlösung immer frisch bereiten. Man soll nicht zu viel Luft in den Farbstoff blasen, da CO_2 bekanntlich diesen bläut.

Nach Zusatz des Kongorubins schüttele man sämtliche Röhrchen mehrfach und lasse den Versuch $\frac{1}{2}$ Stunde stehen.

Sodann erhält jedes Röhrchen einen Zusatz von 1 ccm 10proz. KCl-Lösung. Abermals wird gründlich geschüttelt und dann der Versuch bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Ablesung erfolgt nach 10 Minuten und nach $\frac{1}{2}$ Stunde, das Ergebnis wird kurvenmäßig aufgeschrieben, indem auf die Abszisse der Verdünnungsgrad, auf die Ordinate folgende Farbennuancen eingetragen werden:

1. Rotfärbung des unveränderten Farbstoffs,
2. Trübung desselben,
3. Rotviolettfärbung,
4. Violettfärbung,
5. Blaufärbung.

Die meisten der entstehenden Farbennuancen werden sich zwanglos in das gegebene Schema einfügen lassen. Bei 4 und 5 pflegt nach mehrstündigem Stehen eine mehr oder weniger starke blaue Flockung aufzutreten, die wir nicht zu berücksichtigen brauchen. — Wie aus der Aufzählung hervorgeht, ist die geringste Veränderung des Farbstoffs keine Verfärbung, sondern eine Trübung. Wer gewohnt ist, nachts zu arbeiten, wird diese Opaleszenz auch bei Lampenlicht erkennen, das ist sehr angenehm für die Anstellung der Reaktion. Bei einiger Übung wird man sogar in zweifelhaften Fällen der Betrachtung bei elektrischem Licht vor der bei Tageslicht — wenigstens was die Trübung anbelangt — den Vorzug geben.

Es ist besonders hervorzuheben, daß bezüglich der Ablesung ganz bestimmte Termine eingehalten werden müssen, da, wie bereits erwähnt, unter bestimmten Bedingungen ganz erhebliche Nachfällungen und

vielleicht auch Lösungen von Niederschlägen vorkommen können. Dadurch kann ein völliges Verwischen anfangs klarer Bilder erfolgen. Ich habe im Beginn meiner Untersuchungen viel zu spät (nach 12—24 Stunden) abgelesen und mir dadurch das Einarbeiten sehr erschwert.

Die klarsten Ergebnisse gibt offenbar die Ablesung nach 10 Minuten: Bei unserem starken Elektrolytzusatz ist in dieser Zeit die Hauptfällung beendet. Dieser Termin wird also in erster Linie berücksichtigt, ich notiere aber auch in der Kurve die Fällung nach $\frac{1}{2}$ Stunde, ohne auf sie allerdings entscheidenden Wert zu legen. Die Erfahrung zeigte nämlich, daß wenigstens bei den Punktionsflüssigkeiten die Lösungen, die innerhalb der nächsten $\frac{1}{2}$ Stunde eine Nachflockung in einem früheren Röhrchen zeigten, durchgehends etwas weniger Eiweiß enthielten als Lösungen, deren Farbumschlag konstant blieb. Jedoch möchte ich auf derartige Feinheiten nicht zu viel Gewicht legen, da wir im allgemeinen mit weit deutlicheren Ausschlägen zu rechnen haben.

Wie bereits erwähnt, sind sämtliche im folgenden besprochenen Resultate mit dem Grüblerschen Farbstoff gewonnen. Die 0,1proz. Stammlösung wird mit redestilliertem Wasser angefertigt, weil sich zeigte, daß die so angefertigten Sole nicht so stark nachdunkelten wie die mit gewöhnlichem, wohl nicht ganz einwandfreien Aq. dest. hergestellten. Geringste Säuremengen spielen dabei eine bedeutende Rolle. Daß auch die CO_2 der Erhaltung des hellroten Farbtons, der schon wegen der Differenzierung gegenüber den übrigen Farbnuancen allein wünschenswert ist, entgegen arbeitet, ist bekannt. Als praktische Konsequenz ist darauf aufmerksam zu machen, daß Stammlösungen stets in gut verkorkter Flasche aufzubewahren sind.

Nach Vermischen des Farbstoffs mit Aq. dest. wird die Lösung einmal gründlich aufgeköcht. Wo Ostwald hält damit das Sol für stabilisiert. Nach zahlreichen Vorversuchen nehme ich aber zu meiner Reaktion nicht mehr ganz frisch hergestellte Stammlösungen, sondern lasse diese erst mindestens 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Es zeigte sich nämlich, daß die Empfindlichkeit des Sols in den ersten 24 Stunden meist erheblich abnahm, dann aber in der Regel für längere Zeit ziemlich konstant blieb. Für klinische Untersuchungen muß man lieber mit etwas weniger empfindlichen aber einigermaßen gleichmäßigen Lösungen arbeiten, um Vergleichungsergebnisse zu erzielen. Die jedesmalige frische Herstellung einer Stammlösung ist außerdem schon wegen der subtilen Wägung nicht allorts ausführbar. Rein aus praktischen Erwägungen heraus haben wir also auf die größere Feinheit des Farbstoffes der Anilinwerke und der frisch bereiteten Stammlösungen verzichtet, sind uns aber bewußt, daß mit diesen noch wesentlich schärfere Resultate zu erzielen sind.

Daß die 24 Stunden alten Stammsole monatelang eine für unsere

Zwecke genügende annähernde Konstanz besitzen, haben wir in einer größeren Versuchsreihe mit verschieden alten Lösungen festgestellt. Über 2 Monate hergestellte Sole pflegen wir im allgemeinen nicht mehr zu verwenden. Zwar steht der Schutz meist an der gleichen Stelle wie auch bei jüngeren Lösungen, aber die Verfärbungen sind doch meist so auffallend intensiv, daß ich doch Unregelmäßigkeiten befürchte. Bei einer über 5 Monate alten Lösung hörte der Schutz ein Röhrchen früher auf als in den entsprechenden Kontrollen, ich möchte aber besonders erwähnen, daß das Aufbewahrungsglas nur mit Watte verschlossen war, also das fehlerhafte Resultat auch durch CO_2 bedingt sein konnte und nicht durch das Altern des Sols verursacht zu sein brauchte.

In der Stammlösung setzt sich oft nach einigen Tagen am Boden eine geringe Menge Farbstoffschlamm ab. Das hat im allgemeinen für den Ausfall unserer Reaktionen keine Bedeutung. In Zweifelsfällen muß man natürlich die Farblösung prüfen. Als Eichungsmaterial empfehle ich als für unser bisheriges Anwendungsgebiet ausreichend konstant ein normales Blutserum. Der Farbstoff ist brauchbar, wenn die Verdünnung 1 : 64 nach 10 Minuten gerade Trübung oder Rotviolett färbung zeigt.

Aus der 0,1proz. Stammlösung stelle man jedesmal frisch mit gewöhnlichem Aq. dest. eine 0,02proz. Gebrauchslösung her. Vergleichsserien ergaben allerdings, daß etwa 8 Tage alte Gebrauchslösungen dieselbe Kurve aufwiesen wie gerade kurz vorher hergestellte, aber die Farben erschienen mir bei letzteren doch frischer.

Zur Verdünnung der Punktionsflüssigkeit benutze ich eine 0,5proz. KCl-Lösung. Das wird überraschen, wenn man weiß, daß eine solche Salzlösung meist bereits innerhalb $\frac{1}{4}$ Stunde eine 0,02proz. Kongorubinlösung violett zu färben vermag. — Wir verdünnen Eiweißlösungen gerne mit dünnen Salzlösungen, weil dadurch Proteine, die wie z. B. Globuline in destilliertem Wasser ausfallen (Klausnersche Reaktion), in Lösung und somit reaktionsfähig bleiben. Wir können aber auch zeigen, daß der spätere Ausfall der Reaktion nach dem Zusatz des 10proz. KCl durch die dünne KCl-Lösung nicht beeinflusst wird. Bei Eiweißlösungen über etwa 2% beobachten wir nämlich bis zur Verdünnungsgrenze 1 : 128 keine Änderung der Farblösung durch das $\frac{1}{2}$ proz. KCl. Die Proteinstoffe schützen offenbar auch gegen diese Fällung, nur liegt die Fällungszone des $\frac{1}{2}$ proz. KCl erheblich mehr nach rechts (räumlich in der Verdünnungsreihe) als die des später erfolgenden 10proz. KCl-Zusatzes. Denn nachdem dieser letztere gemacht ist, treten im Röhrchen Verfärbungen auf, die vorher rot geblieben waren. Wenn wir dagegen dünne Eiweißlösungen, insbesondere unter 1% verarbeiten, so finden wir am Ende unserer Versuchsreihe regelmäßig Violett- bis Blaufärbungen in den letzten Röhrchen, und zwar offenbar deshalb, weil der Eiweißschutz gegen die 0,5proz. KCl-Lösung bei den Verdünnungen 1 : 64, 1 : 128

usw. aufhört. Da diese Flockung bei dem späteren 10 proz. Salzzusatz stets weit nach vorn überlagert wird, so ist ein Einfluß durch sie auf den definitiven Ausfall der Reaktion nicht zu erwarten. Schon weil die $\frac{1}{2}$ proz. KCl-Lösung bereits einen niedrigen Eiweißgehalt anzeigt und sozusagen eine Kontrolle für die später zu erwartende stärkere Flockung darstellt, ist es empfehlenswert, vor dem 10 proz. KCl-Zusatz die Reaktion $\frac{1}{2}$ Stunde zu unterbrechen. Dies ist aber auch noch aus anderen Gründen sehr zweckmäßig. Einmal wegen der von Zsigmondy erhärteten Tatsache, daß zur Erreichung eines wirksamen Schutzes die Vereinigung von Kolloid und Schutzkolloid einige Zeit währen muß. Ferner beobachte man neben der Endfällung auch Veränderungen im Beginn der Reihe. Nicht selten ist hier eine stärkere Gelbfärbung des Kongorubins, wie sie bisweilen bei hämoglobin- oder gallenfarbstoffhaltigen Flüssigkeiten, wohl infolge der Farbenmischung, vorkommt. Auch kann verstärkter Alkaligehalt, wie er ja bei Exsudaten bisweilen zu erwarten ist, eine Verfärbung des Rubins mehr zu Gelb hin verursachen. Daß eine Punktionsflüssigkeit sonst den Farbstoff spontan veränderte, habe ich bisher nicht gesehen. Ich halte das aber insbesondere bei Cysteninhalten und jauchigen Punktaten nicht für ausgeschlossen und empfehle deshalb schon vor dem definitiven 10 proz. KCl-Zusatz die Reihe nochmals zu betrachten. Unter Umständen würde eine den Farbstoff spontan verändernde Flüssigkeit nicht oder nur in stärkeren Verdünnungen mit Reserve zu verwerten sein. Trübungen im Anfang der Reihen bedingt durch opaleszierende Punktate besagen im allgemeinen nichts, wenn die Elektrolytfällungen weiter rechts liegen. Man sollte sich aber zum Prinzip machen, nur zentrifugierte Flüssigkeiten zu benutzen.

Den nachträglichen Zusatz von 10 proz. KCl-Lösung habe ich deshalb so hoch gewählt, um in kurzer Zeit möglichst deutliche kräftige Fällungen zu erzielen: Je länger man die Reaktion hinzieht — und das geschieht auch durch ungenügenden Salzzusatz — um so verschwommener werden die Resultate. Außerdem benutze ich bei Verwendung der hochprozentigen Elektrolytlösung auch eine hochdisperse Kolloidphase des Farbstoffs und diese dürfte nach den Erfahrungen mit dem Goldsol für unsere Zwecke am geeignetsten sein.

Die Reihe von 8 Röhren ist so angelegt, daß das letzte bei allen zur Verwendung kommenden Flüssigkeiten sicher einen fehlenden Schutz aufweist. Röhren VIII dient also gewissermaßen als Kontrolle dafür, daß der Farbstoff tatsächlich durch die Elektrolytlösung gefällt wird. Man kann die Reihe in vielen Fällen, beim Blutserum stets, von 8 auf 6 Röhren reduzieren, und zwar nachdem man (mittels der HNO_3 -Probe) festgestellt hat, ob das Punktat sehr viel oder sehr wenig Eiweiß enthält. Im ersteren Fall kann man Röhren I und II fortlassen (wie beim Blut)

der in Körperflüssigkeiten vorhandenen Schutzkolloide beim Kongorubin. 75

und beginnt die Reihe mit $\frac{1}{4}$ Verdünnung, im letzteren kann Röhren VII und VIII wegbleiben. Bei viel Eiweiß kommt man demnach schon mit 0,5 ccm Punktat aus, was sehr erwünscht für Probepunktionen ist. Für ganz geringe Mengen bei niedrigem Eiweißgehalt kann man aber auch folgende

Mikromethode

anwenden. Wir benutzen dazu dickwandige Reagenzgläschen von etwa 8 cm Länge und etwa 1 cm lichter Weite, schmale Pipetten mit 0,05 ccm Einteilung.

Man pipettiert in Röhren I zunächst nichts, in Röhren II bis VII je 0,25 ccm $\frac{1}{2}$ proz. KCl-Lösung. Nunmehr kommen in Röhren I und II je 0,25 ccm Punktionsflüssigkeit. Aus Röhren II wird nach Mischen 0,25 ccm in Röhren III überpipettiert und so fort bis Röhren VIII, wo zum Schluß 0,25 ccm wegpipettiert werden. Die Verdünnungsreihe ist wieder 1:1 bis 1:128. Zu jedem Röhren wird sodann 0,25 ccm 0,02proz. Kongorubinlösung (bereitet wie zur oben beschriebenen Reaktion) zugesetzt und gründlich geschüttelt. Verfärbungen der Lösung treten nun unter den gleichen Bedingungen auf wie bei der Hauptreaktion. Nach $\frac{1}{2}$ stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird 0,25 ccm 10proz. KCl-Lösung zugesetzt, gründlich geschüttelt und nach 10 Minuten bzw. $\frac{1}{2}$ Stunde abgelesen.

Hat man sehr wenig Punktat und ist dieses nicht ganz besonders eiweißarm, so kann man auch Röhren I weglassen, um so eher, als bei dieser Methode die Verdünnungsreihe ja dann auch schon bei $\frac{1}{2}$ beginnt.

Vergleichsuntersuchungen der erst beschriebenen Reaktion mit dieser Mikromethode haben uns immer übereinstimmende Resultate ergeben. Da aber das Ablesen doch größere Übung voraussetzt und bei dem Hantieren mit so kleinen Flüssigkeitsmengen sehr leicht Fehler vorkommen können, so empfehlen wir diese Reaktion nur für den Fall, daß nur sehr wenig Punktat zur Verfügung steht; insbesondere möchte ich davon abraten, im Serum diese Reaktion anzuwenden. Hier sind doch die Ausschläge auch bei der Originalmethode bisweilen von geringerer Stärke und daher bei der Mikromethode leichter Täuschungen möglich.

Erwähnen will ich noch, daß sämtliche Reaktionen bei Zimmertemperatur angesetzt und beobachtet werden. Ganz abgesehen davon, daß die Benutzung des Eisschranks die Methode wesentlich komplizieren würde, finden sich bei unserer Anordnung schon in kurzer Zeit scharfe Differenzen.

III. Bisherige Ergebnisse.

Mit der angegebenen Reaktion wurden bisher untersucht: Punktionsflüssigkeiten der serösen Körperhöhlen, Blutserum, Liquor cerebrospinalis und Harn.

A. Punktionsflüssigkeiten.

Über die Untersuchung der Höhlenergüsse (Pleura, Abdomen, Gelenke, Cysten) sowie von Ödemflüssigkeit wird noch an anderer Stelle unter Berücksichtigung der übrigen Untersuchungsergebnisse ausführlicher berichtet werden. Hier soll nur gezeigt werden, was die Methode auf diesem Gebiete zu leisten vermag.

Wenn wir auch in der Diagnostik der Punktate dem Eiweißgehalt keine in jedem Falle ausschlaggebende Rolle zuerteilen können, so ist er doch — was ja besonders auch Runeberg immer wieder betont hat — mit anderen Faktoren sehr wohl zu verwerthen für die Entscheidung, welcher Ursache der Erguß seine Entstehung verdankt. Die bisherigen Eiweißbestimmungen geben aber entweder nur ganz unsichere Werte, wie der Esbach, oder sind nur für größere Laboratorien durchführbar, wie die Wägungen oder das Kjeldahlsche Verfahren der N-Bestimmung. Die von Runeberg angegebene Probe mit HNO_3 setzt zweifelsohne eine recht erhebliche Übung voraus, wenn man mit ihr allein ein Urteil über die Natur des Punktats abgeben will. Die Moritz-Rivaltasche Reaktion will lediglich das Vorhandensein oder Fehlen eines bestimmten Eiweißkörpers, der erfahrungsgemäß fast nur in Exsudaten sich findet, nachweisen.

Es liegt in der Natur unserer Probe, daß sie — für praktische Zwecke verwandt — uns nicht ganz exakte Zahlenwerte gibt. Das können wir auch schon wegen der rasch ansteigenden Verdünnungsreihe nicht erwarten. Eine ungefähre Berechnung der Eiweißprocente läßt sich folgendermaßen erreichen: Blutserum enthält durchschnittlich in der Norm etwa 8% Albumen. Es schützt bei unserer Versuchsanordnung bis Röhren VI, in Röhren VII tritt nach 10 Minuten die erste Rotviolett-färbung auf (das entspricht der „unteren Rubinzahl“). Danach läßt sich folgende Tabelle aufstellen:

Beginnende Verfärbung in Röhren	entspricht einem Eiweißgehalt von etwa	Verdünnungs- grad
I	0,13%	1/1
II	0,25%	1/2
III	0,5%	1/4
IV	1%	1/8
V	2%	1/16
VI	4%	1/32
VII	8%	1/64
VIII	16%	1/128

Da der Prozentgehalt von 4—8—16 sehr sprunghaft steigt, so ist natürlich in diesen Breiten nur eine grobe Schätzung des Albumengehalts möglich¹⁾.

¹⁾ Ob die verschiedenen hier in Frage kommenden Eiweißkörper eine verschiedene Schutzkraft besitzen, ist hier zunächst nicht berücksichtigt.

Aber wenn wir mit Runeberg unterscheiden:

- a) hydrämisches Transsudat,
- b) Stauungstranssudat und
- c) entzündlich entstandenes Exsudat,

und wenn wir die Prozentzahlen dieses Autors für Eiweiß übernehmen: als obere Grenze für ersteres etwa 0,5 des folgenden 3,0 und als Bereich des Exsudats 4–6%, so finden wir, daß diese Grenzen in unserer Reaktion gut markiert sind. Wir würden also Farbveränderungen von Röhren II an abwärts als hydrämische Transsudate, Unversehrtheit des Röhren VI als zweifelsfreie Exsudate ansehen. Im Bereich der Röhren III–V würden dann die Stauungstranssudate und die Übergangsformen liegen; letztere sind nach unseren Erfahrungen doch recht häufig. Die Angabe der HNO_3 -Probe durch Runeberg beweist, daß er sich auf diesem Gebiet durch exakte Angaben wenig Sicheres versprach. Unsere Methode dürfte eine ähnliche, aber stärker differenzierte und leichter ablesbare Probe darstellen. Von der Liquordiagnostik her kennen wir ja neben anderen Reaktionen auch die Methode, bei bestimmten Erkrankungen gewisse Kurventypen zu finden. Eine ähnliche Art, durch eine Kurve sich über die Stellung eines Ergusses im System zu orientieren, dürfte

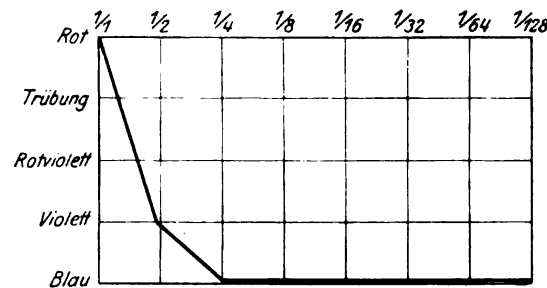


Abb. 1. Hydrämisches Transsudat.

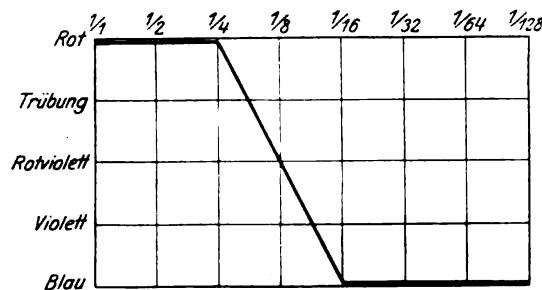


Abb. 2. Stauungstranssudat.

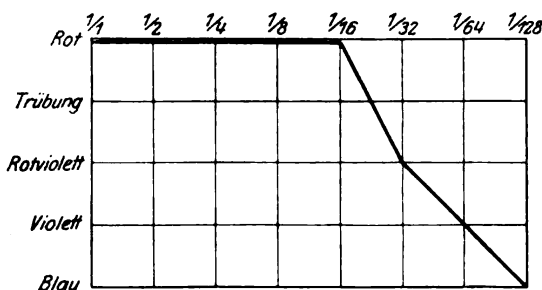


Abb. 3. Exsudat.

für die Diagnose der Punktate auch sehr zweckmäßig sein. Übrigens haben wir nicht die Absicht, mit vorliegender Reaktion andere Untersuchungsmethoden zu ersetzen oder zu verdrängen, sondern wir emp-

fehlen nur, ähnlich wie das im „Reaktionsspektrum“ des Liquors geschieht, sie neben den anderen Proben zu verwenden.

Aus einem Material von über 40 Fällen wähle ich drei Typen für die verschiedenen Arten der Ergüsse aus, um zu zeigen, daß die Ausschläge sehr markant sind und das Ablesen sich sehr einfach gestaltet.

Auf den didaktischen Wert der Reaktion möchte ich noch kurz verweisen. Die sehr instruktive Farbenreihe muß sich meiner Ansicht nach dem Gedächtnis besser einprägen und damit zur Fixierung der großen Mannigfaltigkeit der Ergüsse führen, als lediglich Zahlenangaben über Eiweißprozent, spezifisches Gewicht und ähnliches. Ich habe in dieser Hinsicht durch Demonstration von Gold- und Mastixreaktionen gute Erfahrungen gemacht.

B. Blutserum.

Wenn ich auch erst etwa 150 Fälle untersucht habe und demnach kein abschließendes Urteil geben kann, so habe ich doch bereits einige so auffallende pathologische Befunde, daß ich die Reaktion — wahrscheinlich allerdings mit wesentlichen Modifikationen — auch in der Sero-Diagnostik für brauchbar halte. Theoretisch müßte der Farbstoff auch gerade für das Serum gut anwendbar sein, weil dieses bezüglich der Alkalität sehr konstante Werte zeigt und die Änderungen im Elektrolytgehalt sehr wahrscheinlich so bedeutungslos sind, daß sie in Anbetracht des späteren 10proz. KCl-Zusatzes nicht in Frage kommen.

Schwankungen im Eiweißgehalt des Serums mittels einer leicht zu handhabenden Methode feststellen zu können, ist für klinische Zwecke sehr erwünscht. Man kann daraus Schlüsse auf den gesamten Ernährungszustand und auf abnorme Wasseransammlungen im Körper machen, vielleicht auch Eindickungen des Blutes nachweisen. Wahrscheinlich könnten wir auch bei Kenntnis des Albumengehaltes des Serums im einzelnen Falle besser die Höhe des Eiweißgehalts von Exsudaten usw. bewerten, da dieser ja neben einer Reihe von anderen Faktoren auch von der jeweiligen Blutbeschaffenheit abhängig ist (Stæhelin).

Der Eiweißgehalt des Serums schwankt normalerweise etwas; er ist offenbar — wenigstens nach den Angaben in der Literatur — nicht so fixiert, wie der Gehalt an Stoffen, die der Erhaltung der Isotonie dienen. Die mittlere Grenze liegt für den Normalen nach Vierordt, der eine Reihe von Autoren zusammenstellt, um 8%. Durch refraktometrische Bestimmungen kommt Reiss zum Werte 7–9%!

Unter pathologischen Verhältnissen kommt es nun nicht nur zu einer Abnahme der Serumeiweißkörper, sondern auch zu Verschiebungen der einzelnen Eiweißfraktionen; so findet sich beispielsweise nach den Untersuchungen von Burkhardt und von Lewinski im Hunger eine Zunahme der Globuline gegenüber den Albuminen. Vielleicht ist

diese Verschiebung unter pathologischen Verhältnissen häufiger und bedeutungsvoller als z. Zt. bekannt ist. Ob es möglich ist, mittels des Kongorubins eine solche Verschiebung nachzuweisen, müssen weitere Untersuchungen ergeben.

Das Normalserum ergibt durchschnittlich einen Schutz, der bis zu $\frac{1}{32}$ reicht, in seltenen Fällen findet sich aber auch bei der Verdünnung $\frac{1}{32}$ nach 10 Minuten eine ganz leichte Trübung, ohne daß sich klinisch dafür immer eine Erklärung findet. Jedoch lassen sich diese wohl noch ins Bereich des Normalen fallenden Veränderungen gut von ausgesprochen pathologischen Fällen bereits mit der beschriebenen, doch ziemlich groben Probe unterscheiden.

Verminderten Rubinschutz fanden wir sowohl bei hydrämischen Zuständen (kardialer Stauung, Anämien) als auch bei Kachexien (fortgeschrittenen Tuberkulosen, Carcinom, chron. Sepsis). Entsprechend dem positiven Ausfall der Kongorubinreaktion fand sich dann eine Herabsetzung der Serumeiweißkörper von 8 auf etwa 6%. Diese Eiweißbestimmung wurde in einer Reihe von Fällen mittels des Kjeldahlschen Verfahrens gemacht.

Die Abbildung einer normalen und einer pathologischen Kurve dürfte zeigen, daß die Unterschiede deutlich sind.

Auch eine Reihe von Tierseren (Pferd, Hammel, Schwein, Rind, Kaninchen, Meerschweinchen) habe ich bereits mit dem Verfahren untersucht. Im allgemeinen war die Schutzwirkung ähnlich der des Menschenserums. Allerdings war auffallend, daß die meisten länger abgelagerten Fabrikseren einen geringeren Schutz zeigten als frische (Autolyse, Dispersitätsänderung?).

Es wird die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein: 1. die Grenze des Normalen genau festzulegen und 2. die Methode so zu verfeinern, — wohl unter Zuhilfenahme der von Ostwald angegebenen Verfahren — daß auch geringere krankhafte Veränderungen demonstrierbar werden.

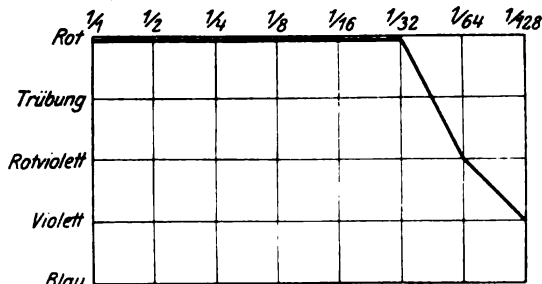


Abb. 4. Normales Blutserum.

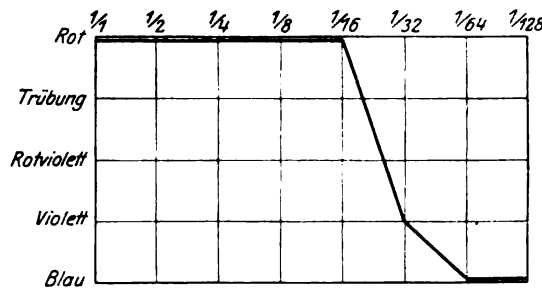


Abb. 5. Blutserum bei Phthise.

C. Liquor cerebrospinalis.

Für die Liquoruntersuchung ist der Farbstoff bisher nicht zu einer praktischen Verwendung gekommen, und es liegt mir auch fern, den letzthin so erheblich vermehrten Reaktionen in der Cerebrospinalflüssigkeit, die nicht alle eine Bereicherung darstellen, eine neue hinzufügen zu wollen, wenn der Farbstoff nicht wenigstens ebenso viel leistet als die bis jetzt bekannten guten Verfahren.

Der Wert des Kongorubins für den Liquor scheint mir auf anderem Gebiet zu liegen. Bekanntlich ist die Theorie der Kolloidreaktionen in der Cerebrospinalflüssigkeit — wie ich das an anderer Stelle bereits ausgeführt habe — z. Zt. völlig unklar. Über die Natur der die Gold- oder die Mastixlösung fallenden Substanzen wissen wir noch so gut wie nichts. Nun tritt bei der Mastixreaktion bekanntlich auch eine Schutzwirkung zutage ähnlich der beim Kongorubin. Zur Erläuterung der hier vorliegenden Beziehungen ist es notwendig, kurz die Art der Kongorubinreaktion zu skizzieren, die bei Verwendung von niedrigprozentigen Elektrolytlösungen und gleichzeitigem Vorhandensein von Schutzkolloiden auftritt.

Man verwendet 10 Röhren und pipettiert in

I	1,5 ccm $\frac{1}{2}$ proz. KCl
II	1,0 „ „ „
III—X	ebenso wie in II.

In Röhren I gibt man nun 0,5 ccm der zu untersuchenden Flüssigkeit, mischt, pipettiert 1,0 ccm in II über und so fort bis X, aus dem man nach Mischen 1,0 ccm wegpipettiert. Sodann erfolgt der Zusatz von 1 ccm 0,02proz. Kongorubinlösung, die wie zu obiger Reaktion hergestellt wird. Ein weiterer Elektrolytzusatz erfolgt nun nicht mehr! Abgelesen wird nach 10 Minuten und einer $\frac{1}{2}$ Stunde. In diesem Falle empfehle ich besonders die Halbstundenablesung zu berücksichtigen, da sie fast mehrere Stunden konstant bestehen bleibt. Die dann folgenden Flockungen trüben das Bild sehr.

Untersucht man mit dieser Reaktion verschiedene Körperflüssigkeiten, so findet man als Fällungsgrenze (erste deutliche Rot-Violett-färbung):

	Verdünnung
bei Blut (8% Albumen)	$\frac{1}{1000}$
„ Exsudaten (4% Albumen)	$\frac{1}{500}$
„ Transsudaten (0,6—0,8% Albumen)	$\frac{1}{128}$
„ Normalliquor	$\frac{1}{128}$

d. h. bei niedrigprozentiger Elektrolytlösung findet sich in Blut, Ex- und Transsudaten ein Schutz, der etwa proportional dem Eiweißgehalt ansteigt. Dagegen zeigt der Normalliquor einen Schutz, der wesentlich höher ist, als daß er lediglich durch den Albumengehalt bedingt sein könnte. Da die Transsudate, die ich verwandte, einen Eiweißgehalt

von 6—8⁰/₁₀₀ hatten, war ihr Schutz also etwa 30 mal höher ¹⁾ anzusetzen als der, welcher durch Normalliquor infolge seines durchschnittlichen Eiweißgehalts von 0,2 höchstens 0,3⁰/₁₀₀ zu erwarten war. Daraus geht hervor, daß der Liquor cerebrospinalis noch andere Schutzkolloide enthalten muß als lediglich Eiweißkörper. Das hatten wir schon aus dem weitgehenden Schutz bei der Mastixreaktion vermutet. Diese zeigt übrigens noch eine wesentliche Übereinstimmung mit der zuletzt angeführten Kongorubinreaktion. Der Schutz, den Normalliquor der gerade eben die Mastixlösung fällenden Kochsalzlösung entgegengesetzt, hört bekanntlich bei der Verdünnung um $\frac{1}{250}$ auf, fast genau wie beim Kongorubin, bei dem es sich ja ebenfalls um die gerade die Farblösung verändernde KCl-Lösung handelt. Ich hoffe, daß die hier bestehenden Analogien uns noch wertvolle Aufschlüsse über die bisher noch unbekannt Kolloide des Liquors geben werden.

Bei der vorerwähnten Versuchsanordnung hört der Schutz des normalen und auch der des sehr eiweißreichen pathologischen Liquors etwa an der gleichen Stelle auf. Das erklärt sich sehr leicht daraus, daß der Liquorschutz im Verhältnis zu seinem Eiweißgehalt relativ zu hoch ist, so hoch offenbar, daß ein selbst starker durch pathologische Eiweißkörper bedingter Schutz durch ihn verdeckt wird. Nach Eskuchen haben wir bei den eitrigen Meningitiden mit den höchsten Zahlen von 0,6 bis 0,8% zu rechnen. Das sind gerade die Werte, bei denen der reine Eiweißschutz des Transsudats an die Verdünnung $\frac{1}{128}$ heranreicht.

Eine Änderung der Höhe des Schutzes in der Cerebrospinalflüssigkeit bei pathologischen Zuständen ist nach den Erfahrungen mit der Mastixreaktion nicht zu erwarten. Also auch von diesem Gesichtspunkte aus ist es verständlich, daß mit der angegebenen Versuchsanordnung der pathologische Liquor keine vom Normalliquor differente Kurve gibt.

Wenn wir am Liquor die verschiedenen Zonen des Kolloidschutzes bei Verwendung verschieden prozentiger Elektrolytlösungen studieren wollen, so finden wir bereits bei Anwendung einer 1 proz. KCl-Lösung in die ersten Röhren reichende Verfärbungen. Geeigneter dazu ist das Blutserum mit seinem infolge des hohen Eiweißgehaltes bedeutenderen Schutze. Ich füge hier einen sehr instruktiven Versuch an:

Bei Verdünnung des Blutes mit	tritt Beginn der Rot-Violett- färbung nach 10 Minuten ein in einer Serumverdünnung
0,5% KCl	$\frac{1}{1000}$
1 % „	$\frac{1}{500}$
2 % „	$\frac{1}{128}$
5 % „	$\frac{1}{64}$
10 % „	$\frac{1}{64}$

¹⁾ Eiweißmengen, die sich wie 1 : 30 verhalten, geben bei unserer Reaktion eine Differenz von etwa 5 Röhren; diese müßte also ganz erheblich in Erscheinung treten.

Demnach hat jede KCl-Konzentration ihre bestimmte Fällungszone, und der Gehalt an Schutzkolloid muß, wenn dieses die Fällung verhindern soll, um so größer sein, je mehr Salz die Elektrolytlösung enthält. Wie bereits erwähnt, erkläre ich mir das aus der Tatsache, daß das Kongorubin ein Polydispersoid ist und je nach dem Elektrolytgehalt eine andere Teilchengröße in Funktion tritt, die verschiedenen großen Teilchen aber wieder unterschiedliche Beziehungen zum Schutzkolloid haben, so daß von ihm zur Ausübung seiner Wirksamkeit je nach der Stärke der angewandten Salzlösung mehr oder weniger große Mengen erforderlich sind: Die gröberen, bei dünner Salzlösung gefällten Partikel, sind offenbar durch geringere Kolloidmengen zu schützen als die hochdispersen. Ob nun das Schutzkolloid, wenn es in stärkerer Verdünnung vorhanden ist, zuerst zu den gröberen Teilchen des Farbstoffs tritt, in stärkerer Konzentration erst zu den feineren (im Sinne der Zsigmondyschen Theorie) oder ob sonstige theoretische Erklärungsversuche eher mit diesem Befunde übereinstimmen (Kolloidumhüllung, Abfangen), wage ich nicht zu entscheiden. Jedenfalls scheint mir diese Erscheinung des gestaffelten Schutzes auch für die Theorie der Schutzwirkung nicht ohne Bedeutung.

Die letzterwähnten Untersuchungen dürften zeigen, daß man beim Arbeiten mit dem Kongorubin eine Reihe von Faktoren berücksichtigen muß, deren Einfluß auf den Ausfall der Reaktionen noch nicht in allen Teilen geklärt ist. Dies fiel mir besonders bei der Verwendung des Liquors auf. Ich würde deshalb empfehlen: Um sich mit dem Farbstoff vertraut zu machen, beginne man nicht mit Liquorreaktionen, da mir deren Deutung und Verwertung am schwierigsten zu sein scheinen.

Harn.

Auch Untersuchungen des Harns auf Gehalt an Schutzkolloid habe ich gemacht. Man erhält infolge des hohen Salzgehalts stets in den ersten Röhrchen Fällungen. Die Beurteilung der Ergebnisse ist besonders deshalb schwierig, weil die Fällungen nicht nur von dem Gehalt an Salzen, sondern auch vom Aciditätsgrad des Harns (Kongorubin ist bekanntlich ein Indikatorfarbstoff) abhängig ist. Voraussichtlich läßt sich aber in ähnlicher Weise, wie das Lichtwitz beim Goldsol gemacht hat, der Nachweis von Harnkolloiden erbringen.

Bezüglich des Nachweises eines Schutzes durch Harneiweiß verspreche ich mir nicht viel, da dieses Albumen eigenartigerweise nach Zsigmondy nicht immer ein gutes Schutzkolloid darstellt.

IV. Zusammenfassung.

1. Die Schutzwirkung, die kolloidale Lösungen auf die Fällung des Kongorubins durch Elektrolyte ausüben, läßt sich zu einer leicht ausführbaren klinischen Untersuchungsmethode verwenden.

2. Es wird eine Reaktion beschrieben, bei der die höher dispersen Anteile des Farbstoffs in Funktion treten.

3. Die Anwendung auf pathologische Ergüsse im Körper führt zur Differenzierung der Flüssigkeiten in solche vom Charakter hydrämischer Transsudate, Stauungstranssudate und Exsudate.

4. Mittels der Reaktion ist es möglich, verminderten Eiweißgehalt des Blutserums leicht nachzuweisen.

5. Die Anwendung auf den Liquor cerebrospinalis hat zu weitgehenden Beziehungen mit anderen Kolloidreaktionen geführt. Es ließ sich zeigen, daß im Liquor neben dem Eiweiß noch andere Kolloide mit hoher Schutzwirkung vorhanden sein müssen.

6. Die Schutzwirkung beim Kongorubin ist gestaffelt je nach der Konzentration der zur Anwendung kommenden Salzlösung.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Bechhold, H., Die Kolloide in Biologie und Medizin. 2. Aufl. Dresden u. Leipzig 1919. — ²⁾ Bonsmann, M. R., Vergleichende Untersuchungen über Kolloidreaktionen im Liquor cerebrospinalis. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **134**. — ³⁾ Bruckhardt, A. E., Chemie und Physiologie des Blutserums. Schmiedebergs Arch. **16**. — ⁴⁾ Eskuchen, K., Die Lumbalpunktion. Berlin-Wien 1919. — ⁵⁾ Kafka, V., Taschenb. d. prakt. Untersuch.-Methoden. Berlin 1917. — ⁶⁾ Lewinski, J., Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **100**. — ⁷⁾ Lichtwitz, L., zit. nach Zsigmondy. — ⁸⁾ Ostwald, Wo., Kolloidchem. Beih. **10**, H. 6—12. — ⁹⁾ Ostwald, — Wolski, Kleines Praktikum der Kolloidchemie. Dresden u. Leipzig 1920. — ¹⁰⁾ Reiss, E., Die refraktometrische Eiweißbestimmung, in Brugsch-Schittenhelm, Technik der speziellen klinischen Untersuchungsmethoden I. Berlin-Wien 1914. — ¹¹⁾ Runeberg, J. W., Von der diagnostischen Bedeutung des Eiweißgehalts in patholog. Trans- und Exsudaten. Berl. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 33. — ¹²⁾ Staehelin, R., Über den durch Essigsäure fällbaren Eiweißkörper der Exsudate und des Urins. Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 34. — ¹³⁾ Sörensen, S. P. L., Biochem. Zeitschr. **21**. — ¹⁴⁾ Vierordt, H., Anatomische Daten und Tabellen für Mediziner. Jena 1906. — ¹⁵⁾ Zsigmondy, R., Kolloidchemie. Leipzig 1912. — ¹⁶⁾ Zsigmondy, R., Zeitschr. f. analyt. Chemie **40**. 1901. — ¹⁷⁾ Zsigmondy, R., Liebigs Ann. d. Chem. **301**.

(Aus dem path.-physiol. Institut der Universität [Direktor: Geh. Rat. Professor H. E. Hering] und der Provinzial-Hebammenkranstalt in Köln [Direktor: Prof. F. Frank].)

Vergleichende Blutuntersuchungen bei Mutter und Neugeborenem.

Beobachtungen über Oberflächenspannung des Serums und Hämolyse.

Von
Dr. Ludwig Fuhrmann, und **Priv.-Doz. Dr. Bruno Kisch,**
Oberstabsarzt a. D. Assistenten am Institut.
Assistenten a. d. Gynäkol. Klinik.

(Eingegangen am 27. Mai 1921.)

Nachfolgend berichten wir über eine Anzahl von Untersuchungen, die wir am Blute von Müttern und ihren Neugeborenen bezüglich der Oberflächenspannung und der Neutralsalzhämolyse gemeinsam ausgeführt haben. Wir untersuchten Fälle, bei denen die Mutter gesund war, Eklampsiefälle und Schwangerschaftsalbuminurie ohne Anzeichen einer Eklampsie.

Diese Arbeit knüpft an Untersuchungen an, die seinerzeit von B. Kisch und O. Remertz¹⁾ über die Oberflächenspannung des Serums von Männern, nicht graviden und graviden Frauen und Neugeborenen ausgeführt worden sind.

a) Untersuchungen über die Oberflächenspannung des Serums.

B. Kisch und O. Remertz (l. c.) haben festgestellt, daß die Oberflächenspannung des Serums zu Ende der Gravidität (9.—10. Lunarmonat) normalerweise den gleichen Wert hat, wie bei Nichtgraviden, daß ferner das aus dem mütterlichen Teil der Nabelschnur gewonnene Blut des Foetus eine wesentlich niedrigere Oberflächenspannung hat als das Serum normaler Erwachsener. In einem Fall wurde dies damals auch durch Vergleich des Oberflächenspannungswertes (σ -W.) des Blutes der Mutter und ihres eigenen neugeborenen Kindes festgestellt.

¹⁾ B. Kisch und O. Remertz. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1097, ferner ausführlicher: Dieselben, Capillarimetrische Untersuchungen am Serum und Liquor cerebrospinalis des Menschen. Internat. Zeitschr. f. physikal.-chem. Biol. 1, 354. 1914.

Wir haben nun in weiteren 18 Fällen die Oberflächenspannung des Serums der Mutter (entnommen bei der Geburt aus der Armvene) und des zugehörigen Kindes (aus dem placentaren Teil der Nabelschnur, dies soll im folgenden als „fötale Serum“ bezeichnet werden) untersucht, außerdem eine Reihe von Fällen, bei denen wir nicht Blut von Mutter und Kind, sondern nur von der Mutter in einer zur Untersuchung hinreichenden Menge zur Verfügung hatten. Die Technik der Untersuchungen war dieselbe, wie sie Kisch und Remertz in ihren Arbeiten (besonders Münch. med. Wochenschr. 1914) genau beschrieben haben, weshalb diesbezüglich auf jene Mitteilungen verwiesen sei. Das von uns verwendete Traube'sche Stalagmometer war das gleiche Instrument, das bei jenen frühern Arbeiten verwendet worden war, so daß die von uns erhaltenen σ -Werte mit denen der genannten Mitteilungen vergleichbar sind. Die Tropfenzahl für destilliertes Wasser betrug bei 20° C 16,0 Tropfen. Das Blut wurde von uns in sterilen Zentrifugenröhrchen aufgefangen, 24 Stunden im Eisschrank verwahrt, dann zentrifugiert und das Serum untersucht.

Die bloße Betrachtung von fötalem und mütterlichem Blute zeigte schon sehr wesentliche Unterschiede zwischen beiden. Stets blieb das fötale Blut im Auffanggefäße länger ungeronnen, als das mütterliche, stets war das Blutgerinnsel nach 24 Stunden im kindlichen Blute viel lockerer als im mütterlichen. Mitunter schien das kindliche Blut nach 24 Stunden nicht geronnen, sondern nur etwas dickflüssig zu sein, und es schwammen in dieser Flüssigkeit nur vereinzelte sulzige Brocken, wie man es etwa beim Arbeiten mit sehr verdünnten Gelatinenährböden in der Bakteriologie sieht, wenn der Nährboden nicht ganz gut erstarrt ist. Auf diese langsamere und schlechtere Gerinnbarkeit des kindlichen Blutes im Vergleich zum mütterlichen ist auch schon von anderer Seite verschiedentlich hingewiesen worden ¹⁾.

Auch der Farbenunterschied zwischen mütterlichem und kindlichem Serum ist meist sehr charakteristisch ²⁾. Fast stets zeigte das mütterliche Serum eine deutliche grünlichgelbe Farbe und Fluorescenz. Daß der Dispersitätsgrad der Serumkolloide die Fluorescenz beeinflußt, scheint wahrscheinlich.

Eine grünliche Opalescenz, die im Serum Gebärender und beim Inaktivieren des Serums von Neugeborenen und Schwangeren auftritt, beschrieb vor längerer Zeit D. Hellin ³⁾.

¹⁾ Es wäre wohl möglich, daß der höhere Gehalt des Serums Neugeborener an Gallenbestandteilen hierbei auch eine Rolle spielt. Angaben über die langsamere Gerinnung des fötalen Blutes findet man z. B. schon bei F. Krüger. Inaug.-Diss. Dorpat 1886, oder D. Scherenziß, Inaug.-Diss. Dorpat 1888 usw.

²⁾ B. Kisch und Remertz l. c.

³⁾ D. Hellin, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 1331.

Im Gegensatz zum mütterlichen hat das fötale Serum meist deutliche Orangefarbe, mitunter ist es leicht rötlich tingiert. Dieser Orangefarbe des Neugeborenerserums ist, so weit wir aus der Literatur ersehen, zuerst von Hymans van den Bergh und A. van Westrienen¹⁾ (1912) Beachtung geschenkt worden. Ohne Kenntnis dieser holländischen Publikation hat sich dann Ada Hirsch²⁾ 1913 mit den Bedingungen des Zustandekommens des Ikterus beim Neugeborenen und Untersuchungen des fötalen Blutes befaßt. Durch quantitative Bestimmungen stellte sie den außerordentlich hohen Bilirubingehalt des Serums Neugeborener fest, der wohl hauptsächlich seine besondere Farbe bedingt. Zu dem gleichen Ergebnis bezüglich des Bilirubingehaltes des Neugeborenenblutes kam im selben Jahre A. Yllpö³⁾. Ohne Kenntnis dieser Arbeiten haben auch B. Kisch und Remertz (l. c.) die Orangefarbe des fötalen Serums bei ihren Untersuchungen beobachtet und beschrieben. Als wir nun 1919 die vergleichenden Untersuchungen des Serums von Mutter und Neugeborenen wieder aufnahmen, haben wir uns auch wieder mit der Frage befaßt, welche Stoffe wohl die Orangefarbe des fötalen Serums bewirken. Quantitative Untersuchungen über den Bilirubingehalt am Serum von Mutter und Kind sind von uns noch beabsichtigt. Aber schon die in den genannten Arbeiten mitgeteilten Daten lassen es sehr wahrscheinlich erscheinen, daß die physiologische Hyperbilirubinämie des Neugeborenen zumindestens hauptsächlich den gelben Ton der Farbe seines Serums bedingt.

Zunächst haben wir uns davon überzeugt, daß die Orangefarbe des fötalen Serums nicht etwa erst bei längerem Stehenlassen des Blutes entsteht, indem wir in mehreren Fällen die Hälfte des fötalen Blutes sogleich nach der Entnahme, die andere Hälfte erst nachdem wir sie 24 Stunden im Eisschrank verwahrt hatten, zentrifugierten. Auch das sogleich nach der Entnahme zentrifugierte Blut zeigte die charakteristische Färbung des Serums.

Daß die Farbe des fötalen Serums nicht etwa durch Beimengung geringer Hämoglobinemengen bedingt ist, davon konnten wir uns wiederholt durch spektroskopische Untersuchung überzeugen.

Die Menge des im fötalen Serum enthaltenen Bilirubins gibt A. Hirsch (l. c.) mit einer durchschnittlichen Konzentration von 1 : 30 000 bis 1 : 100 000 an, während Hymans van den Bergh (l. c.) sie für gesunde erwachsene Menschen mit 1 : 250 000 bis 1 : 400 000 angibt.

¹⁾ Hymans van den Bergh, Der Gallenfarbstoff im Blute. Leipzig 1918, bei J. A. Barth. S. 52ff. und Hymans v. d. Bergh und A. van Westrienen, Feestbundel voor Treub. 1912, S. 230.

²⁾ Ada Hirsch, Die physiologische Ikterusbereitschaft des Neugeborenen. Zeitschr. f. Kinderheilk. **9**, 196. 1913.

³⁾ A. Yllpö, Ikterus neonatorum (inkl. I. n. gravis) und Gallenfarbstoffsekretion beim Fetus und Neugeborenen. Zeitschr. f. Kinderheilk. **9**, 208. 1913.

Mitunter fände man bei gesunden Erwachsenen (bei „physiologischer Hyperbilirubinämie“) Werte von 1 : 80 000 bis 1 : 90 000. Mit genauerer Methode bestimmte A. Yllpö (l. c.) den Bilirubingehalt des kindlichen Blutes im Momente der Geburt zu ca. $13,0-60,0 \cdot 10^{-5}$ g pro 100 ccm Blut, was etwa einer Konzentration von 1 : 170 000 bis 1 : 770 000 entspräche.

Die quantitativen Verhältnisse interessieren uns hier weniger als die Tatsache, daß wohl zweifellos die besondere Farbe des fötalen Serums hauptsächlich von seinem Bilirubingehalt abhängt.

Wir suchten uns nun darüber klar zu werden, ob der gesteigerte Bilirubingehalt auch die niedrige Oberflächenspannung des fötalen Serums bedingt.

Angaben, ob Bilirubin ein oberflächenaktiver Stoff ist, (die Oberflächenspannung seines Lösungsmittels herabsetzt), konnten wir in der Literatur nicht finden. J. Traube¹⁾ sagt sehr allgemein und unbestimmt (p. 408) vom menschlichen Serum: „Sicher ist es, daß die Gegenwart von Galle eine Verminderung der Oberflächenspannung herbeiführt.“ Aber der von ihm untersuchte Ikterusfall (p. 399 l. c.) hatte z. B. einen normalen Oberflächenspannungswert des Serums.

Da wir aus der Literatur über diese Frage keinen Aufschluß erhalten konnten, haben wir selbst diesbezügliche Versuche gemacht. Wir benutzten Bilirubinum purum, das uns von der Firma E. Merck geliefert wurde. Eine konzentrierte Lösung von Bilirubin in Chloroform ändert (wie uns Messungen mit Traubes Stalagmometer, sowie mit Czapeks Capillarmanometer zeigten) die Oberflächenspannung des Chloroforms nicht merklich. Diese Tatsache besagt nicht viel, da Chloroform selbst ein außerordentlicher oberflächenaktiver Stoff ist. Weiter haben wir uns wässrige Bilirubinlösungen hergestellt. In eine $1/1000$ n-NaOH-Lösung brachten wir so viel einer Bilirubinlösung (in Chloroform gelöst), daß die Konzentration in den verschiedenen Proben 1 : 100 000 bis 1 : 14 000 betrug. Durch Erhitzen auf dem Wasserbade wurde das Chloroform hierauf vollkommen aus der Lösung entfernt und die Oberflächenspannung der nun sehr intensiv gelb gefärbten Lösung mit dem Stalagmometer bestimmt und mit den bei gleicher Temperatur für destilliertes Wasser und für $1/1000$ n-NaOH-Lösung bestimmten Werten verglichen. Bezüglich unserer Ergebnisse führe ich nur ein Beispiel an.

Bei 18° C war die Tropfenzahl für destilliertes Wasser 16,04 für $1/1000$ n-NaOH-Lösung in zwei Messungen übereinstimmend 16,04, 16,04. Der σ -Wert der $1/1000$ n-NaOH-Lösung auf Wasser als Einheit bezogen demnach = 1. Eine mit dieser $1/1000$ n-NaOH-Lösung in der oben geschilderten Weise hergestellte Bilirubinlösung 1 : 40 000 ergab bei 3 Messungen eine Tropfenzahl von 16,15, 16,11, 16,11. Mittel-

¹⁾ J. Traube, Physikalisch-chemische Untersuchungen von Blutseris. Internat. Zeitschr. f. physikal.-chem. Biol. 1, 389. 1914.

wert = 16,12 σ -Wert auf destilliertes Wasser bezogen 0,992. Eine in gleicher Weise hergestellte Bilirubinlösung der Konzentration 1 : 14 000 ergab: Tropfenzahl 16,11, 16,11. σ -Wert auf destilliertes Wasser bezogen 0,995.

Hieraus ergibt sich, daß Bilirubin in weit höheren Konzentrationen als es im Serum der Neugeborenen enthalten ist, die Oberflächenspannung einer $\frac{1}{1000}$ n-NaOH-Lösung nicht merklich erniedrigt und wir dürfen hieraus den Schluß ziehen, daß das fötale Serum seine niedrige Oberflächenspannung nicht dem erhöhten Bilirubingehalte verdankt.

Die gallensauren Salze sind hingegen stark oberflächenaktive Stoffe¹⁾, und eine nachgewiesene Vermehrung derselben im fötalen Serum würde dessen niedrige Oberflächenspannung sehr wohl verstehen lassen. Leider finden sich diesbezüglich keine quantitativen Angaben in der Literatur. Nur die Angabe von Ylppö (l. c. p. 48) scheint beachtenswert, daß beim Icterus neonatorum im Gegensatz zum Ikterus bei Gallengangverschluss die Gallensäuren sowie der Gallenfarbstoff im Urin nur spärlich ausgeschieden werden, „trotzdem sie in großen Mengen im Blute vorkommen können“. Es wird somit zu vermuten sein, daß ein gesteigerter Gehalt an gallensauren Salzen die niedrige Oberflächenspannung des fötalen Serums veranlaßt. Unsere Untersuchungen darüber, wodurch die niedrige Oberflächenspannung des fötalen Serums bedingt wird, müssen deshalb noch fortgesetzt werden. Wir erwähnen das oben Gesagte auch nur beiläufig, da wir in der vorliegenden Mitteilung vorerst nur über die gefundenen Werte der Oberflächenspannung des Serums in normalen und pathologischen Fällen berichten wollen und noch nicht über die Koeffizienten, die diese Werte beeinflussen.

In den folgenden Tabellen bedeutet σ die Oberflächenspannung des Serums auf die Oberflächenspannung von destilliertem Wasser : Luft, bei der gleichen Temperatur gemessen, als Einheit bezogen.

B. Kisch und O. Remertz hatten als Normalwert von σ des menschlichen Serums (mit dem gleichen Instrument gemessen) vor 7 Jahren bei 20° C $\sigma = 0,880 - 0,898$ bestimmt. Die mütterlichen Werte von Tab. I stimmen damit sehr gut überein, indem sich (ohne Rücksicht auf die verschiedene Temperatur der einzelnen Messungen, die in jedem Falle zur Feststellung des Wertes bei 20° eine kleine Korrektur notwendig machen würde) als Mittelwert der Oberflächenspannung des mütterlichen Serums aus den Zahlen unserer Tab. I $\sigma = 0,883$ ergibt.

Wie aus Tab. I ferner zu ersehen ist, konnten auch wir an 12 Fällen feststellen, daß normalerweise daß fötale Serum stets eine niedrigere Oberflächenspannung als das mütterliche hat.

¹⁾ Hiervon haben wir uns z. B. durch Untersuchung der Oberflächenspannung verschieden konzentrierter wässriger Lösungen von glykocollsaurem Natrium überzeugt.

Tabelle I. Gesunde Mütter.

Fall	Mütterliches Serum		Kindliches Serum		Gemessen bei	Anmerkung
	Tropfen-zahl	σ	Tropfen-zahl	σ		
Kn.	17,84	0,888	—	—		
A.	18,25	0,876	—	—	22°	
El.	18,16	0,881	18,30	0,874	23°	
Ar.	18,04	0,886	18,47	0,865	25°	
Schl.	18,37	0,878	18,52	0,871	26°	
Joe.	18,67	0,864	19,08	0,846	26°	Mütterliches Serum rötlich tingiert.
Ley.	18,17	0,880	18,58	0,861	20°	
Sch.	18,14	0,890	18,32	0,882	25°	
Bu.	17,86	0,893	18,63	0,856	21°	
Es.	17,89	0,894	—	—	20°	
Sch.	18,25	0,877	18,92	0,846	18°	
Bru.	18,00	0,889	18,71	0,855	18°	
Br.	18,26	0,878	19,04	0,842	20,4°	
Scha.	18,10	0,886	18,80	0,853	20,4°	
Pu.	18,21	0,880	18,64	0,860	20,4°	

Ferner untersuchten wir 5 Fälle von Eklampsie. Bei vier war das Blut während der Geburt (nicht im Anfalle) aus der Armvene entnommen worden. Bei Fall Ri. am 7. Tage nach der Geburt. Bei Fall A., bei dem während der Geburt eine Blutprobe entnommen und untersucht worden war, haben wir nach 3 Wochen, nach günstig abgelaufenem Wochenbett das Serum nochmals untersucht. Desgleichen bei Fall We. während der Geburt und 5 Tage nachher.

Tabelle II. Eklamptische Mütter.

Fall	Mütterliches Serum		Kindliches Serum		Gemessen bei	Anmerkung
	Tropfen-zahl	σ	Tropfen-zahl	σ		
Zo.	—	0,778	—	0,778	25°	σ ist mit dem Viscosistagonometer bestimmt. Der Serum-Normalwert bei diesem Apparat lag zwischen 0,82 und 0,85.
Ri.	18,07	0,877	—	—	—	7 Tage nach der Entbindung entnommen, Eiweiß im Harn +.
Bl.	18,77	0,852	18,81	0,850	24°	
Ab.	18,75	0,853	18,68	0,856	23°	Bei der Geburt.
Ab.	18,36	0,871	—	—	20°	8 Wochen nach Entbindung. im Harn kein Eiweiß mehr.
Vo.	18,36	0,867	—	—	19°	
We.	18,32	0,873	18,29	0,875	18°	Bei der Geburt entnommenes Blut (Armvene).
We.	18,24	0,879	—	—	20,4°	5 Tage später. Serum leicht trübe ¹⁾ .

¹⁾ Trübe Sera zeigen stets einen etwas erniedrigten Oberflächenspannungswert. Siehe hierüber Kisch und Remertz l. c.

Schließlich zeigt Tab. III die Daten von 5 Fällen von Schwangerschaftsalbuminurie ohne Eklampsie.

Tabelle III. Mütter mit Schwangerschaftsalbuminurie ohne Eklampsie.

Fall	Mütterliches Serum		Kindliches Serum		Gemessen bei
	Tropfenzahl	σ	Tropfenzahl	σ	
Pe.	18,0	0,888	—	—	22°
Da.	18,34	0,872	—	—	19°
Br.	18,63	0,852	18,56	0,862	22°
Hi.	18,85	0,849	18,17	0,876	23°
Ro.	19,15	0,835	—	—	25°

Die Oberflächenspannung des Serums eklamptischer Mütter war in den Fällen, bei denen das Blut während der Geburt entnommen wurde, gegen die Norm (Tab. I) stets erniedrigt. Wie Fall Ri., Fall A. und We. zeigen, kehrt aber bei günstigem Verlauf des Wochenbettes der σ -Wert des Blutes schon nach wenigen Tagen zur Norm zurück. Von den 5 Fällen mit Schwangerschaftsalbuminurie der Tab. III zeigten nur 3 einen sehr niedrigen σ -Wert des Blutes, bei zweien war der σ -Wert normal. Es ist bekannt, daß bei Nephritikern dieser Wert oft erheblich niedriger ist als beim gesunden Menschen.

Die Untersuchung des Serums der Kinder eklamptischer Mütter zeigt, was besonders auffällig ist, daß in allen drei Fällen von Eklampsie, bei denen wir mütterliches und kindliches Blut untersuchen konnten, die σ -Werte bei beiden gleich waren, während bei gesunden Müttern die Oberflächenspannung des mütterlichen Serums (13 Fälle) stets wesentlich höher ist als die des kindlichen.

Diesem Befunde in 3 Fällen entspricht eine Beobachtung, die der eine von uns (B. Kisch) im Jahre 1914 bei der Oberflächenspannungsmessung von mütterlichem und fötalem Serum bei einem Eklampsiefalle schon gemacht hatte. Zur Messung war Traubes Viscosistagonometer benutzt worden, so daß die absoluten Werte mit unseren Zahlen nicht ohne weiteres verglichen werden können. Normalsera hatten mit diesem Apparat gemessen σ -Werte von 0,825—0,845, der σ -Wert des Eklampsieserums war 0,778, der des zugehörigen fötalen 0,778. Also auch bei diesem Eklampsiefall zeigte sich ein sehr niedriger σ -Wert des mütterlichen Blutes und Gleichheit der Oberflächenspannung bei mütterlichem und fötalem Serum.

Unsere Beobachtungen erstrecken sich vorläufig auf eine zu geringe Zahl von Untersuchungen, als daß sie allgemein gültige Schlüsse zuließen, jedenfalls muß es als eine auffallende Tatsache bezeichnet werden, daß der normalerweise stets vorhandene Unterschied in der Oberflächen-

spannung des Serums von Mutter und Kind bei 4 untersuchten Eklampsiefällen stets fehlte. Interessant ist, daß dies auch beim Fall We., bei dem der σ -Wert der Mutter relativ hoch war, zutraf.

Tabelle IV. Verhältnis der Oberflächenspannungswerte von Mutter und Neugeborenem.

Als gleich ($M = K$) sind die Werte bezeichnet worden, wenn die Unterschiede in der Tropfenzahl geringer als 0,10 Tropfen waren.

Fall	Mutter	σ	Tropfen- zahl	Fall	Mutter	σ	Tropfen- zahl
El.	Gesund	$M > K$	$M < K$	Br.	Albuminurie ohne Eklampsie	$M = K$	$M = K$
Ar.	"	$M > K$	$M < K$	Hi.	dto.	$M < K$	$M > K$
Schl.	"	$M > K$	$M < K$				
Joe.	"	$M > K$	$M < K$				
Ley.	"	$M > K$	$M < K$				
Schm.	"	$M > K$	$M < K$	Zo.	Eklampsie	$M = K$	$M = K$
Bu.	"	$M > K$	$M < K$	Bl.	"	$M = K$	$M = K$
Schma. ..	"	$M > K$	$M < K$	Ab.	"	$M = K$	$M = K$
Bru.	"	$M > K$	$M < K$	We.	"	$M = K$	$M = K$
Br.	"	$M > K$	$M < K$				
Scha.	"	$M > K$	$M < K$				
Pu.	"	$M > K$	$M < K$				

b) Versuche über die Hämolyse.

Die Beobachtung, daß das kindliche Serum in manchen Fällen nach dem Abzentrifugieren Hämoglobin enthielt, während das unter ganz gleichen Bedingungen (steril) entnommene verwahrte und gewonnene mütterliche Serum fast immer hämoglobinfrei war, veranlaßte uns, den Ursachen dieser Erscheinung weiter nachzuforschen, und dies um so mehr, als die Möglichkeit bestand, auf diesem Wege vielleicht auch einen neuen Beitrag zur Frage nach der Entstehung des Icterus neonatorum liefern zu können¹⁾.

Drei Faktoren konnten bei dem Zustandekommen dieses Unterschiedes zwischen mütterlichem und kindlichem Blute in Betracht kommen.

1. Da zweifellos während des 24stündigen Aufenthaltes im Eischrank ein, wenn auch nur geringer Teil der Blutkörperchen zugrunde geht²⁾, so wäre es wohl möglich, daß das austretende Hämoglobin sich in dem Serum beim schlecht gerinnenden kindlichen Blute vor dem Zentrifugieren besser verteilt als beim mütterlichen Blut, dessen kom-

¹⁾ Auch A. Hirsch gibt (l. c.) an, daß das Serum in den ersten Stunden und Tagen nach der Geburt oft hämoglobinhaltig ist (S. 198). Bezüglich der Icterus-neonatorum-Frage siehe Yllpö (l. c.).

²⁾ Vgl. O. Gros, Studien über die Hämolyse. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 62, 1. 1910.

pakter Blutkuchen das Serum sehr bald auspreßt, so daß das Hämoglobin später zerfallender Erythrocyten im Blutkuchen verbleiben und nur zu einem kleinen Teil ins abgepreßte Serum übergehen wird. Auch gilt die gleiche Überlegung für den Farbstoff von Blutkörperchen, die etwa erst beim und durch das Zentrifugieren selbst zugrunde gehen.

2. Wäre es möglich, daß das kindliche Serum hämolytische Stoffe enthält, die sich entweder nach der Blutentnahme im Blute erst bilden oder von vornherein in ihm enthalten sind. Von solchen Stoffen war etwa an die im Blute des Neugeborenen in erhöhter Menge vorhandenen Gallenbestandteile zu denken¹⁾.

Drittens war an die Möglichkeit zu denken, daß die Blutkörperchen des Neugeborenen gegen verschiedene äußere Einflüsse weniger resistent sind als die der Mutter.

Diese dritte Möglichkeit haben wir nun in einer Anzahl von Versuchen (im ganzen 64 Versuchsreihen) an den Blutkörperchen der Mutter und ihres Neugeborenen in 13 verschiedenen Fällen untersucht. Da Dr. Fuhrmann jüngst seine Stelle als Assistent in der Hebammenlehranstalt aufgegeben hat, so ist unsere gemeinsame Arbeit vorläufig unterbrochen. Da die keineswegs einfache Beschaffung des notwendigen Untersuchungsmaterials uns hierdurch vorläufig sehr erschwert ist, müssen wir, so leid uns dies ist, die Fortsetzung der Arbeit bis auf weiteres verschieben und teilen deshalb die bisher gewonnenen, keineswegs abgeschlossenen Ergebnisse der Versuche hier kurz mit.

Die Blutkörperchen zu unsern Versuchen wurden entweder in der Weise gewonnen, daß das Blut in einem sterilen Gefäß mit Glasperlen aufgefangen, durch Schütteln defibriniert und dann zentrifugiert und mehrmals mit 0,9proz. NaCl-Lösung ausgewaschen wurde. Schließlich wurde das Zentrifugat auf das ursprüngliche Volumen mit 0,9proz. NaCl-Lösung aufgefüllt und den einzelnen Versuchsproben gleiche Teile von mütterlichem bzw. kindlichem Blute zugesetzt. Dieses Verfahren hat, worauf schon Gros (l. c.) hinwies, manche Nachteile. Es wird nämlich durch die beschriebenen Maßnahmen schon ein Teil der Blutkörperchen mechanisch zerstört. Hingegen ist bei dieser Methode durch Wiederauffüllen auf das ursprüngliche Volumen gewährleistet, daß man bei mütterlichem und kindlichem Blut annähernd von der natürlichen Blutkörperchenkonzentration in der Stammaufschwemmung ausgeht, von der man die Versuchsaufschwemmungen herstellt.

Als schonendere Methode erwies sich uns folgende: Nach 24stündigem Stehen im Eisschrank wurde das nicht defibrinierte Blut zentrifugiert, das Serum abgegossen und das Zentrifugat (Blutkuchen und abzentrifugierte Blutkörperchen) mit 0,9proz. NaCl-Lösung geschüttelt und die so erhaltene Blutkörperchenaufschwemmung gut zentrifugiert. Das so gewonnene Blutkörperchenzentrifugat wurde nun etwa auf das dreifache Volumen verdünnt und als Ausgangsmaterial für die Versuche verwendet. Bei diesem Vorgehen hat man freilich keine andere Gewähr, annähernd die gleiche Menge kindlicher und mütterlicher Blutkörperchen bei den Versuchen zu verwenden, als den Farbenvergleich der Versuchsproben.

¹⁾ Vgl. die oben zitierten Literaturangaben.

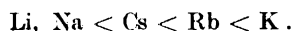
Man mußte dann mitunter etwa auf 10 ccm Salzlösung von der mütterlichen Blutkörperchensuspension 4 Tropfen, von der kindlichen nur drei verwenden usw., um eine Gleichheit der Farbe und somit annähernd Konzentrationsgleichheit der Blutkörperchen in beiden Proben zu erhalten.

Nun wurden die verschiedenen Aufschwemmungen für die Versuchsreihe mit sterilen Pipetten in sterilen Reagensröhrchen hergestellt, diese im Eisschrank verwahrt und dreimal täglich die Farben der Lösung über den zu Boden gesunkenen Erythrocyten miteinander verglichen und jedesmal nach dieser Beobachtung die Proben wieder aufgeschüttelt. Die Versuchsreihen wurden 72 Stunden lang beobachtet. Auf 10 ccm Lösung wurden meist 0,5 ccm (etwa 6 Tropfen) Blutkörperchensuspension genommen.

Da das kindliche Serum eine mit dem mütterlichen nicht ganz übereinstimmende Zusammensetzung hat, und das gleiche auch für die Blutkörperchen gilt, haben wir uns zuerst mit folgender Frage befaßt. Bei Hämolyse durch hypotonische Salzlösungen wurde von Höber¹⁾ zuerst (für Rind, Schwein, Hammel, Katze, Kaninchen) gefunden, daß die einzelnen Alkalisalze bei gleicher Hypotonie der Lösung nicht gleich stark hämolytisch wirken, sondern daß sich, wenn man sie steigend nach der Intensität ihrer Wirkung ordnet, folgende Reihe ergibt. Für die Anionen



Für die Kationen



Wir untersuchten nun, ob sich diese Reihe in gleicher Weise auch bei kindlichem Blute finden läßt.

Die von uns zur Hämolyse bei Untersuchung der Anionenreihe verwendeten untereinander isotonischen Konzentrationen waren von Kalisalzen:

K_2SO_4 — 1,91% KCl — 1,02% KNO_3 — 1,38% KBr — 1,64% KJ — 2,27% .

Von Natronsalzen:

Na_2SO_4 — 1,35% NaCl — 0,7% NaNO_3 — 1% NaBr — 1,31% NaJ — 1,78%²⁾.

Die folgende Tab. V zeigt das Ergebnis unserer Versuchsreihen. M bedeutet mütterliche, K kindliche Blutkörperchen. Zwei in der Tabelle untereinanderstehende Versuchsreihen betreffen immer die Mutter und ihr eigenes Kind.

Unsere Versuche bestätigen also sowohl für die Hämolyse der mütterlichen als auch für die der kindlichen Blutkörperchen die Gültigkeit der von Höber aufgestellten Ionenreihe. Nur zeigte sich einige Male das

¹⁾ Höber, Biochem. Zeitschr. **14**; vgl. auch Höber, Phys. Chem. der Zelle und Gewebe. IV. Aufl.

²⁾ Die Salze waren durchwegs als „chemisch rein“ aus dem Kölner Chemikalienhandel bezogen worden.

Tabelle V.

Prot. Nr.	Art der Blutkörperchen	Verwendetes Kation	Anionenreihe
4	M	K	$\text{SO}_4 < \text{Cl} < \text{NO}_3 < \text{J}$
6	K	K	$\text{SO}_4 < \text{Cl} < \text{NO}_3 < \text{J}$
5	M	K	$\text{SO}_4 < \text{Cl} < \text{NO}_3 < \text{J}$
7	K	K	$\text{SO}_4 < \text{Cl} < \text{NO}_3 < \text{J}$
8	M	K	$\text{SO}_4 < \text{Cl} < \text{NO}_3 < \text{J}$
9	K	K	$\text{Cl} < \text{SO}_4, \text{NO}_3 < \text{J}$
10	M	K	$\text{SO}_4, \text{Cl} < \text{NO}_3 < \text{J}$
11	K	K	$\text{SO}_4 < \text{Cl} < \text{NO}_3 < \text{J}$
12	M	K	$\text{SO}_4 < \text{Cl} < \text{NO}_3 < \text{J}$
13	K	K	$\text{SO}_4 < \text{Cl} < \text{NO}_3 < \text{J}$
14	M	K	$\text{SO}_4, \text{Cl} < \text{NO}_3 < \text{J}$
15	K	K	$\text{SO}_4 < \text{Cl} < \text{NO}_3 < \text{J}$
16	M	K	$\text{Cl} < \text{SO}_4, \text{Br} < \text{NO}_3 < \text{J}$
18	K	K	$\text{SO}_4 < \text{ClNO}_3 < \text{Br} < \text{J}$
17	M	Na	$\text{SO}_4, \text{Cl} < \text{Br} < \text{NO}_3 < \text{J}$
19	K	Na	$\text{SO}_4, \text{Cl} < \text{NO}_3 < \text{Br} < \text{J}$
20	M	K	$\text{SO}_4 < \text{Cl} < \text{Br} < \text{NO}_3 < \text{J}$
22	K	K	$\text{SO}_4 < \text{Cl} < \text{Br} < \text{NO}_3 < \text{J}$
21	M	Na	$\text{SO}_4, \text{Cl} < \text{BrNO}_3 < \text{J}$
23	K	Na	$\text{SO}_4, \text{ClNO}_3 < \text{Br} < \text{J}$
24	M	K	$\text{SO}_4, \text{Cl} < \text{Br} < \text{NO}_3 < \text{J}$
26	K	K	$\text{SO}_4 < \text{Cl} < \text{Br} < \text{NO}_3 < \text{J}$
25	M	Na	$\text{SO}_4, \text{Cl} < \text{BrNO}_3 < \text{J}$
27	K	Na	$\text{SO}_4 < \text{Br} < \text{Cl} < \text{NO}_3 < \text{J}$
29	M	Na	$\text{SO}_4, \text{ClBr} < \text{NO}_3 < \text{J}$
30	K	Na	$\text{SO}_4, \text{ClBr} < \text{NO}_3 < \text{J}$
33	M	Na	$\text{SO}_4 < \text{Cl} < \text{NO}_3 < \text{Br} < \text{J}$
34	K	Na	$\text{SO}_4 < \text{Cl} < \text{NO}_3 < \text{Br} < \text{J}$
39	K	Na	$\text{SO}_4 < \text{Cl} < \text{Br} < \text{NO}_3 < \text{J}$
40	K	Na	$\text{SO}_4 < \text{NO}_3 < \text{ClBr} < \text{J}$

Nitrat deutlich wirksamer als das Bromid einmal auch als das Chlorid. Natriumsalze fanden wir stets weniger wirksam als ebenso hypotonische Kaliumsalze, bei eigens darauf gerichteten Versuchen mit Sulfat, Chlorid und Jodid als Anion.

Bei vielen dieser Versuche ist es uns aufgefallen, daß die Proben mit kindlichem Blute bezüglich der Hämolyse Unterschiede gegenüber den mütterlichen erkennen ließen.

Die Frage, ob ein konstanter Unterschied in der Resistenz der Blutkörperchen von Mutter und Kind gegen Salzhämolyse besteht, können wir aber noch nicht entscheiden, da die Zahl unserer Versuche hierzu zu gering ist. Die von uns bisher in dieser Hinsicht angestellten Versuche mitzuteilen, wird erst dann einen Zweck haben, wenn wir durch Fortsetzung der Arbeit an reicherm Material zu einer entscheidenden Antwort gelangen können.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Das Blut der Neugeborenen gerinnt langsamer und schlechter als das der Mutter. Sein Serum hat meist eine charakteristische Orangefarbe, während das Serum der Gebärenden fast stets eine deutliche grüngelbe Fluoreszenz zeigt. Diese Orangefarbe zeigt auch das sogleich nach der Entnahme durch Zentrifugieren gewonnene fötale Serum.

2. Normalerweise ist die Oberflächenspannung des fötalen Serums wesentlich niedriger als die des mütterlichen (12 eigene Untersuchungen und 1 von Kisch und O. Remertz).

3. Die physiologische, starke Hyperbilirubinämie des Neugeborenen bedingt wohl hauptsächlich die besondere Farbe seines Serums, kann aber dessen niedrige Oberflächenspannung nicht erklären.

4. Die Oberflächenspannung des Serums bei eklamptischen Müttern war niedriger als in der Norm und zeigte (im Gegensatz zu den normalen Fällen) den gleichen Oberflächenspannungswert wie das Serum ihres Neugeborenen.

5. In drei Fällen von Eklampsie war der Oberflächenspannungswert des Serums der Mutter bei normal verlaufendem Wochenbett 5 Tage bzw. 1 bzw. 3 Wochen nach der Geburt wieder normal.

6. Bei der Hämolyse durch Alkalisalze zeigte sich, daß sowohl bei den mütterlichen als bei den Blutkörperchen des Neugeborenen, sich, ihrer Wirksamkeit entsprechend, die Anionen in folgender Reihe anordnen lassen.



Mitunter fanden wir auch die Reihe



Die Kalisalze waren stets wirksamer als die Natronsalze. Dies entspricht der früher von Höber im Tierversuch bei der Hämolyse gefundenen Ionenreihe.

(Aus dem Physiologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Berlin [Direktor:
Professor Dr. Cremer].)

Über das Vorkommen der U-Zacke im Elektrokardiogramm des Pferdes.

Von
Dr. Johannes Nörr,
vorm. Assistenten des Instituts.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. April 1921.)

Durch seine geringe Herzfrequenz — im Mittel 36 Minutenschläge — bietet uns das Pferd schätzenswerte Vorteile bei physiologischen und klinischen Untersuchungen seines Zirkulationsapparates; denn durch die infolgedessen verhältnismäßig lange Herzpause treten die einzelnen Herzschläge und damit auch die einzelnen Schallphänomene der Herztöne sinnfälliger hervor, als dies z. B. bei anderen Haustieren oder auch beim Menschen der Fall ist. Und diese lange Herzpause gibt auch dem Elektrokardiogramm des Pferdes eine ganz besondere Übersichtlichkeit, da nicht nur Vorhofkomplex und 1. Kammerschwankung durch eine stattliche Überleitungszeit voneinander getrennt sind, sondern da sich auch die ganzen Zackengruppen eines ganzen Herzschlages mit wünschenswertester Deutlichkeit zwischen den geraden Strecken abheben, die den Herzpausen entsprechen, und so scheint die Herzstromkurve des Pferdes ganz besonders zur Beobachtung von Zacken geeignet die außerhalb der bekannten in Erscheinung treten.

Die beim Pferde meist diphasische Finalschwankung pflegt bei der üblichen Streifengeschwindigkeit von etwa 40 mm pro Sek. in einem mehr oder weniger sanften Bogen in die Gerade der Herzpause überzugehen. Um so mehr mußte die Tatsache auffallen, daß in einigen Fällen eine Erhebung beobachtet werden konnte, die sich der T = Schwankung anzuschließen scheint, jedenfalls aber im Anfangsteil der sonst die Herzpause darstellenden Linie in Erscheinung tritt. Bereits 1906 hat Einthoven¹⁾ auf eine solche Zacke im Elektrokardiogramm des Menschen hingewiesen, die er in Konsequenz seiner Nomenklatur mit dem auf T folgenden Buchstaben U bezeichnete und mit der Kammer-

¹⁾ Einthoven, Le télécardiogramme. Arch. internat. de physiol. T. 4.

tätigkeit in Verbindung brachte. Lewis und Gilder¹⁾ [zitiert nach Kahn²⁾] haben die U-Zacke in verschiedener Form und Größe im normalen Elektrokardiogramm beobachtet. Hering³⁾ hat die U-Zacke zum Gegenstand einer besonderen Abhandlung gemacht. Er führt ihre Entstehung auf Vorgänge im Gefäßsystem zurück und hält sonach diesen Kurventeil für ein Elektroangiogramm. In Ellenberger-Scheunerts Physiologie⁴⁾ findet sich eine von Einthoven aufgenommene Kurve vom Pferd, die auch in Mareks Klinischer Diagnostik⁵⁾ abgebildet ist. Diese Kurve zeigt keinerlei Andeutung einer U-Zacke; T und P sind vielmehr durch ein vollkommen gerades Kurvenstück verbunden. In seiner Arbeit über das Pferde-Elektrokardiogramm hat Kahn⁶⁾ auch das Vorkommen „einer kleinen, flachen, aufwärtsgerichteten Zacke nach der Nachschwankung“ erwähnt, „welche nach Einthoven mit U bezeichnet werden müßte“. In dieser Arbeit findet sich in der Tat in Abb. 4 nach der T-Zacke diese flache Erhebung, die in der schematisierten Zeichnung in Abb. 5, unteres Elektrokardiogramm, noch deutlicher und auch noch höher wahrzunehmen ist. Kahn hat im ganzen an 6 Pferden Aufnahmen gemacht und gibt an, daß diese U-Zacke in seinen sämtlichen Elektrokardiogrammen vom Pferd vorhanden ist.

Ich besitze von genau 100 Pferden Elektrokardiogramme, die unter den verschiedensten Bedingungen an gesunden und kranken Tieren aufgenommen sind. Nachdem sich anfangs die Ableitung von beiden Vorderbeinen — analog der Hand-Hand-Ableitung — als wenig günstig erwiesen und auch die Ableitung rechtes Vorderbein — linkes Hinterbein zwar Kurven ergeben hatte, die der Form des menschlichen Elektrokardiogramms am ähnlichsten, sonst jedoch nicht so fein differenziert waren wie eine Ableitung in größerer Nähe des Herzens selbst, habe ich später die Ableitung rechte Vorderbrust — linke Unterbrust (regio apicis) bevorzugt, wo es möglich ist, die Elektroden nahe am Herzen annähernd in der Verlängerung der Herzachse der äußeren Haut anzulegen.

In den Kurven mit Extremitätenableitung habe ich nirgends eine einer U-Zacke ähnliche Erhebung hinter der T-Zacke wahrgenommen. Dagegen war unter den Kurven bei Ableitung rechte Vorderbrust — linke Unterbrust in 4 Fällen eine Abweichung von der sonst beobachteten

1) Lewis und Gilder, The human electrocardiogram. Philos. transact.

2) Kahn, Vol. 2. Das Elektrokardiogramm. Ergebn. d. Physiol. 14. Jg.

3) Hering, Erklärungsversuch der U-Zacke des Elektrokardiogramms als Elektroangiogramm. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 151. 1913.

4) Ellenberger-Scheunert, Lehrbuch der vergleichenden Physiologie der Haussäugetiere, 1910, S. 520.

5) Marek, Lehrbuch der Klinischen Diagnostik der inneren Krankheiten der Haustiere, 1912, S. 416.

6) Kahn, Das Pferde-Elektrokardiogramm. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 154, 1913.

Form zu bemerken, in dem Sinne, daß nach der T-Zacke noch Erhebungen auftraten, oder, in einem Fall, der letzte Schenkel der T-Zacke trotz längerer Herzpause erst mit dem Beginn der nächsten Vorhofschwankung sein Ende erreichte.

Ich lasse diese Fälle mit den einzelnen Kurven folgen.

1. Kupferfuchswallach, 11jährig, schweres Arbeitspferd.

Die klinische Untersuchung ergibt normale Herzstätigkeit und mittelkräftigen Puls, der zur Zeit der Aufnahme 32 Minutenschläge hat.

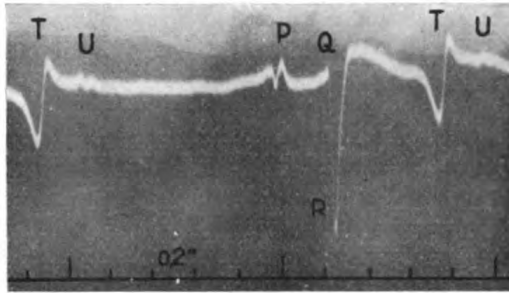


Abb. 1.

Am Ende des letzten, absteigenden Schenkels der T-Schwankung, etwa 0,13 Sek. nach ihrem positiven Gipfel, sieht man zwei kleine, sich nur wenig über die Linie erhebende gleichgroße Zäckchen, die rasch aufeinanderfolgen (siehe Abb. 1). Diese Zäckchen finden sich in genau gleicher Form durch die ganze Kurve hindurch.

2. Hellbraune Stute, 8jährig, leichtes Wagenpferd.

Die klinische Untersuchung ergibt einen mittelkräftigen, langsamen und sehr unregelmäßigen Puls; das Elektrokardiogramm zeigt typische Sinusarhythmie.

Die T-Schwankung ist typisch diphasisch (siehe Abb. 2). Nach ihrem Ende zeigt sich noch eine kleine sanft ansteigende und sanft abfallende Erhebung von ca. 0,125 Sek. Dauer, die ganz konstant nach jedem Herzschlag zu sehen ist.

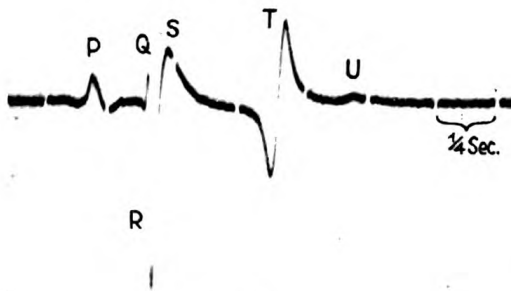


Abb. 2.

Alle $\frac{1}{4}$ Sek. ist die Kurvenlinie von einer Lücke unterbrochen. Um nämlich die Ablaufszeit des Elektrokardiogrammes oder einzelner Teile davon sofort aus der Kurve selbst bequem ablesen zu können, brachte

ich zwischen Bogenlampe und Meßschleife, dort, wo das Lichtbündel den Registrierer verläßt, das Uhrwerk des Frankschen Spiegelmanometers an, dessen hin- und hergehendes Perpendikel den Lichtstrahl periodisch unterbricht. Durch die dabei in der Kurve entstehenden Lücken wird sie in gleiche Stücke von je $\frac{1}{4}$ Sek. Ablaufszeit zerlegt.

Da diese Methode der Zeitmarkierung in Abb. 2 Anwendung fand, möchte ich sie hier erwähnen und für Aufnahmen mit dem Siemens & Halskeschen „Elektrokardiograph“ empfehlen.

3. Rotschimmelstute, 10jährig, schweres Arbeitspferd.

Bei der klinischen Untersuchung ergibt sich ein mittelkräftiger Puls, der nach je 4—7 Schlägen aussetzt. Im Elektrokardiogramm bemerkt man einen typischen partiellen Herzblock. Die T-Schwankung geht nach ihrem Ablauf nicht sofort in die der Herzpause entsprechende Gerade über (siehe Abb. 3). Man sieht vielmehr dort stets eine sehr langsam ansteigende und ebensolange abfallende niedrige Erhebung von der Gestalt eines flachen Bogens, deren Zeitdauer sich eben wegen dieses ihres Verlaufes nur schwer genau bestimmen läßt; sie dürfte etwa 0,2 Sek. zu ihrem Ablauf brauchen.

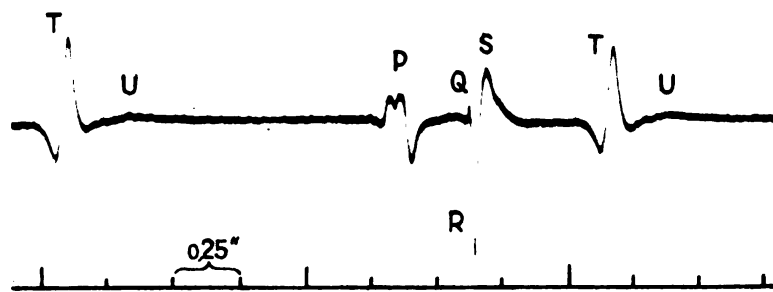


Abb. 3.

Der übrige hier nicht abgebildete Kurventeil zeigt einige Male das Bild des erwähnten partiellen Herzblocks; es erscheint dann nur die Vorhofschwankung, die, wie in Abb. 3, aus zwei gleichhohen, gleichgerichteten Zacken und einer sich unmittelbar anschließenden verhältnismäßig tief nach unten gehenden Zacke besteht. Nachdem der aufsteigende Schenkel der letzteren die isoelektrische Linie erreicht hat, verläuft die Kurve in einer vollkommen geraden Linie bis zum Beginn der nächsten Atriumschwankung. Es muß also die nur bei Vorhandensein des Kammerkomplexes auftretende Erhebung U der Kammeraktivität oder ihrer Wirkung, jedenfalls aber einem nur bei der Systole auftretenden Vorgang ihre Entstehung verdanken.

Die hier auftretende U-Zacke deckt sich nach Form und Erscheinungszeit am meisten mit der beim Menschen beobachteten [siehe Abb. 4, S. 39 in der Abhandlung von Kahn²⁾], und wenn Hering³⁾ aus dem „späten Erscheinen der U-Zacke, ihrem noch späteren und allmählichen Abklingen und dem Umstand, daß sie der mechanisch aufgenommenen Kammeraktion nachfolgt, zu der Annahme neigt, daß es sich bei der U-Zacke vielleicht um den elektrischen Ausdruck einer Aktion der Arterien handelt“, so ist die hier beim Pferd beobachtete Erhebung

wegen ihrer Übereinstimmung mit den erstgenannten Gründen geeignet, diese Annahme zu stützen. Wegen seiner relativ geringen Schlagzahl dürfte das Pferd wohl am meisten zu Versuchen geeignet sein, durch gleichzeitige Registrierung der mechanischen Vorgänge in den Gefäßen einer Lösung der Frage nach der Entstehung der U-Zacke näherzukommen. Nachdem es nämlich beim Pferd durch die Größenverhältnisse seiner Körperteile ohne große Schwierigkeit möglich ist, durch den geräumigen Mastdarm und Endteil des kleinen Kolons in nächster Nähe der starken Aorta abdominalis und der von ihr abzweigenden Arteria hypogastrica und Arteria iliaca heranzukommen, wobei der palpierenden Hand, bzw. entsprechenden mit der Hand zu stützenden Elektroden diese Gefäße, besonders die Aorta in einer Länge von etwa 20 cm, durch die relativ dünne Darmwand hindurch zugänglich sind, ließen sich durch diesen Umstand wichtige Aufklärungen zur Frage der Gefäßaktionsströme erbringen. Weil es mir aus äußeren Gründen selbst nicht möglich ist, Untersuchungen solcher Art in Angriff zu nehmen, möchte ich hier eine diesbezügliche Anregung zu geben nicht versäumen.

4. Kastanienbrauner Wallach, ca. 14jährig, leichtes Wagenpferd.

Die klinische Untersuchung ergibt einen vollen, aber unregelmäßigen Puls; das Elektrokardiogramm zeigt eine typische Sinusarrhythmie mit z. T. sehr erheblichen Pausen, so daß zur Zeit der Aufnahme nur 18 Pulse gezählt werden konnten.

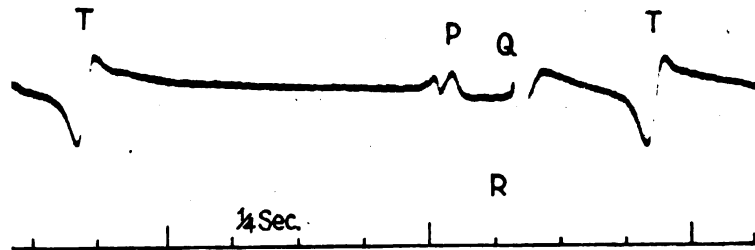


Abb. 4.

Wenn auch bei diesem Pferd eine U-Zacke im Sinne der oben beschriebenen nicht vorhanden ist, so zeigt doch das Kurvenstück, in dessen Bereich eine U-Zacke zu suchen wäre, ein von dem gewöhnlichen Befund so außerordentlich abweichendes Verhalten, daß ich diesen Fall als zu dieser Abhandlung gehörend erachte. Während nämlich sonst nach der T-Schwankung mit oder ohne nachfolgende U-Zacke die der Herzpause entsprechende Strecke vollkommen gerade in der Abszissenlinie verläuft, also in dieser Zeit eine elektrische Potentialdifferenz an den Ableitungsstellen im Elektrokardiogramm nicht nachweisbar ist, zeigt die Herzstromkurve dieses Pferdes (Abb. 4) zwischen dem

Gipfel der T-Zacke und dem Beginn der nächsten Atriumschwankung eine ganz langsam und stetig abfallende Linie, so daß eine Grenze zwischen dem Ende der T-Zacke und der Herzpause überhaupt nicht zu ziehen ist. Es hat vielmehr den Anschein, als dauere die T-Schwankung bis zum Beginn des nächstfolgenden Herzschlags an, und dies ist, wie die übrige Kurve zeigt, auch dort der Fall, wo zwei Herzschläge zeitlich sehr weit voneinander getrennt sind (in einem Fall 3,6 Sek.!).

Es ist also hier im Bereiche des Endes der T-Zacke und der Herzpause eine allmählich abklingende Potentialdifferenz vorhanden. Ob es sich dabei um noch im Kontraktionszustand befindliche und langsam in Erschlaffung übergehende Herzmuskelpartien bzw. -Fasern handelt oder ob außergewöhnlich gut ausgeprägte, langsam abklingende Aktionsströme im Gesäßsystem die Ursache sind, die sich dem letzten Ablauf der T-Schwankung superponieren und erst mit dem Beginn der nächsten Vorhofschwankung ihr Ende erreichen, läßt sich schwer beurteilen, solange die Genese von T und U nicht weiter als bisher geklärt ist. —

Zur Nomenklatur der vorliegenden Kurven möchte ich noch bemerken, daß ich im allgemeinen bei der Bezeichnung von Elektrokardiogrammen von Haustieren der Kraus-Nicolaischen den Vorzug geben möchte. Bei der Häufigkeit von Diphasien der Vorhof- und 2. Kammerschwankung in den Kurven von Pferd und Rind¹⁾ fehlt in der Einthovenschen Nomenklatur schon je ein Buchstabe für die entsprechende negative Zacke; denn diese müßten ebenso wie die beim Menschen negativen Schwankungen Q und S bei der Bezeichnung berücksichtigt werden, ganz abgesehen davon, daß ich Kurven vom Pferd erhielt, wo der Vorhofkomplex aus 3 und noch mehr Zacken besteht (vgl. auch Abb. 3). Deswegen erscheint mir die Sammelbezeichnung A, J und F, die durch a und p sinngemäß ergänzt werden kann, für die Bezeichnung von Haustierelektrokardiogrammen günstiger. Wenn ich trotzdem für die vorliegenden Kurven die Einthovensche Nomenklatur gewählt habe, geschah es deshalb, weil die hier abgehandelte Erhebung unter dem Namen U-Zacke am bekanntesten und es nicht angängig ist, in derselben Kurve zweierlei Nomenklaturen zu verwenden.

Kurve 1 ist mit dem Edelmannschen Saitengalvanometer, die Kurven 2, 3 und 4 mit dem Siemens- & Halskeschen „Elektrokardiograph“, einem Spulengalvanometer, aufgenommen.

¹⁾ Nörr, Elektrokardiogrammstudien am Rind. Zeitschr. f. Biologie, **73**, 1921.

(Aus dem Physiologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Berlin [Direktor:
Professor Dr. Cremer].)

Über eine dissoziierte Schwankung in Herzstromkurven vom Pferd.

Von

Dr. Johannes Nörr,
vorm. Assistenten des Instituts.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. April 1921.)

Bei seinen Versuchen am Hund gelang es Wiedemann¹⁾ mit Hilfe von Mercierkatheterelektroden, die er durch die geöffnete Vena jugularis in der Gegend des Sinusknotens anlegte, bei negativ-dromotropen Reizen im Elektrogramm eine zunächst mit dem Vorhofkomplex verschmolzene Zacke bis zur völligen Trennung von demselben zu isolieren. Diese Schwankung ist er geneigt als Aktionsstromkurve des im Hohlvenengebiet gelegenen Sinusknotens anzusprechen. „Derselbe wäre dadurch“, schreibt er wörtlich, „als ein vom Vorhof trennbarer Herzteil von einer gewissen Selbstständigkeit erwiesen; der Annahme von Überleitungsstörungen vom Sinus zum Vorhof stände dann nichts mehr im Wege.“ Der Verfasser weist dabei auf eine noch nicht veröffentlichte Beobachtung von mir hin, die ich am Pferde zu machen Gelegenheit hatte.

Bei der großen Übersichtlichkeit, die das Elektrokardiogramm des Pferdes durch die verhältnismäßig lange Herzpause auszeichnet, treten aus dem Rahmen der gewohnten Kurvenform herausfallende Schwankungen um so sinnfälliger in Erscheinung. So fielen mir, als ich anfangs noch orientierende Versuche über Aufnahmen am Pferde anstellte, in einem Falle eine Reihe niederer Zacken auf, die in regelmäßiger Folge, scheinbar ganz unabhängig von den sonstigen gewöhnlichen Schwankungen in die Kurve eingestreut waren. Es handelte sich um ein 1 Jahr altes Stutfohlen, das schon bei klinischer Untersuchung eine Arrhythmie erkennen ließ, ein Befund, der durch das Elektrokardiogramm bestätigt und zur Diagnose „typische respiratorische Sinusarrhythmie“ erweitert werden konnte.

¹⁾ Wiedemann, Das Elektrogramm des Vorhofes beim Hund. Cremers Beitr. zur Physiologie Bd. 1, Heft 7.

In dieser Kurve (Abb. 1), die bei Ableitung rechte Vorderbrust — linke Unterbrust aufgenommen ist, bemerkt man neben den drei sonstigen Schwankungen A, J und F sehr deutlich eine kurze nach unten gehende Zacke — ich nenne sie d (dissoziiert) — in regelmäßigem zeitlichen Abstand von 0,66—0,68 Sekunden; sie ist ein gut Teil größer als die Vorhofschwankung, erreicht jedoch die Größe der Finalschwankung nicht. In 60 Sekunden erscheint sie ca. 90 mal bei einer sonstigen Herzfrequenz von 56 Minutenschlägen; ihr zeitlicher Ablauf beträgt etwa 0,05 Sekunden. (Durch ungleichmäßigen Lauf des den Streifen bewegenden Motors sind die Zeitverhältnisse in der Kurve etwas entstellt.)

Beim zweiten Fall handelt es sich um einen 12jährigen Wallach, der der chirurgischen Poliklinik zugeführt und bei dem im Laufe des Untersuchungsanges Pulsintermission festgestellt worden war. Zur genaueren Diagnose der letzteren bei Ableitung rechte Vorderbrust—linke Unterbrust elektrokardiographiert, zeigte das Pferd in der Kurve (Abb. 2) eine typische Überleitungsstörung 2. Grades. Daneben sieht man, scheinbar unabhängig vom sonstigen Kurvenverlauf, kleine nach unten gerichtete Zäckchen in regelmäßigem zeitlichen Abstand von 0,7—0,8 Sekunden in die Kurve eingestreut; hier sind sie wesentlich kleiner als die übrigens stets doppelgipflige Vorhofschwankung und von etwa 0,03 Sekunden Dauer. Sie treten bei einer sonstigen Frequenz des Herzens von 34 Minutenschlägen in der Kurve 83 mal pro Minute in Erscheinung.

Beim Betrachten dieser Kurven allein, ohne Kenntnis der genauen Herkunft, liegt zur Erklärung der in beiden Fällen vorhandenen Schwankungen der Gedanke nahe, es handle sich um fötale Zacken, also um Äußerungen fötaler Herztätigkeit. Dies ist aber in beiden Fällen vollkommen ausge-

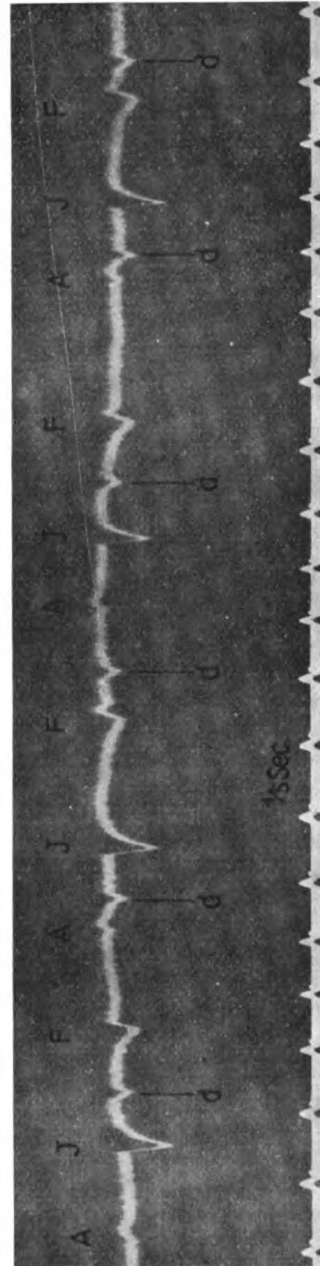


Abb. 1.

schlossen. Denn im ersten handelt es sich um ein einjähriges Fohlen — dessen normalen und vollkommen leeren Uterus ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, als das Tier wenige Tage nach der Aufnahme durch unvorsichtige Fütterung an Magenruptur zugrunde ging —, im zweiten Fall um ein männliches Pferd, ganz abgesehen davon, daß, wie ich gelegentlich einer anderen Arbeit ¹⁾ festgestellt habe, sich auch bei hochträchtigen Tieren in der hier durchgeführten Brustableitung in der Kurve niemals Äußerungen fötaler Herztätigkeit bemerkbar machen.

Die bereits in der erwähnten Wiedemannschen Arbeit angedeutete Annahme, daß es sich hier um eine Überleitungstörung vom Sinus zum Vorhof handelt, hat viel Wahrscheinlichkeit für sich. Die Zacke müßte dabei entweder als der Ausdruck des Ursprungsreizes oder als der Aus-

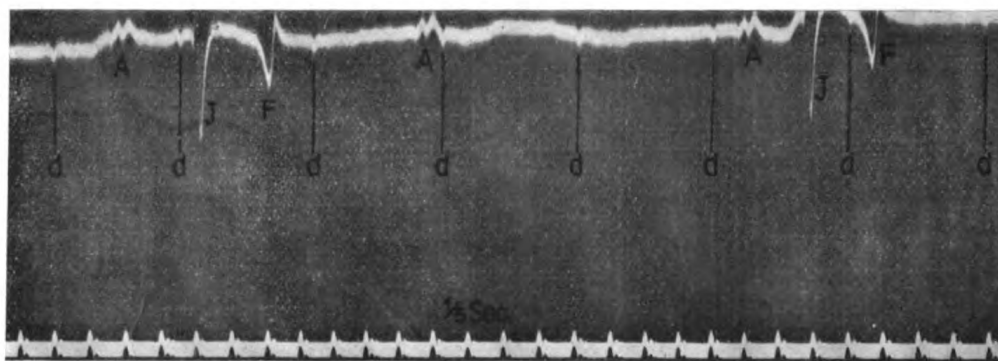


Abb. 2.

druck von Hohlvenenkontraktionen angesprochen werden. Im ersteren Fall entspräche sie der von mir schon früher ²⁾ beim Pferd beobachteten kleineren Zacke vor der Hohlvenenspitze O, so daß man sich den ganzen Vorhofkomplex des Pferdes aus folgenden Komponenten zusammengesetzt denken könnte: erste kleine Zacke: Ausdruck des Ursprungsreizes; zweite größere Zacke O: Hohlvenenspitze; dritte Hauptzacke P: Vorhof-tätigkeit. In der Tat sieht man dem beim Pferde fast stets aus der Doppelschwankung O + P bestehenden Vorhofkomplex sehr häufig eine kleinere nach unten gerichtete kleine Schwankung vorausgehen.

Nimmt man dagegen an, daß es sich bei den fraglichen Zacken um Hohlvenenkontraktionen handelt, läge bei der verhältnismäßig hohen Frequenz der Schwankungen eine Art Venentachysystole vor. Daß in besonderen Fällen einer Vorhofkontraktion mehrere Venenpulsationen vorausgehen können, hat bereits Hering ³⁾ experimentell beobachtet,

¹⁾ Nörr, Fötale Elektrokardiogramme vom Pferd. Zeitschr. f. Biol. **73**. 1921.

²⁾ Nörr, Das Elektrokardiogramm des Pferdes. Seine Aufnahme und Form. Zeitschr. f. Biol. **61**, 213. 1913.

³⁾ Hering, Zur experimentellen Analyse der Unregelmäßigkeiten des Herzschlags. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **82**, 22. 1900.

und zwar am Herzen von Kaninchen, das durch Bloßliegen abgekühlt war. In der ersten Kurve entspricht eine Minutenfrequenz der Zacke 2 von 90 einer solchen des Vorhofs von 56, in der zweiten von 83 : 34, so daß eine starke Verlangsamung der Leitung ohne Aufhebung derselben als vorliegend erachtet werden kann. An die Möglichkeit des Vorkommens einer solchen oder ähnlichen Störung beim Pferde hat auch schon **Kahn**¹⁾ gedacht, dem „es in Hinblick auf das offenbar relativ häufig beim Pferde zu beobachtende Vorkommen von Leitungsstörungen nicht ausgeschlossen erscheint, bei sorgfältiger Beobachtung zahlreiche Fälle, die bisher niemals am Tiere oder Menschen im Elektrokardiogramm beobachtete Leitungsunterbrechung zwischen Sinus und Vorkammer, also einen Vorkammersystolenausfall, zu beobachten und damit die Zugehörigkeit der ersten Vorhofzacke zur Tätigkeit des Venensinus direkt zu beweisen“. Hier liegt, wie erwähnt, eine Reizleitungshemmung (1. Grades) vor. Eine direkte Leitungsunterbrechung mit Vorhofsystolenausfall würde allerdings die Zugehörigkeit der hier beschriebenen Zacke als von einer Tätigkeit im Hohlvenengebiet herrührend noch zwingender beweisen.

Der Vollständigkeit halber will ich nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, daß man auch die Möglichkeit diskutieren könnte, es handelt sich in der besprochenen, isoliert auftretenden Zacke *d* um isolierte Tätigkeit eines mehr oder minder großen Teils eines Vorhofs.

Nachtrag.

Nach Fertigstellung dieser Arbeit machte mich Herr Dr. Blumenfeldt darauf aufmerksam, daß es denkbar wäre, die hier abgehandelte Zacke verdanke äußeren, mechanischen Einflüssen ihre Entstehung und könne als Wackelzacke gedeutet werden.

Demgegenüber möchte ich darauf hinweisen, daß einerseits beide hier abgebildeten Kurven mit zwei ganz verschiedenen Registrierern aufgenommen wurden; andererseits ergeben die Protokolle von zur selben Zeit angestellten Versuchen, daß unmittelbar vor und nach den hier veröffentlichten Aufnahmen gewonnene Kurven nicht die geringste Spur von solchen oder ähnlichen Zacken enthalten. Da ich endlich die beschriebene Schwankung *d* bei den hier genannten zwei Pferden an verschiedenen Tagen konstant auftreten sah, während sie sich, wie gesagt, in dazwischen an anderen Tieren unter gleichen Bedingungen gemachten Aufnahmen nie zeigte, dürfte der oben erwähnte Einwand als nicht stichhaltig angesehen werden können.

¹⁾ **Kahn**, Das Pferde-Elektrokardiogramm. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 154.

(Aus dem pathol.-physiol. Institut der Universität Köln a. Rh. [Direktor: Geh. Rat Prof. H. E. Hering].)

Elektrographische Untersuchungen am flimmernden Säugetierventrikel.

Von

Priv.-Doz. Dr. Bruno Kisch,
Assistenten am Institut.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. April 1921.)

Die Untersuchungen, über die ich in der vorliegenden Mitteilung berichten will, sollten dazu dienen, Einzelheiten der sich beim Kammerflimmern am Säugetierherzen abspielenden Vorgänge mit Hilfe der elektrographischen Untersuchungsmethode zu studieren.

Vom Vorhofflimmern soll im nachfolgenden nicht die Rede sein.

Die bisherigen Untersuchungen über das Kammerflimmern sind in H. E. Hering's¹⁾ Buche „Der Sekundenherztod“ bis zum Jahre 1917 zusammengestellt und besprochen, weshalb ich hier auf diese Schrift verweise und bloß jene wenigen Arbeiten besonders hervorhebe, die bisher das Saitengalvanometer zum Studium des Kammerflimmerns benutzt haben.

1909 hat R. H. Kahn²⁾ das Elektrokardiogramm (Ekg.) des flimmernden Hundventrikels (Ableitung rechtes Vorderbein, linkes Hinterbein) mitgeteilt. Die Kurven dieser Arbeit sind nicht sehr deutlich zu erkennen, hingegen ist eine später³⁾ vom gleichen Autor mitgeteilte Kurve des Ekg. bei Kammerflimmern viel besser. Kahn hebt neben der großen Unregelmäßigkeit des Ekg. beim Kammerflimmern auch als erstaunlich hervor, daß der geringen, oft kaum sichtbaren mechanischen Tätigkeit der flimmernden Kammern sehr mächtige Ausschläge in der Kurve des Ekg. entsprechen. Er hebt (l. c. 1911) auch hervor, daß die Saitenausschläge des Ekg. beim Kammerflimmern gelegentlich sehr regelmäßig sein können und daß die Saite stellenweise auch ganz in Ruhe verharrt. In der Deutung des Kurvenbefundes schließt sich Kahn der Nicolaischen Ansicht an, „daß sich die zur Zeit des Herzflimmerns geltend machenden, nach den verschiedensten Richtungen verteilten Potentialdifferenzen, welche auf die inkoordinierte Tätigkeit der einzelnen Elemente des Herzmuskels zurückzuführen sind, zu gewissen

¹⁾ H. E. Hering, Der Sekundenherztod mit besonderer Berücksichtigung des Herzkammerflimmerns. Berlin 1917, bei J. Springer.

²⁾ R. H. Kahn, Beiträge zur Kenntnis des Elektrokardiogramms. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **126**, 197. 1909.

³⁾ R. H. Kahn, Elektrokardiogrammstudien. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **140**, 637. 1911.

Zeiten summieren, zu anderen subtrahieren. Auf diese Weise kommt dann eine Kurve zustande, welche nichts anderes anzeigen kann, als die zu den jeweiligen Zeiten an den Ableitungsstellen aus den ebenerwähnten Gründen resultierenden Potentialdifferenzen“ (S. 636).

Ein in der Abbildung kaum erkennbares Ekg. des Kammerflimmerns hat dann Strubell¹⁾ veröffentlicht.

Ferner hat H. Straub²⁾ ein Ekg. des (nach Strophantininjektion) flimmernden Katzenherzens mitgeteilt und A. Hoffmann³⁾ das Ekg. eines Menschen mit paroxysmaler Tachykardie, der während der Aufnahme des Ekg. einen 3 Sekunden dauernden Anfall, anscheinend von Kammerflimmern, hatte.

Auch Kraus und Nicolai⁴⁾ haben (S. 44) ein Ekg., vermutlich bei Herzkammerflimmern, abgebildet. Das Versuchstier ist nicht angegeben und nur fibrilläre Zuckungen im Sinusgebiete erwähnt bei ganz langsamen schwachen Bewegungen des Ventrikels.

Am VIII. Int. Physiol. Kongr. in Wien hat dann Jolly⁵⁾ über das Aussehen des Ekg. bei Kammerflimmern berichtet. Auch haben später Jolly und Ritchie⁶⁾ ein Ekg. bei Kammerflimmern des Hundes (ausgelöst durch faradische Reizung) mitgeteilt.

In einer Mitteilung über die Wirkung von Chloroform auf das Herz von Katzen haben Levy und Lewis⁷⁾ Ekg. vom Kammerflimmern veröffentlicht, das nach Chloroform und Adrenalineinwirkung auftrat. Sie beschreiben zu Beginn des Flimmerns 400—800 Saitenschwankungen des Galvanometers in der Minute und den Wechsel (50—60 mal in der Minute) von Gruppen hoher und niedriger Ausschläge im Ekg. In einem zweiten Stadium des Flimmerns mit nur 300 bis 360 Saitenschwankungen in der Minute fanden sie die Ekg.-Kurve sehr unregelmäßig.

Bei all den genannten Mitteilungen war das Ekg. (Ableitung von dem Herzen entfernt gelegenen Körperstellen) verzeichnet worden. Als charakteristisch hatte sich für das Kammerflimmern dabei ergeben, daß das Ekg. bei sehr hohen Frequenzen (400—800 in der Minute) ein mitunter recht regelmäßiges Aussehen hat, bei niedrigen Frequenzen aber zumeist ganz unregelmäßig ist. Ferner sah man ein mehr oder weniger regelmäßiges An- und Abswellen der Ausschläge des Ekg., einen häufigen Wechsel der Frequenz und auch bei kaum noch merklicher mechanischer Herztätigkeit sehr mächtige Saitenausschläge⁸⁾.

1) R. Strubell, Elektrokardiographische Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie des Herzschlages. Berl. klin. Wochenschr. 1909, S. 738.

2) H. Straub, Der Einfluß von Strophantin, Adrenalin und Muskarin auf die Form des Elektrokardiogramms. Zeitschr. f. Biol. 53, 106. 1910.

3) A. Hoffmann, Fibrillation of the ventricles at the end of an attack of paroxysmal tachycardia in man. Heart 3, 211. 1911/12.

4) F. Kraus und J. Nicolai, Das Ekg. des gesunden und kranken Menschen. Leipzig 1910, bei Veit & Co.

5) Zentralbl. f. Physiol. 24, 787. 1911.

6) W. A. Jolly und W. T. Ritchie, Auricular flutter and fibrillation. Heart 2, 177. 1910/11.

7) A. G. Lewy und Th. Lewis, Heart irregularities, resulting from the inhalation of low percentages of chloroform vapour and their relationship to ventricular fibrillation. Heart 3, 99. 1911/12.

8) Vgl. auch R. H. Kahn, Das Elektrokardiogramm. Ergebn. d. Physiol. 14, 154. 1914.

Neuerlich haben sich Rothberger und Winterberg¹⁾ in mehreren Arbeiten mit dem Problem des Flimmerns sowohl der Vorhöfe als auch der Kammern befaßt. Sie verwendeten die Aktionsströme der flimmernden Kammer auch zur Analyse des Geschehens beim Flimmern und auf ihre diesbezüglichen Arbeiten wird noch öfter zurückzukommen sein. Es ist deshalb nötig, hier kurz ihre Ergebnisse mitzuteilen. Rothberger und Winterberg haben mit Hilfe des Differential-Elektrogramms (Df.-Eg.), das sie von einem Punkte der flimmernden Herzkammer von Katzen und Hunden aufnahmen und mit gleichzeitiger Verzeichnung des Mechanogramms das Kammerflimmern zu analysieren versucht.

Sie fanden, daß das von der Spitze der linken Kammer während des Flimmerns abgeleitete Df.-Eg. aus Einzelkomplexen besteht, welche in der Regel in Form, Richtung und Größe unregelmäßig, mitunter aber auch regelmäßig wechseln, in anderen Fällen aber auch in allen Beziehungen gleich sein können. Die Frequenz der Saitenschwankungen fanden sie bei der Katze zwischen 400 und 800, am größten meist kurz nach dem Beginn des Flimmerns. Bei Oszillationszahlen von 400 und darunter ging das Flimmern in Flattern bzw. Wühlen und Wogen über. Die Frequenz der Ausschläge der Suspensionskurve der rechten Herzkammer lag innerhalb derselben Grenzen wie die der elektrischen Oszillationen. Sehr wesentlich für die Schlußfolgerungen, die Rothberger und Winterberg aus ihren Versuchen zogen, war die Feststellung: „Die Zahl der elektrischen und mechanischen Ausschläge in der Zeiteinheit beim Flimmern der Kammer ist gleich“; wobei das Mechanogramm, wie gesagt, von der Basis der rechten, das Eg. von der Spitze der linken Kammer aufgenommen wurde. Die Verff. fassen den Vorgang des Flimmerns auch beim Kammerflimmern auf als „mehr oder weniger rhythmische Aufeinanderfolge assoziierter Gesamtkontraktionen, die nur infolge ihrer hohen Frequenz und aus diesem Grunde fast bis zur Unsichtbarkeit abgeschwächt jenes eigenartige Bild des Flimmerns erzeugen“ (l. c. 1916, S. 425). Sie gestehen zwar zu, daß an dem Vorkommen multipler Reizbildung beim Flimmern der Kammern wegen der so häufigen Formverschiedenheit der elektrischen Komplexe nicht gezweifelt werden kann, sie meinen jedoch, daß der eine Umstand: die Tachysystolie, „zur restlosen Erklärung aller Phänomene des Flimmerns ausreicht“ (l. c. 1916, S. 426). Eine dissoziierte Tätigkeit einzelner Herzteile beim Flimmern lehnen Rothberger und Winterberg ab, und zwar mit folgender Begründung: „Eine dissoziierte Muskelaktion würde sich nun, wenn schon nicht im Myogramm, so doch sicher im Df.-Eg. durch die höchsten Grade von Arrhythmie äußern, da die von unabhängig voneinander tätigen Herden ausgehenden Erregungswellen zueinander in allen möglichen Zeitverhältnissen stehen müßten“ (l. c. 1916, S. 424).

In einer großen Anzahl von Df.-Eg., die in dieser Arbeit mitgeteilt wurden, zeigten Rothberger und Winterberg in der Tat das Vorkommen sehr frequenter und sehr regelmäßiger Saitenausschläge beim Kammerflimmern und eine mitunter überraschende Übereinstimmung der Frequenz im Mechanogramm und Df.-Eg.

Fragestellung. Versuchsanordnung. Benennungen.

Wenn man die flimmernden Kammern des Säugetierherzens betrachtet, so erhält man schon durch den bloßen Anblick den Eindruck

¹⁾ C. J. Rothberger und H. Winterberg, Über die Entstehung und die Ursache des Herzflimmerns. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. **6**, 453. 1914. Dieselben, Das Flimmern der Herzkammern. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **4**. 907. 1916.

einer unkoordinierten Tätigkeit der einzelnen Kammerteile. Da nun demgegenüber Rothberger und Winterberg, trotzdem sie das Vorkommen multipler Reizbildung beim Kammerflimmern zugeben, doch grundsätzlich geneigt scheinen, auch beim Kammerflimmern eine koordinierte, aber extrem schnelle Kammertätigkeit anzunehmen, und da sie in dieser Ansicht vorwiegend durch zwei Momente bestärkt zu werden scheinen: 1. durch das Vorkommen ganz regelmäßiger Df-Eg. beim Kammerflimmern und 2. durch die mitunter nachweisbare Synchronie des Mechanogramms der rechten Ventrikelbasis mit dem Df-Eg. der linken Kammer Spitze bei einigen ihrer Beobachtungen, so schien es notwendig, die Analyse des Kammerflimmerns mit Hilfe des Saitengalvanometers unter Verwendung einer zweckmäßigeren Versuchsanordnung nochmals in Angriff zu nehmen, um festzustellen, ob tatsächlich beim Kammerflimmern eine koordinierte Tätigkeit der ganzen Kammer vorliegt oder nicht. Das erstere nachzuweisen, ist, wie ich glaube, Rothberger und Winterberg keineswegs einwandfrei geglückt. Wenn diese Autoren ferner in der polytopen Reizbildung beim Flimmern nur „eine nebensächliche Erscheinung von untergeordneter Bedeutung“ sehen und sagen (l. c. 1914, S. 457): „Mit dem Nachweise, daß das Flimmern auch nur durch kürzere Zeit bestehen bleiben kann, wenn eine einzige Reizbildungsstelle tätig ist, erscheint die Hypothese der multiplen Reizbildung endgültig erledigt“, so ist, wie durch nachfolgende Mitteilung zu zeigen versucht werden soll, für das Kammerflimmern der Nachweis auch hierfür, daß nämlich auch nur während kurzer Zeit nur eine Reizbildungsstelle beim Kammerflimmern tätig ist, bisher nicht erbracht.

Da bekanntlich die Bewegungen eines Herzteiles auch in der Suspensionskurve entfernterer Stellen zum Ausdruck kommen können, so schien es mir zweckmäßiger, gleichzeitig von zwei kleinen Bezirken der Oberfläche der flimmernden Kammern die Aktionsströme zu verzeichnen, um diese miteinander zu vergleichen, als ein Mechanogramm und ein Eg. Ich habe hierbei sowohl das Eg. zweier Punkte der gleichen Herzkammer beim Flimmern verzeichnet als auch je eines Punktes jeder Herzkammer. Auch habe ich Aufnahmen gemacht bei denen gleichzeitig ein Elektrokardiogramm¹⁾ (Ekg.) und ein Elektrogramm (Eg.)¹⁾ aufgenommen wurde und diese miteinander verglichen, was, wie gezeigt werden soll, für bestimmte Fragen wichtig ist. Ich untersuchte sowohl Herzen, deren Kammern spontan ins Flimmern geraten waren, als auch solche, bei denen die Kammern durch faradische Reizung zum überdauernden Flimmern gebracht worden waren.

¹⁾ Ekg. = Verzeichnung der Aktionsströme des Herzens bei Ableitung von der Körperperipherie; Eg. = Verzeichnung der Aktionsströme bei direkter Ableitung vom freigelegten Herzen zum Saitengalvanometer.

Als Versuchstiere verwendete ich 12 Kaninchen, 5 Hunde und eine Katze. Bei Kaninchen und Hund wurden Versuche am Herzen, die bei natürlicher Durchströmung ins Flimmern geraten waren gemacht und am künstlich (mit der von Tyrode angegebenen Modifikation der Ringerschen Nährlösung + 0,1% Traubenzucker) durchströmten Herzen. Beim Hunde hat die letztere Methode besonders auch den Vorteil, daß das eingetretene Flimmern auch mehrere Male wieder zum Schwinden gebracht werden kann, wenn man, Herings Angabe folgend, KCl-Lösung injiziert.

Da das hiesige Institut eine Doppelstation zweier großer Edelmannscher Saitengalvanometer besitzt, war es mir möglich, die zuvor genannten Versuche und Beobachtungen auszuführen.

Zur Ableitung der Aktionsströme einzelner Punkte der Herzoberfläche ist die von Clement¹⁾ und Garten²⁾ angegebene Methode der Differentialelektroden sehr zweckmäßig. Beim Arbeiten an absterbenden oder flimmernden Herzen, ist das Annähen der Fäden nicht gerade notwendig, da die Exkursionen solcher Herzen meist nur gering sind und die Gefahr einer Verschiebung der Wollfäden nicht sehr groß ist. Trotzdem ist auch da die von Garten angegebene Fixierung durch angenähte Glasfäden sehr zweckmäßig, besonders wenn man abwechselnd von verschiedenen Stellen des Herzens ableitet und dann die alte Ableitungsstelle wiederfinden will. Ich benutzte hierzu mitunter auch kleine U-förmig gekrümmte Glasbügel von etwa $\frac{1}{2}$ —1 cm Länge und zugespitzten Enden, die über dem Faden in den Herzmuskel eingestochen wurden, ähnlich wie man elektrische Leitungsdrähte mit U-förmigen Stiften an der Wand festnagelt.

Während die ursprüngliche Idee der Differentialelektroden auf einer möglichst punktförmigen Ableitung von einer Stelle des Herzens beruhte und in diesem Sinne der Name gegeben wurde, und auch Clement noch die Größe der Berührungsfläche der Elektroden mit der Herzoberfläche mit $0,8 \times 1,0$ mm angibt, erwies es sich schon Erfmann³⁾ oft notwendig, um größere Saitenausschläge zu erhalten, den Faden mitunter der Herzwand mit einer Strecke von 1—3 mm anzulegen.

Garten und Sulze⁴⁾ mußten für bestimmte Zwecke den Wollfaden so anlegen, daß die „Berührungsstrecke hier mindestens 1 cm betrug“. S. 457 bemerken die Autoren hierzu: „Es ist klar, daß für eine derartige Elektrode der Ausdruck ‚Differential‘ noch weniger paßt, als bei unseren früheren Versuchen.“ Bei meinen eignen Versuchen lag der Wollfaden dem Herzen meist in einer Strecke von 2—6 mm auf.

Da es für gewisse Zwecke aber doch sehr wichtig sein wird, eine möglichst kleine fast punktförmige Ableitungsfläche zu verwenden, so möchte ich um Unklarheiten zu vermeiden, vorschlagen, nur in solchen Fällen, wo die Berührungsfläche des Fadens mit dem Herzen nicht größer als ca. 1 qmm ist, von Differentialelektroden (Df.-El.) und Df.-Eg. zu sprechen, bei größerer Ableitungsstrecke aber von Partialelektroden

1) Clement, Über eine neue Methode zur Untersuchung der Fortleitung des Erregungsvorganges im Herzen. Zeitschr. f. Biol. 58, 110. 1912.

2) S. Garten, Über die Verwendung der Differentialelektroden am Säugetierherzen. Skand. Arch. f. Physiol. 29, 114. 1913.

3) W. Erfmann, Ein Beitrag zur Kenntnis der Fortleitung des Erregungsvorganges im Warmblüterherzen. Zeitschr. f. Biol. 61, 155. 1913.

4) S. Garten und W. Sulze, Ein Beitrag zur Deutung der T-Zacke des Elektrokardiogramms. Zeitschr. f. Biol. 66, 433. 1916.

(Part.-El.) und Partialelektrogrammen (Part.-Eg.). In diesem Sinne sollen die Ausdrücke im folgenden auch gebraucht werden.

Die Gefahr von Stromschleifeneinbruch in das Part.-Eg.

Garten hat sich (l. c.) ebenso wie Clement (l. c.) bei den in Gartens Institute ausgeführten Untersuchungen durch besondere Versuche davon überzeugt, daß die Df.-Elektroden nicht etwa in störender Weise auch Stromschleifen der Tätigkeit weiter entfernterer Herzstellen der Galvanometersaite übermitteln. Garten und Sulze haben ferner durch ihre Arbeit (l. c.) festgestellt, daß auch bei breitaufliegenden Part.-El. Stromschleifen entfernter Gebiete im Eg. meist nicht zu fürchten sind. Obwohl diese Angaben wohl völlig genügen würden und auch

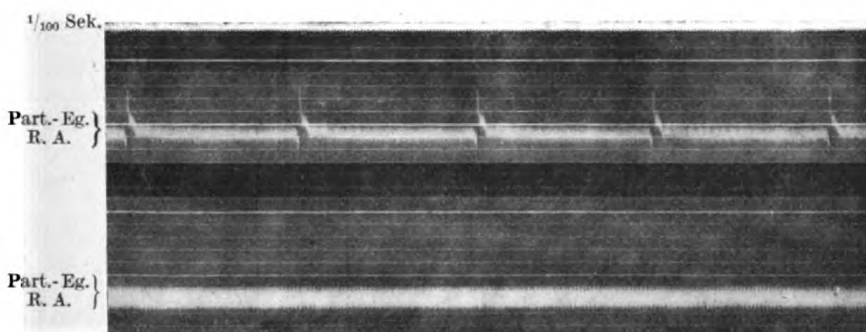


Abb. 1. Absterbendes Kaninchenherz. Der Tod des Tieres ist durch Ersticken eingetreten. Eine scharf begrenzte Stelle des Vorhofs war durch Berühren mit einem heißen Stabe verschorft worden. Obere Kurve: Part.-Eg. vom rechten Vorhof, untere Kurve dasselbe von der Schorfstelle aufgenommen. Zeit: $\frac{1}{100}$ Sekunde. Die näheren Angaben siehe im Text. Alle Kurven sind von links nach rechts zu lesen. Es bedeutet Ekg. = Elektrokardiogramm (Ableitung Oesophagus-Anus), Df.-Eg. = Differentialelektrogramm, Part.-Eg. = Partialelektrogramm. R. = rechts, L. = links, A. = Vorhof, V. = Ventrikel, Sp. = Spitze, B. = Basis, M. = Mitte. Die Zeit ist in $\frac{1}{100}$, bei einem Teil der Kurven auch in $\frac{1}{4}$ Sekunden verzeichnet. Alle Kurven sind auf $\frac{1}{4}$ der Originalgröße verkleinert.

schon durch die Tatsache bekräftigt werden, daß man z. B. auch bei breit aufliegenden Part.-El. im Part.-Eg. der Ventrikelbasis, auch bei kräftig schlagenden Vorhöfen, keine P-Zacke erhält, so schien es mir gerade mit Rücksicht auf die vorgenannten Schlüsse von Rothberger und Winterberg doch nicht überflüssig, dieser Frage noch einige eigene Versuche zu widmen. Ich tat dies in verschiedener Weise.

An einem kräftig schlagenden Kaninchenvorhof wurde eine Stelle, von der kurz zuvor deutliche Part.-Eg. aufgenommen worden waren, mit einem heißen Stabe berührt. Durch diese Verbrennung wurde eine gut umgrenzte, weiß verfärbte Schorfstelle in der Größe von etwa 5×5 mm geschaffen. Der Baumwollfaden einer Part.-El. wurde nun auf die Schorfstelle gelegt, der einer zweiten in 3 mm Entfernung in gleichem Ausmaß parallel zum ersten auf den Vorhof, so daß die Schorfgrenze ziemlich genau in der Mitte zwischen beiden Fäden verlief. Abb. 1 zeigt das auf diese Weise gewonnene Part.-Eg. Trotzdem die Fäden nur 3 mm voneinander entfernt waren, zeigt die Ableitung von der Schorfstelle keinerlei

Ausschläge der Saite, während sich von der Nachbarstelle ein sehr deutliches Eg.¹⁾ aufnehmen ließ. Ich habe diese Stromschleifenkontrolle auf einen Vorschlag von Herrn Geh. Rat Hering hin auch noch so modifiziert, daß ich ein schlagendes Froschherz mit einem frischausgeschnittenen Stück Kaninchenvorhof bedeckte. Das von der Oberfläche dieses Vorhofstückes aufgenommene Part.-Eg. zeigte ebenfalls ein ganz ruhiges Saitenbild. Der Baumwollfaden hatte hierbei mit einer Strecke von etwa 2 mm aufgelegt.

Gleichwohl ist zu erwarten, daß die Größe der Stromschleifengefahrzone beim Part.-Eg., d. h. die Größe des Gebietes dessen Aktionsströme im Part.-Eg. einer bestimmten Stelle noch zum Ausdruck kommen werden, um so größer sein wird, mit je größerer Strecke der Baumwollfaden dem Herzen aufliegt. Wäre es anders, so könnte man ja nicht die Aktionsströme des tätigen Herzens von der Körperperipherie ableiten.

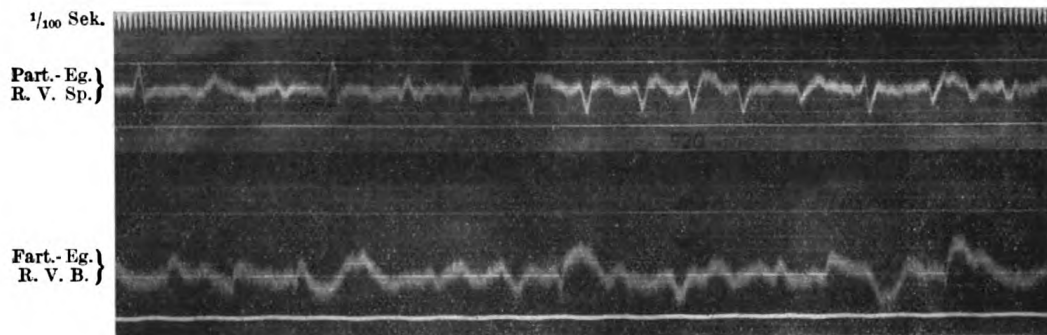


Abb. 2. Kaninchenherz. Das Tier hatte 1 cem 1⁰/₁₀₀ Atropinlösung subcutan erhalten. Überdauerndes Kammerflimmern durch faradische Reizung des r. Ventrikels (Rollenabstand des Induktors θ) erzeugt. Obere Kurve Part.-Eg. der rechten Ventrikelspitze, untere Kurve Part.-Eg. der rechten Ventrikelsbasis. Zeit in ¹/₁₀₀ Sekunde. Unregelmäßigkeit und Ungleichförmigkeit der einzelnen Zacken, Anisochronie der Tätigkeit beider Ableitungsstellen.

Zur Prüfung dieser Verhältnisse wurde auch die zuletzt genannte Versuchsanordnung gewählt. Das ausgeschnittene Stück Kaninchenvorhof, mit dem das Froschherz (in situ freigelegt) bedeckt wurde, hatte eine Dicke von ca. 0,6 mm. Es wurden Aufnahmen hergestellt, bei denen gleichzeitig ein Haupteg. vom Froschherzen aufgenommen wurde und ein Part.-Eg. von der Oberfläche des bedeckenden Kaninchenvorhofes. In dieser Weise wurden mehrere Aufnahmen gemacht und die Länge der Strecke, mit der die Part.-El. auflag, variiert. Bei einem Aufliegen des Fadens mit einer Strecke von 2 und von 3 mm ist in der Kurve keine Andeutung von einer den Aktionsströmen des Haupteg. entsprechenden Saitenbewegung zu sehen gewesen. Bei einer Ableitungsstrecke von 6 mm merkt man eben eine minimale Saitenverschiebung, die dem Haupt-Eg. des Froschherzens entspricht, die aber noch keineswegs bei jedem Herzschlag mit voll-

¹⁾ In diesem Vorhofpartial-Eg. (der obere Kurve der Abb. 1) möchte ich auf die sehr deutliche Nachschwankung aufmerksam machen. Eine ebenso deutliche (positive oder negative) T-Zacke des Vorhofs habe ich im Part.-Eg. öfter sehen können. Im Ekg. des Säugetierherzens ist das Vorkommen einer T-Zacke der Vorhofstätigkeit schon von Hering, Samojloff u. a. beschrieben worden; im Df.-Eg. von Clement, Sulze, Eiger.

kommener Sicherheit feststellbar ist. Erst als der Faden bogenförmig mit einer Länge von 15 mm dem Kaninchenvorhof über dem Froschherzen aufgelegt wurde, war ein deutliches Eg. zu erhalten.

Hieraus ersieht man, daß beim Part.-Eg. ein um so größeres Nachbargebiet als Stromschleifengefahr in Betracht kommt, je breiter der Wollfaden aufliegt. Man sieht aber auch, daß innerhalb der von uns verwendeten Grenzen (2—6 mm Fadenlänge) das Eindringen von Stromschleifen der Ableitungsstelle entfernter Gebiete des Herzens ins Part.-Eg. kaum zu fürchten ist. Die Fadenspannung war bei meinen Aufnahmen, wenn im Texte nichts anderes angegeben ist, so, daß ein Spannungsunterschied von einem Milivolt einen Seitenausschlag von 1 cm bewirkte. Bei allen Aufnahmen wurde mit Verwendung von Kondensatoren gearbeitet. Die Zeit wurde mit einer Stimmgabel in $\frac{1}{100}$ Sekunden, bei vielen Kurven außerdem durch einen elektrischen Kontakt schließendes Metronom in $\frac{1}{1}$ Sekunde registriert. Alle Kurven sind von links nach rechts zu lesen.

Eigene Beobachtungen.

1. Die Erscheinungen an einem Part.-Eg. beim Kammerflimmern.

Was Form, Größe und Richtung der beim Part.-Eg. gewonnenen Kurvenzacken anbetrifft, so kann ich das von Rothenberger und Winterberg (l. c. 1916) mitgeteilte, weitgehend sowohl für das Df.-Eg. als auch für das Part.-Eg. bestätigen. Die Ausschläge der Saite sind größer als die von dem gleichen Punkte der Herzoberfläche mit der gleichen Anordnung der Ableitung vor dem Flimmern erhaltenen und auch größer als die (was bei Kaninchenherzen öfter festgestellt werden konnte) nach der postundulatorischen Pause bei wieder koordinierter Herztätigkeit erzielten. Form, Größe und Richtung der Zacken wechseln miteinander fast unaufhörlich, wie man aus einem Teil unserer Kurven gut ersehen kann. Oft wird es, durch die große Ungleichförmigkeit der Kurve sehr schwer eine genaue Auszählung der Kurvenzacken vorzunehmen. Öfters konnte ich freilich ähnlich wie Rothberger und Winterberg auch das Auftreten ganz regelmäßiger Zacken beobachten, die in Form, Größe und Richtung einander außerordentlich ähnlich waren. Ein Beispiel hierfür sieht man z. B. in Abb. 9, deren untere Kurve das Part.-Eg. eines flimmernden Hundeherzens darstellt. Es fiel mir übrigens auf, daß solche Strecken regelmäßiger Zacken sich bei meinen Versuchen in den vom Hundeherzen aufgenommenen Kurven öfters fanden als in denen der Kaninchenherzen. Es muß hervorgehoben werden, daß die Regelmäßigkeit des Df.-Eg. wie des Part.-Eg. beim flimmernden Herzen meiner Erfahrung nach das seltener, die große Unregelmäßigkeit das am häufigsten zu Beobachtende ist und ferner, daß auch dort, wo Strecken sehr regelmäßiger Kurvenzacken vorkommen.

diese Regelmäßigkeit niemals sehr lange oder gar dauernd zu beobachten ist (vgl. unsere Abb. 9). Auch Rothberger und Winterberg sagen hierüber (l. c. 1916 S. 410): „Die Formgleichheit der Ausschläge bleibt durchaus nicht während der ganzen Dauer des Flimmerns, sondern gewöhnlich nur zeitweise bestehen“, sie betonen aber, wie ich glaube, diesen sehr wichtigen Umstand nicht genügend, aus dem man als gesetzmäßiges Charakteristikum des Kammerflimmerns die Tatsache feststellen kann, daß beim Flimmern der Kontraktionsablauf an einer und derselben beliebigen Stelle der Herzoberfläche sich sehr oft, mitunter fast unaufhörlich ändert.

Wenn Rothberger und Winterberg z. B. in ihrer Zusammenfassung (l. c.) im Punkt 6 sagen:

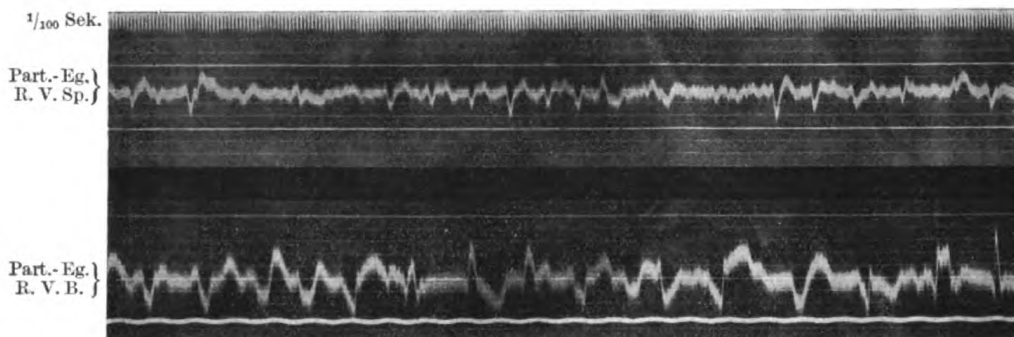


Abb. 3. Kurve vom gleichen Herzen aufgenommen, wie Abb. 2, 1 Minute nach dieser. Das Flimmern dauert an, die ableitenden Elektroden lagern unverändert, wie bei Abb. 2. Langsamere Ablauf des Films. Zeit in $\frac{1}{100}$ Sekunde. Man sieht in der oberen Kurve deutlich den Wechsel von Strecken mit hohen und solchen mit ganz niedrigen Saitenausschlägen. Zu Zeiten, wo die obere Kurve fast ganz ruhig ist, zeigt die untere mächtige Ausschläge.

„Die elektrischen und mechanischen Ausschläge können während des Flimmerns vollkommen rhythmisch sein“, so ist dies nicht ganz richtig, es muß vielmehr die wichtige Einschränkung gemacht werden: Können zeitweise vollkommen rhythmisch sein. Wie die Form, ändert sich auch die Frequenz der Saitenschwankungen beim Flimmern häufig. Im allgemeinen fand ich auch bei längerem Andauern des Flimmerns niederere Zahlen als im Beginn. Die höchsten Frequenzen, die ich beim Part.-Eg. einer Kammer beobachtete, waren etwa 18 in der Sekunde. Von einer Minutenfrequenz von 1000 zu reden, möchte ich deshalb vermeiden, weil Strecken so hoher Frequenzen in den Kurven meist bald von Strecken geringerer Frequenz gefolgt sind, so daß man bei Auszählen längerer Zeiträume, etwa einer Minute, vermutlich doch nur zu Zahlen von 600–800 Schlägen käme.

Jenen anfangs erwähnten Wechsel von Strecken hoher und solcher sehr niedriger Ausschläge, wie sie beim Ekg. des Kammerflimmerns beschrieben wurden (vgl. unsere Abb. 3), kann man meist sehr deutlich

auch im Part.-Eg. feststellen. Einen Alternans im Part.-Eg. des Kammerflimmerns habe ich bisher nur in wenigen Fällen zu beobachten Gelegenheit gehabt. Soviel über das Aussehen des Part.Eg. beim Kammerflimmern, für das die beigegebenen Kurven als Beleg dienen möchten.

**Vergleich
der Part.-Eg. zweier Stellen
der Kammeroberfläche.**

Für die weiter unten zu besprechende Analyse des Kammerflimmerns war es von Bedeutung, festzustellen, ob Part.-Eg., die zu gleicher Zeit von verschiedenen Stellen des Herzens aufgenommen wurden, eine gesetzmäßige gegenseitige Abhängigkeit in ihrem Aussehen zeigten.

Diese Frage kann auf Grund einer großen Anzahl von elektrographischen Aufnahmen von 2 Part.-Eg. der gleichen oder je eines jeder Herzkammer verneint werden. Form, Größe und Richtung der Ausschläge zeigten meist keinerlei Ähnlichkeit in den beiden aufgenommenen Kurven, wie man z. B. aus den Abb. 2, 3, 4, 5, 6 ersieht. Dasselbe gilt von der Frequenz. Die Frequenzunterschiede können mitunter sehr große sein. Auch dort, wo die Frequenz zweier Punkte annähernd gleich ist, lassen sich bei Vergleich der Kurven meist die Fußpunkte der einzelnen Zacken nicht ganz zur Deckung bringen. Freilich können die zeitlichen Unterschiede hiebei, bei Frequenzen von 10—14 in der Sekunde, nicht groß sein. Darum scheinen mir aber auch für die theoretische Deutung jene sehr oft zu erhaltenen Kurven wichtiger, die sehr große Frequenzunterschiede in der

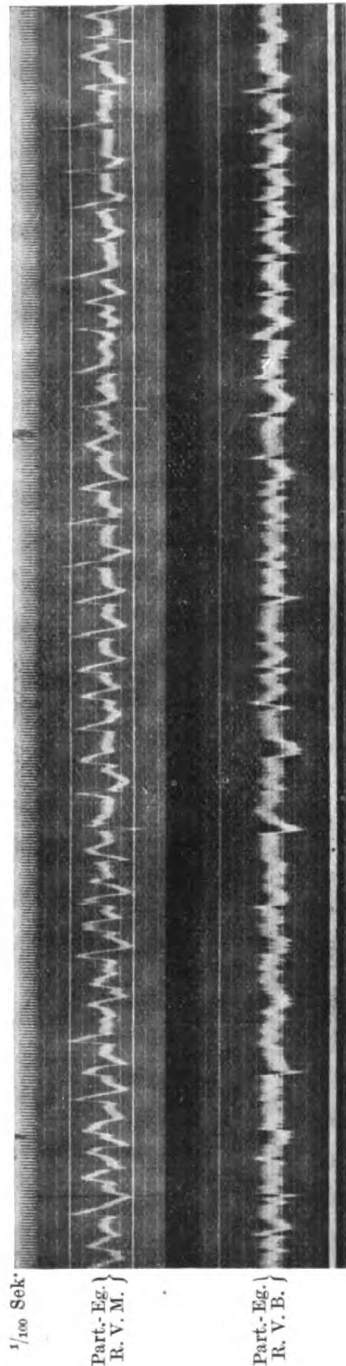


Abb. 4. Kaninchenherz. Ventrikelflimmern nach far. Ventrikelreizung (R. A. θ). Keinerlei gesetzmäßige Abhängigkeit zwischen den Kurvenzacken des Part.-Eg. der rechten Ventri.-Mitte (obere Kurve) und der rechten Ventri.-Basis (untere Kurve). Zeit in 1/100 Sekunde.

Tätigkeit zweier Stellen des Herzens beim Flimmern erkennen lassen, insbesondere aber jene Kurven (z. B. Abb. 5 und Abb. 6), in denen das eine Part.-Eg. stellenweise regelmäßige Zacken aufweist, das andere

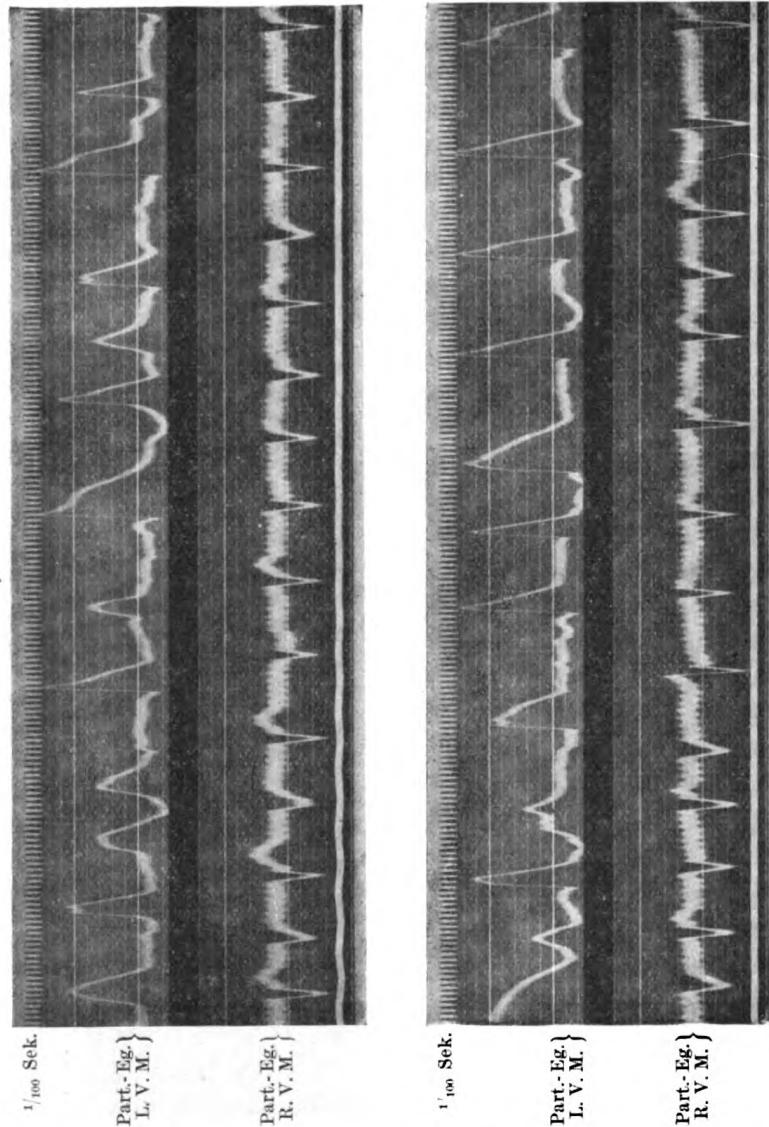


Abb. 5. Kaninchenherz. Die Kurve stammt vom gleichen Versuch wie Abb. 4 und ist eine Minute nach dieser aufgenommen. Obere Kurve Part.-Eg. 1. Ventr.-Mitte, untere, Part.-Eg. 1. Ventr.-Mitte. Vollkommene Anisorhythmie der Tätigkeit beider Ableitungsstellen. Das Eg. der 1. Ventr.-Mitte ist viel regelmäßiger und frequenter. Streckenweise alternieren darin hohe und niedrige Ausschläge, von denen erstere eine deutliche Nachschwankung zeigen. Zeit in $\frac{1}{100}$ Sekunde. Die Kurve mußte für den Druck in 2 Hälften zerschnitten werden.

gleichzeitig unregelmäßige. Als seltenere Erscheinung kann es bezeichnet werden, wenn das Eg. zweier Punkte in Frequenz und Regelmäßigkeit annähernd übereinstimmt. Doch muß sogleich betont werden, daß diese Übereinstimmung keine dauernde ist, sondern meist sehr bald wieder schwindet.

Wenn im vorher Gesagten durch die Beobachtung eines Part.-Eg. festgestellt werden konnte, daß beim Kammerflimmern sich der Kontraktionsablauf an ein und derselben Stelle des Herzens außerordentlich häufig ändert, so lehrt uns die gleichzeitige Aufnahme zweier Part.-Eg. als zweite wichtige Feststellung: daß die Aktionsströme zweier beliebiger Stellen der Herzkammern während des Kammerflimmerns sich außerordentlich oft in Größe, Form, Richtung und Zahl voneinander unterscheiden, woraus wir wohl für die Tätigkeit der untersuchten Stellen des Herzens schließen dürfen,

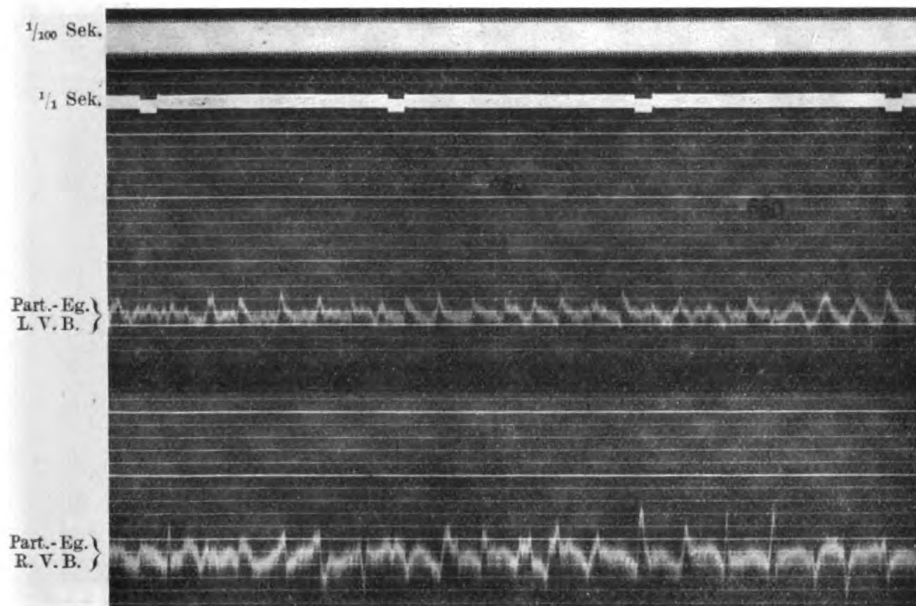


Abb. 6. Hundeherz, künstlich durchströmt. Spontan aufgetretenes Kammerflimmern. Temperatur der Durchströmungsflüssigkeit 30°. Obere Kurve (L. V. B.) Part.-Eg. der linken Ventrikelbasis, untere (R. V. B.) Part.-Eg. der rechten Ventrikelbasis. Anisorhythmie. Zeit in $\frac{1}{100}$ und $\frac{1}{1}$ Sekunden.

daß der Kontraktionsablauf an diesen beiden Stellen während des Flimmerns in keinem erkennbaren gesetzmäßigen gegenseitigen Zusammenhang steht.

Unter unsern Abbildungen möchte ich schließlich noch die Kurven eines künstlich durchströmten flimmernden Hundeherzens (Abb. 6 u. 7) besonders hervorheben, bei dem Part.-Eg. von der Basis des rechten und zugleich von der des linken Ventrikels aufgenommen wurden. Unsere Abb. 6 wurde kurz nach dem Beginn des Flimmerns von diesem Herzen aufgenommen. Es waren vor Beginn der künstlichen Durchströmung beide Coronararterien an ihrem Ursprung freipräpariert worden. An anderer Stelle habe ich¹⁾ gezeigt, daß wenn man an einem so präparierten

¹⁾ B. Kisch, Beiträge zur pathologischen Physiologie des Coronarkreislaufes. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **135**, 281. 1921.

koordiniert und nomotop schlagenden, künstlich durchströmten Herzen die linke, beim Hund das Reizleitungssystem in seinen Hauptteilen versorgende Coronararterie abklemmt, es, bevor Flimmern auftritt, zu Überleitungsstörungen kommen kann, in günstigen Fällen zu völliger Dissoziation der Vorhof- und Kammertätigkeit. Unsere Abb. 7 zeigt nun das Part.-Eg. von der rechten und von der linken Ventrikelbasis kurz (2 Minuten) nach Abklemmung der linken Coronararterie. Die Frequenz der rechten Ventrikelbasis ist etwa $5\frac{1}{2}$ in der Sekunde, die der linken etwa 3. Dabei fällt die im Vergleich zur Tätigkeit des

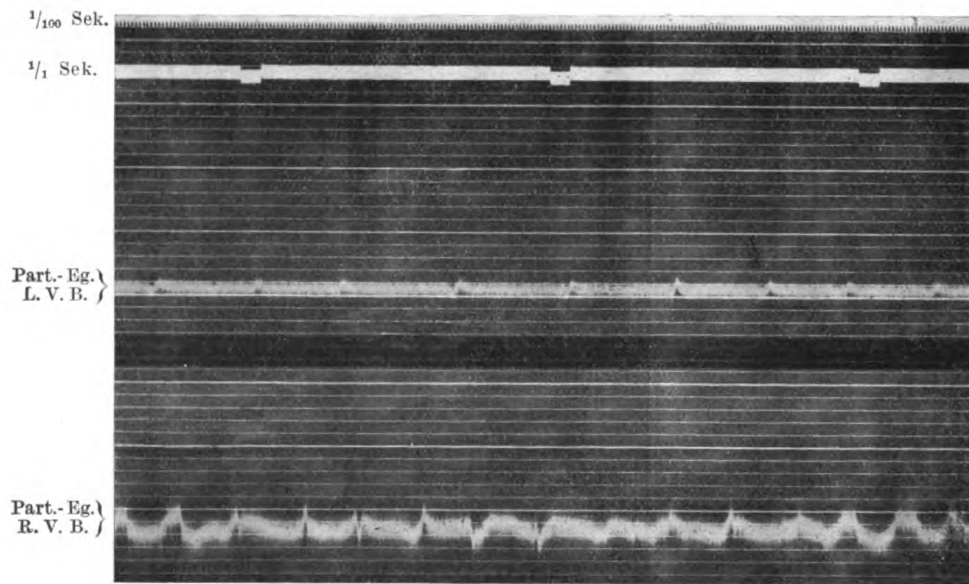


Abb. 7. Künstlich durchströmtes Hundeherz. Fortsetzung der Kurve Abb. 6, 3 Minuten nach dieser und 2 Minuten nach Abklemmung des Stammes der linken Coronararterie aufgenommen. Ableitung wie bei Abb. 6. Temperatur der Durchströmungsflüssigkeit 30° . Bezüglich dieser Kurve siehe das im Text Gesagte. Zeit in $\frac{1}{100}$ und $\frac{1}{1}$ Sekunden.

rechten Ventrikels sehr starke Arrhythmie des linken auf. Man könnte diese Kurve so deuten, daß, da durch den Gefäßverschluß der Hauptteil des Reizleitungssystems, seine linksseitigen peripheren Abschnitte und die von der linken Cor.-Art. versorgte Herzmuskulatur in ihrer Ernährung schwer geschädigt sind, die Ursprungsreize, die den rechten Ventrikel noch in lebhaftem Flimmern erhalten, wenn überhaupt im Reizleitungssystem, peripher vom Versorgungsgebiet des abgeklemmten Gefäßes sich bilden, und daß die funktionellen Beziehungen des Hauptteiles der linken Kammernuskulatur zur rechten in diesem Fall ähnliche sind wie beim Pulsus irregularis perpetuus die der Kammern zu den flimmernden Vorhöfen. Man kann das Kurvenbild so auffassen, daß der linke Ventrikel auf die sehr zahlreichen, ihn vom rechten her erreichenden Leitungsreize je nach seinem jeweiligen Zustande nur ab und

zu mit einer Kontraktion reagiert. Wir hätten in diesem Falle sozusagen das Bild eines Pulsus irregularis perpetuus der linken Kammer bei Flimmern der rechten vor uns.

Es ist schließlich noch hervorzuheben, daß auch in jenen Fällen gleichmäßig aussehender Kurven, bei denen für kurze Zeit die Oszillationsfrequenz der Saite beider Part.-Eg. beim Flimmern die gleiche ist, man nicht vergessen darf, daß eben nur von zwei Stellen des Herzens abgeleitet wird und auch wenn diese ganz synchron schlügen, nicht ohne weiteres sicher geschlossen werden darf, daß nun in einem solchen Falle auch alle übrigen Teile der Herzkammern mit den zwei beobachteten in gleichem Rhythmus tätig

sind (hiervon wird später noch zu reden sein). Lehrreiche Aufschlüsse hierüber müßte man bei gleichzeitiger Ableitung von mehr als zwei

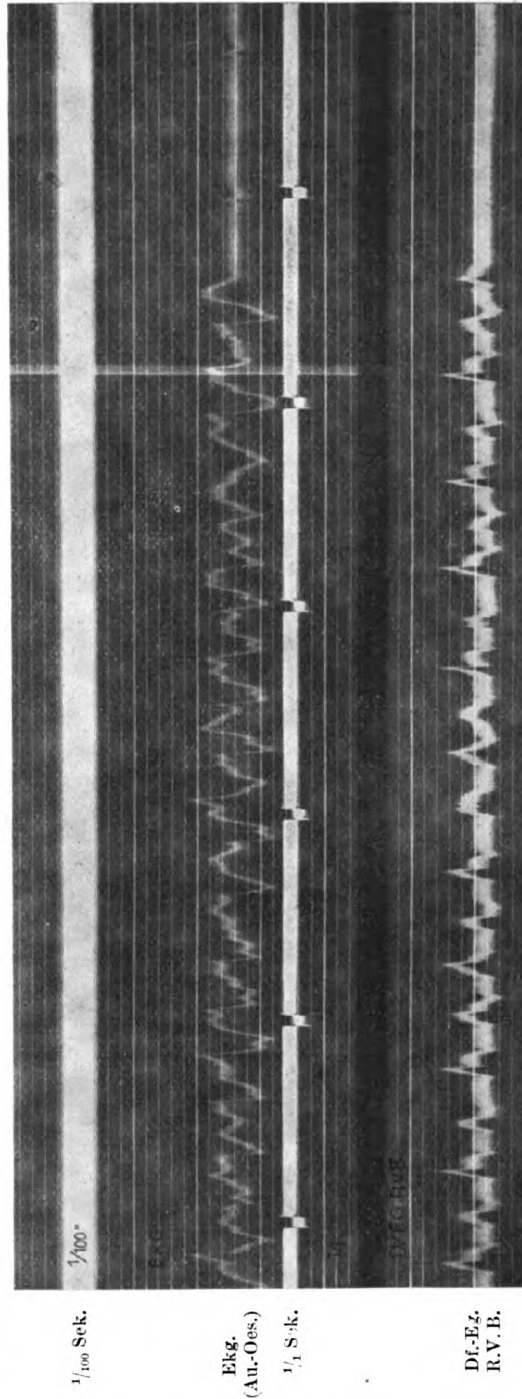


Abb. 8. Kaninchenherz. Aufnahme der Kurve 5 Minuten nach den terminalen Atemzügen. Der Tod des Tieres erfolgte durch Ersticken (Öffnen des Thorax ohne künstliche Ventilation). Ventrikelflimmern nach faradischer Reizung des rechten Ventrikels. Obere Kurve Elektrokardiogramm (Anus-Oes.), untere Df.-Eg. der rechten Ventrikelsaite. Die Zackenzahl des Ekg. ist bedeutend größer als die des Df.-Eg. Die Form der Zacken des Df.-Eg. wechselt andauernd. Man sieht das Einsetzen der postfundulatorischen Pause, wobei die Saite, die das Ekg. verzeichnet, etwas früher zur Ruhe kommt als die andere. Im Ekg. sieht man während der Pause (die in diesem Falle $17\frac{1}{2}$ Sekunden dauerte) die Vorhofstätigkeit zum Ausdruck kommen.

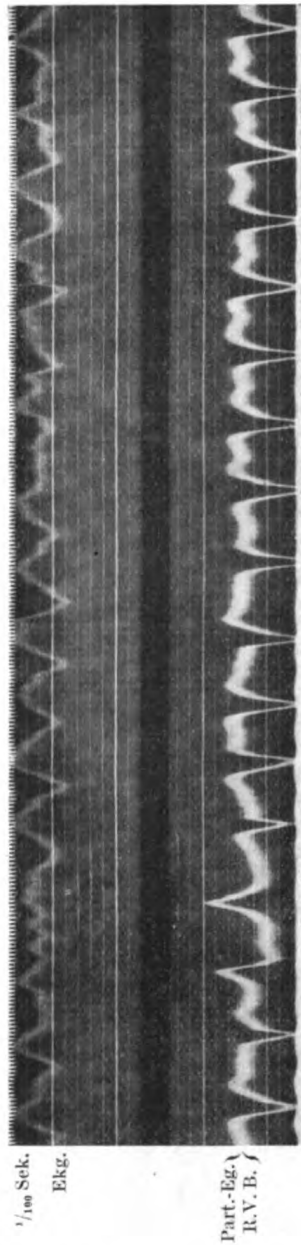


Abb. 9. Hundeherz. Der Tod des Tieres erfolgte durch Verbluten. Thorax gleich nach dem Verbluten geöffnet. Spontanes Ventrikelflimmern. Obere Kurve Ekg. (An.-Oes.), untere Kurve Part.-Eg. der rechten Ventrikelbasis. Frequenz der Zacken im Ekg. viel größer als im Part.-Eg. Zacken des Part.-Eg. streckenweise sehr regelmäßig und in der zweiten Hälfte der Kurve ein Alterieren der Zackenform angedeutet.

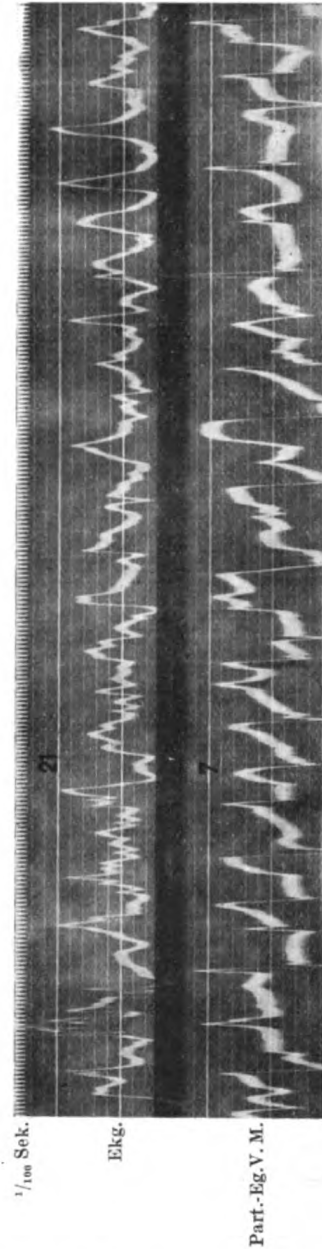


Abb. 10. Kaninchen, curarisiert. Aufnahme unmittelbar nach Beendigung der faradischen Reizung der linken Ventrikelbasis mit Rollenabstand 6 Ventrikelflimmern. Obere Kurve Ekg. (Anus-Oes.), untere Kurve Part.-Eg. der Ventrikelgrenze (Mitte der Ventrikel). Man sieht die große Unregelmäßigkeit der Zacken im Part.-Eg. und die viel höhere Zackenfrequenz im Ekg. Zeit in $1/100$ Sekunde.

Stellen des Herzens mit drei oder mehr Saitengalvanometern erlangen können. Derartige Versuche auszuführen war mir leider bisher nicht möglich, ich hoffe, sie aber demnächst ausführen zu können. Wir haben aber in der Kurve des Ekg. ja vermutlich die algebraische Summe der Aktionsströme der einzelnen Teile des Herzens gegeben, und deshalb habe ich auch Part.-Eg. und Ekg. beim Kammerflimmern mit-

einander verglichen. In mehreren unserer Abbildungen sieht man solche Kurven.

Part.-Eg. und Ekg. beim Kammerflimmern.

Die Ekg. wurden stets mit Hilfe der Ableitung Anus-Oesophagus aufgenommen, die Ableitung erfolgte mit olivenförmigen Nickelelektroden. Auch der Vergleich von Part.-Eg. und Ekg. lehrt überzeugend, daß man aus dem Verhalten des Part.-Eg. einer Stelle der Herzoberfläche keinerlei Schluß auf das Verhalten der gesamten Kammermuskulatur ziehen darf. Es sei z. B. auf die sehr deutliche Abb. 10 hingewiesen. Das Part.-Eg. zeigt besonders im Anfang der Kurve einen ziemlich ruhigen Verlauf, während dies beim Ekg. ganz und gar nicht der Fall ist. Während an der ausgezählten Stelle des Part.-Eg. eine Sekundenfrequenz von 7 zu zählen ist, beträgt sie an der entsprechenden Stelle des Ekg. ca. 22, auch bei großer Regelmäßigkeit des Part.-Eg. (siehe Abb. 9), ist das Ekg. meist unregelmäßig. Man sieht, auch bei Part.-Eg. und Ekg. ist eine gesetzmäßige Beziehung zwischen dem Aussehen der beiden Kurven beim Kammerflimmern bei den meisten Aufnahmen nicht festzustellen. Hiervon konnte ich mich oft überzeugen.

Auch dort, wo, wie etwa in Abb. 9, die Frequenz der Ausschläge beim Kammerflimmern im Part.-Eg. und Ekg. auf den ersten Blick stellenweise übereinstimmt, zeigt die Ausmessung, daß die Frequenzen nur mehr oder weniger annähernd, aber nicht genau gleich sind und daß sich im Ekg. plötzlich Unregelmäßigkeiten finden, während die Regelmäßigkeit des Df.-Eg. zur gleichen Zeit nicht gestört ist. Ferner sieht man, daß den größeren regelmäßigen Ausschlägen des Ekg. fast stets eine Anzahl kleinerer (in der Abbildung meist viel schlechter als im Original erkennbarer) Zacken aufsitzen, denen in der gleichzeitig aufgenommenen Part.-Eg.-Kurve keinerlei Korrelat entspricht. Bei der heutigen Auffassung der Entstehung des Ekg. als einer Resultante vieler Komponenten bestätigt der Vergleich von Part.-Eg. und Ekg. beim Kammerflimmern den Schluß, den wir schon aus dem Vergleich zweier Part.-Eg. ziehen konnten, daß die Muskelaktion verschiedener Stellen der Herzkammer beim Flimmern keinen gesetzmäßigen Zusammenhang erkennen läßt, daß also, mit anderen Worten ausgedrückt, beim Kammerflimmern eine unkoordinierte Herzkammertätigkeit vorliegt.

Der Vergleich von Ekg. und Part.-Eg. zeigt aber auch klar, daß die Zackenzahl des Ekg. beim Flimmern kein sicheres Urteil über die Kontraktionsfrequenz einer Stelle der flimmernden Kammer zuläßt. Die Zackenzahl des Ekg. in der Zeiteinheit kann viel größer sein als die Kontraktionsfrequenz irgendeiner Stelle des Herzens zur gleichen Zeit.

Die Theorie des Kammerflimmerns.

H. E. Hering (l. c. 1917) faßt das Wesen des Kammerflimmerns als eine abnorme Bildung der Herzreize auf. Er sagt: „Die Abnormität besteht 1. darin, daß die Herzreize sich auch an anderen Stellen bilden, als an dem normalen Ort der Reizbildung, d. h. es findet, wie ich es ausgedrückt habe, außer der nomotopen auch eine heterotope Reizbildung statt; 2. daß die Zahl der Herzreize beim Flimmern abnorm hoch ist, und zwar so hoch, wie bei keiner anderen Reizbildungsstörung des Herzens.“ An anderer Stelle hat Hering¹⁾ das Flimmern (S. 49) auch als „den höchsten Grad vielseitiger heterotoper Reizbildung“ bezeichnet. Auch hat Hering (l. c. 1910, S. 49) die Dissoziation der einzelnen Muskelbündel beim Flimmern zumindest für einen Teil der Fälle betont. L. c. 1917, S. 24 hebt er hervor: „Beim Herzkammerflimmern kommt jedenfalls in vielen Fällen die Inkoordination zu der höheren Frequenz hinzu“, und führt diese Inkoordination teils auf partielle Asystolien der Muskelfasern zurück, zum Teil auf polytope Reizbildung und partiell geschädigtes Leitungsvermögen, bei entsprechend hoher Reizfrequenz. Früher hat auch H. Winterberg²⁾ die Ansicht der multiplen Reizbildung beim Kammerflimmern und der „Auflösung der systolischen Gesamtkontraktion in eine Unzahl von Partialkontraktionen“ vertreten. Gegenwärtig ist er aber nicht mehr dieser Ansicht (siehe weiter unten).

Drei Punkte will die oben genannte Charakterisierung des Kammerflimmerns durch Hering und die frühere Anschauung von Winterberg hervorheben, 1. die unkoordinierte Herztätigkeit, 2. die hohe Frequenz und 3. die Polytopie der Reizbildung. Dieser Auffassung des Kammerflimmerns, der heute wohl der größere Teil der Autoren zuneigt, steht die neue, schon öfters erwähnte Ansicht von Rothberger und Winterberg gegenüber, das Kammerflimmern sei zwar eine koordinierte (assoziierte) aber außerordentlich frequente Herztätigkeit; eine etwa auftretende polytope Reizbildung beim Flimmern wird von ihnen als eine unwesentliche Nebenerscheinung gedeutet.

Als dritte Theorie käme zu den beiden genannten noch die Ansicht von R. G. Mines³⁾ und W. E. Garrey⁴⁾ hinzu. Garrey hat, an Kaltblütern experimentierend, bei verlangsamter Reizleitung unter gün-

¹⁾ H. E. Hering, Die Herzstörungen in ihrer Beziehung zu den spezifischen Muskelsystemen des Herzens. Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. 1916, S. 36ff.

²⁾ H. Winterberg, Studien über Herzflimmern. I. Mittl. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **117**, 223. 1907.

³⁾ R. G. Mines, On dynamic equilibrium in the heart. Journ. of physiol. **46**, 349. 1913.

⁴⁾ W. E. Garrey, The nature of fibrillary contractions of the heart. Its relation to tissue mass and form. Amer. Journ. of physiol. **33**, 397. 1914.

stigen Versuchsbedingungen, ähnlich wie R. G. Mines, an einem aus dem Herzen geschnittenen Muskelring eine durch einen künstlichen Reiz hervorgerufene Kontraktion oft sehr lange Zeit immer wieder den ganzen Ring entlang laufen gesehen. Er faßt das Flimmern als eine Art derartiger intramuskulärer „Circus contractions“, wie er es nennt, auf. Auch Mines hatte die gleichen Beobachtungen schon zur Erklärung des Flimmerns herangezogen. Man wird in dieser Ansicht manche Ähnlichkeiten mit den neueren de Boerschen Ansichten¹⁾ finden. Nur stellt sich de Boer das Entstehen der „gehäuften Extrasystolie“ so vor, wie Mines (s. oben) das des Flimmerns. „Flimmern“, sagt de Boer (S. 1189), „ist nur dann möglich, wenn die Erregung viele Male hintereinander, aber ruckweise durch eine Herzabteilung herumgeht.“ Wir kommen auf diese nicht ganz klare Ansicht weiter unten zu sprechen. Jedenfalls ist in den Augen der Vertreter dieser Theorie das Flimmern eine inkoordinierte Herztätigkeit (de Boer betont dies ausdrücklich gegenüber Winterbergs Ansicht), die jedoch nicht durch eine Polytopie der Reizbildung bedingt ist. Wenn wir uns nun, gestützt auf unsere elektrographischen Befunde, ein Urteil darüber bilden wollen, welche der drei genannten Theorien am meisten Wahrscheinlichkeit für sich hat, so sollen die zwei Grundfragen, um die es sich hierbei handelt, getrennt besprochen werden, nämlich die Frage der koordinierten Herztätigkeit beim Kammerflimmern und die Frage nach der Reizbildung beim Kammerflimmern.

Ist die Herztätigkeit beim Kammerflimmern koordiniert? (Isorhythmisch.)

Da die Inkoordination der Herztätigkeit beim Kammerflimmern eigentlich nur von Rothberger und Winterberg bestritten wird, so ist es nun notwendig, auf die beiden Hauptargumente, auf die sie ihre Ansicht stützen, näher einzugehen. Beide sind eingangs schon erwähnt worden. Die erste Stütze ihrer Anschauung ist die Tatsache, daß das Df.-Eg. flimmernder Kammern stellenweise ganz regelmäßig sein kann. Daß Rothberger und Winterberg diese Tatsache als Argument für eine koordinierte Kammertätigkeit beim Flimmern ins Feld führen konnten, wird nur durch ihre irri-ge Ansicht (S. 422) erklärlich, daß die Df.-Ableitung „nichts darüber aussagt, ob die Erregungswelle von der gesamten Herzmuskulatur oder nur von einem engbegrenzten Muskelbezirk herrührt“. Diese Ansicht verleitete sie dazu, anzunehmen, daß sich eine dissoziierte Muskeltätigkeit, „wenn schon nicht im Myogramm, so doch sicher im Differentialelektrogramm“

¹⁾ S. de Boer, Hartwöhlen. Autorreferat. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 12, 136. 1920; Herzwühlen, Herzflimmern. Dtsch. med. Wochenschr. 1920. S. 1187 ff. und S. 1353 ff.

durch höchstgradige Arrhythmie äußern müßte. Die Regelmäßigkeit der Oszillationen der Galvanometersaite halten sie demgemäß nicht gut für vereinbar mit der Vorstellung dissoziierter Tätigkeit einzelner Muskelpartien des Herzens, denn es müßte dann auch „noch eine elektrische Isolierung der Muskelfasern voneinander“ (S. 464) vorhanden sein, damit so regelmäßige Kurven möglich werden.

Demgegenüber ist auf die erwähnten Versuche von Garten, Clement und Garten und Sulze hinzuweisen, die in der Tat zeigen konnten, daß Df.- und Part.-Eg. von den Aktionsströmen der Ableitungsstelle entfernterer Muskelbündel kaum merklich beeinflusst werden. Zu dem gleichen Ergebnis führten meine eingangs erwähnten Kontrollversuche. Darin liegt ja eben der große Wert der Gartenschen Methode, daß sie die Aktionsströme einer begrenzten Stelle der Herzoberfläche abzuleiten gestattet.

Hiermit wäre freilich erst ein negativer Beweis erbracht, daß nämlich die Feststellung eines vollkommen regelmäßigen Part.-Eg. noch nicht zum Schlusse berechtigt, die ganze Herzkammer schlage koordiniert.

Die Betrachtung zweier gleichzeitig aufgenommenener Part.-Eg. erbringt aber auch (siehe unsere Abbildungen) direkt den Beweis, daß sich ein inkoordiniertes Schlagen beim Flimmern meist nachweisen läßt, indem die Oszillationen der beiden aufgenommenen Eg. meist weder bezüglich der Frequenz noch der Form, Größe oder Richtung eine gesetzmäßige Abhängigkeit voneinander zeigen. Dasselbe gilt vom gleichzeitig aufgenommenen Ekg. und Part.-Eg. beim Kammerflimmern.

Es ist somit das Bestehen einer inkoordinierten Herz-tätigkeit beim Flimmern schon bei der Ableitung von bloß zwei Punkten der Herzoberfläche in der Regel nachweisbar, eine Tatsache, die bisher nur durch die Methode der direkten Inspektion festgestellt worden ist und die sich bei gleichzeitiger Aufnahme von mehr als zwei Part.-Eg. noch viel deutlicher zeigen lassen muß.

Den zweiten Stützpunkt der Annahme von Rothberger und Winterberg bildet die Beobachtung, daß bei Hebelverzeichnung der Kontraktionen der rechten Ventrikelbasis und gleichzeitiger Aufnahme der Aktionsströme der linken Ventrikelspitze mitunter Kurven erhalten werden, deren Zacken als isorhythmisch¹⁾ bezeichnet werden

¹⁾ Als isorhythmisch sei die Tätigkeit zweier Stellen des Herzens dann bezeichnet, wenn die Pausen zwischen dem Beginn der einzelnen Kontraktionen bei beiden Stellen ganz gleich lang sind, während der Ausdruck synchron besagt, daß die einzelnen Kontraktionen an den zwei Stellen auch ganz gleichzeitig beginnen. Es müssen demnach zwei Stellen des Herzens, die synchron schlagen, auch isorhythmisch schlagen, aber nicht umgekehrt. Beim normal tätigen Herzen schlagen zum Beispiel Vorhöfe und Ventrikel isorhythmisch, aber nicht synchron, die beiden Kammern aber synchron (und natürlich auch isorhythmisch).

können. Hierzu bemerken die beiden Autoren (l. c. S. 425): „Die entscheidende Bedeutung dieser Tatsache tritt sofort hervor, wenn wir uns klar machen, daß bei einer unabhängigen Aktion selbst größerer Muskelverbände im Sinne der Dissoziationstheorie es nie und nimmer möglich wäre, von zwei so weit auseinanderliegenden Punkten . . . da elektrische, dort mechanische Kurven von gleicher Zahl der Ausschläge zu gewinnen, die durch ruhige, von keiner anderen Bewegung gestörte Strecken miteinander verbunden sind.“

Etwas derartiges ist, wie die folgende Überlegung zeigen soll, dennoch sehr wohl möglich und kann, trotz bestehender Inkoordination der Kammertätigkeit, auf zwei ganz verschiedene Arten zustandekommen. Erstens wäre es wohl denkbar, daß an einer Stelle des Reizleitungssystems sich beim Flimmern sehr frequente Reize bilden, die zu den voneinander entfernt liegenden Stellen A und B der Kammern auf dem Wege des Reizleitungssystems fortgeleitet werden und so A und B zu isorhythmischen Schlägen bringen, während gleichzeitig an mehreren anderen Stellen der Herzkammern Inseln heteroper Reizbildung tätig sind, die in ganz anderem Rhythmus Reize erzeugen. So könnte es zu einer inkoordinierten Kammertätigkeit kommen, trotzdem einzelne Kammerteile isorhythmisch, sogar auf die gleichen Ursprungsreize hin, schlagen. Auf welchen Rhythmus sich, bei Vorhandensein mehrerer Reizzentren, die einzelnen Teile der Kammermuskulatur einstellen werden, wird unter anderem von dem Zustand der einzelnen Muskelfaser, von der Länge ihrer refraktären Phase, sowie von der Reizleitung in dem von Hering geäußerten Sinne (s. oben) abhängen.

Aber auch ohne daß man einen gemeinsamen Ursprungsreiz anzunehmen braucht, können, von bloßem Zufall ganz abgesehen, zwei entlegene Stellen der flimmernden Kammer trotz inkoordinierter Kammertätigkeit synchron oder isorhythmisch schlagen, und zwar in folgender Weise: Die Maximalfrequenz, deren eine Muskelfaser in der Zeiteinheit fähig ist, hängt von der Länge ihrer jeweiligen refraktären Phase ab, diese wieder vom jeweiligen Zustande der Muskelfaser. Da dieser nicht für alle Muskelfasern des Ventrikels gleich ist, wird es, wie Hering für das Flimmern (l. c. 1917) hervorhebt, bei entsprechend hoher Reizfrequenz zu partiellen Asystolien kommen müssen. Dies kann beim Bestehen mehrerer, gleichzeitig tätiger Reizbildungsstellen natürlich zu einer Inkoordination der Herztätigkeit führen, es muß aber auch dazu führen, daß beim Vorhandensein mehrerer Reizbildungszentren z. B. mit der Reizfrequenz X, oder mehr als X, alle jene Teile

Bei Überleitungsstörungen schlagen Vorhöfe und Ventrikel anisorhythmisch und bei atrioventrikulärer Automatie können sie synchron schlagen. Dieselben Überlegungen gelten natürlich auch für den Vergleich der Tätigkeit von zwei oder mehr Punkten der gleichen Herzabteilung.

der Herzmuskulatur, deren Maximalfrequenz, ihrer refraktären Phase entsprechend, gerade etwa $X - A$ ist, auch wenn sie von verschiedenen Reizursprungsstellen erregt werden, sich mit der für sie maximalen Frequenz $X - A$ kontrahieren werden. Es werden in diesem Falle also voneinander entfernt liegende Stellen der Kammern auch bei völliger Inkoordination der Herztätigkeit isorhythmisch schlagen können, trotzdem sie der Führung verschiedener (evtl. auch verschieden frequenter) Reizzentren folgen. Daß sich hierbei, wie Rothberger und Winterberg es sahen, gelegentlich auch ein (gleich- oder gegensinniger) Alternans der betreffenden zwei Stellen finden kann, ist gar nicht verwunderlich, sondern nur der Ausdruck dafür, daß ein Teil der Muskulatur dieses gerade verzeichneten Bezirkes eine maximale Kontraktionsfrequenz hat, die noch niedriger ist als $X - A$, sich deshalb bei jeder zweiten Kontraktion noch im refraktären Stadium befindet und diese nicht mitmacht.

Da somit die zwei Hauptbegründungen, auf die Rothberger und Winterberg ihre Ansicht stützen, nicht stichhaltig sind, andererseits hingegen die Vergleichung gleichzeitig aufgenommener Ekg. und Part.-Eg., sowie zweier Part.-Eg. in der Mehrzahl der Fälle eine Inkoordination der Kammertätigkeit beim Flimmern zu beobachten gestattet, so muß wohl, solange der Nachweis koordinierter Herztätigkeit beim Flimmern nicht tatsächlich erbracht wird, das Kammerflimmern auch weiterhin als eine höchst frequente inkoordinierte Herzkammertätigkeit aufgefaßt werden.

Ist die Ursprungsreizbildung beim Flimmern polytop?

Es ist bekannt, daß beim normalen, koordinierten Herzschlage die Reizbildung insofern stets polytop ist, als der Herzmuskulatur gleichzeitig an vielen Stellen durch das Reizleitungssystem die Leitungsreize (Hering), die die Muskelkontraktion auslösen, übermittelt werden. Für den besonderen Fall des Flimmerns kann die Frage deshalb nur lauten: Ist die Ursprungsreizbildung beim Kammerflimmern mono- oder polytop? Denn der Ursprungsreiz (Hering) ist beim normalen Herzschlage immer monotop.

Hering hat beim Kammerflimmern eine Polytopie der Ursprungsreizbildung angenommen, weil er beim Zerschneiden flimmernder Hundeherzen in mehrere miteinander nicht zusammenhängende Stücke die einzelnen Teile noch eine Zeitlang weiterflimmern sah. Kronecker¹⁾ hat 1884 dieselbe Erscheinung beobachtet und auch Garrey (l. c.) hebt diese Tatsache hervor. Ferner sprechen nach Hering auch die im Ekg. auftretenden Schwebungen beim Flimmern (l. c. S. 22) für eine Interferenz mehrerer Rhythmen. Das gelegentliche Vorkommen mul-

¹⁾ Zit. nach H. E. Hering, Der Sekundenherztod, S. 22.

tipler Ursprungsreize geben auch Rothberger und Winterberg beim Kammerflimmern an, schreiben ihm aber keine wesentliche Bedeutung zu. Hingegen geben sie zu, daß der so häufige Formwechsel im Df.-Eg. mit der Theorie multipler Ursprungsreize beim Flimmern in gutem Einklang steht. Ich glaube, daß sich auch die inkoordinierte Herztätigkeit beim Flimmern mit der Annahme polytoper Ursprungsreize am besten erklären läßt. So vieles aber auch für die Annahme polytoper Ursprungsreize beim Kammerflimmern spricht, so scheint doch diese Frage noch nicht ohne weiteres zu entscheiden zu sein. Auch die Mines-Garrey-de Boersche Ansicht ist, wenigstens für das um vieles einfacher gebaute Kaltblütlerherz und bei diesem für die als „Wogen und Wühlen“ bezeichnete Erscheinung nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, bedürfte aber auch hier noch eingehender experimenteller Prüfung. Diese Autoren sehen in einer Verkürzung der refraktären Phase und verlangsamter Reizleitung die Bedingungen für das Auftreten von Kontraktionen im Sinne der Mines-Garreyschen „Circus contractions“. Garrey sagt (l. c. S. 412) darüber: „It is in these ‚circus contractions‘ determined by the presence of blocks, that we see the essential phenomena of fibrillation.“ De Boer verwahrt sich zwar (s. oben) dagegen, hierin das Wesen des Flimmerns zu sehen (wohl aber nach seinen zit. Arbeiten das „gehäufte Extrasystolie“) und hält Flimmern nur dann für möglich, „wenn die Erregung viele Male, aber ruckweise durch eine Herzabteilung herumgeht“. De Boer verweist auf eine spätere Mitteilung, in der er dieses bisher nicht ganz klar dargelegte Thema genauer behandeln will. Eine solche habe ich bisher nicht gefunden.

Es ist schon beim Kaltblütlerherzen schwer verständlich, wie die genannten Erscheinungen (verkürzte Refraktärperiode und verlangsamte Erregungsleitung) die Erscheinung des Flimmerns erklären sollen. Noch schwieriger ist dies, wenn man die im Part.-Eg. und Df.-Eg. festgestellten Frequenzen der Kontraktionen einer Stelle des Säugetierventrikels berücksichtigt. Auf die extrem frequente Reizbildung nehmen die Erklärungsversuche des Flimmerns von Mines-Garrey-de Boer keine Rücksicht.

Es ist deshalb für den Säugetierventrikel, bei dem ich z. B. im Part.-Eg. Kontraktionsfrequenzen einer Kammerstelle bis zu 18 in der Sekunde sah, das Zustandekommen des Flimmerns bloß durch eine verkürzte refraktäre Phase, verlangsamte Erregungsleitung und de Boers „fraktionierte Ventrikelsystolen“ nicht gut vorstellbar, denn die letzteren müßten, wenn ich de Boers Ausführungen recht verstanden habe, bei Aufnahme mehrerer Part.-Eg. doch meist Isorhythmie der Kontraktionen der verschiedenen Ventrikelstellen ergeben, was tatsächlich, wie ich in den vorliegend mitgeteilten Versuchen zeigen konnte, nicht

der Fall ist. Auch kann man die postulierte Verlangsamung der Erregungsleitung bei so hohen Frequenzen nicht ohne weiteres anerkennen.

Was jedoch auch beim Säugetierventrikel etwa für eine einheitliche Ursprungsreizstelle beim Flimmern sprechen könnte, ist wohl der Umstand, daß das eben noch lebhafteste Flimmern mitunter wie mit einem Schläge aufhören und die postundulatorische Pause einsetzen kann (siehe unsere Abb. 8). Dies läßt sich in der Tat besser verstehen, wenn man eine monotope, als wenn man eine polytope Ursprungsreizbildung annimmt. Andererseits ist es jedoch auch eine bekannte Tatsache, daß wenn etwa beim künstlich durchströmten, flimmernden Hundeherzen durch Einstellen der Durchströmung oder KCl-Injektion die Herzmuskulatur zum Stillstand gebracht wird, einzelne, oft nur ganz kleine Bezirke des Ventrikels noch sehr lange Zeit weiterflimmern können, was eventuell im Sinne einer Polytopie der Reizbildung gedeutet werden könnte. Die Frage nach der Zahl der Ursprungsreize beim Kammerflimmern scheint demnach noch keinesfalls geklärt zu sein.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Die Betrachtung des Part.-Eg. einer beliebigen Stelle der Ventrikeloberfläche beim Kammerflimmern zeigt, daß sich der Kontraktionsablauf an ein und derselben Stelle beim Flimmern in allen beobachteten Fällen außerordentlich oft, mitunter fast unaufhörlich ändert.

2. Die gleichzeitige Verzeichnung zweier Part.-Eg. der Ventrikel beim Flimmern ergibt, daß irgendwelche gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Form, Größe, Richtung und Frequenz der Ausschläge beider Kurven meist nicht nachzuweisen sind. Das gleiche gilt von dem gleichzeitig aufgenommenen Part.-Eg. und Ekg. beim Kammerflimmern.

3. Das Bestehen einer inkoordinierten Herztätigkeit, der Anyso-rhythmie der einzelnen Kammerteile, läßt sich mit der verwendeten Versuchsanordnung beim Kammerflimmern meist nachweisen.

4. Wo sich beim Kammerflimmern für kurze Zeit die isorhythmische Tätigkeit zweier voneinander entlegener Stellen der Herzkammern nachweisen ließ, kann dies nicht als ein Beweis koordinierter Kammertätigkeit angesehen werden.

5. Die Frage, ob die Ursprungsreizbildung beim Kammerflimmern stets polytop ist, kann vorläufig nicht entschieden werden.

Über die Wirkung parasymphaticotroper Mittel (Physostigmin und Scopolamin) auf die quergestreifte Muskulatur des Menschen mit besonderer Berücksichtigung der elektrischen Erregbarkeit.

Von
E. Frank und M. Nothmann.

(Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau [Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Minkowski].)

(Eingegangen am 20. Mai 1921.)

In mehreren Arbeiten hat der eine von uns¹⁾ zu erweisen gesucht, daß im quergestreiften Muskel sich ein Substrat verbirgt, welches funktionell einem glatten Muskel gleichgesetzt werden darf. Dieses Substrat (daß uns mit Grützner, Botazzi, Joteyko morphologisch im Sarkoplasma gegeben scheint) bedingt die echt tonischen Phänomene, die am quergestreiften Muskel zur Beobachtung gelangen. Wir verstehen unter tonischer Leistung die Fähigkeit, aktiv eingenommene oder passiv erteilte Stellungen ohne Energieaufwand zu fixieren, sowie die beim glatten Muskel längst erkannte, beim quergestreiften aber unter experimentellen und pathologischen Bedingungen ebenfalls sehr deutliche Eigenschaft, verschiedene Längen ohne Spannungsänderung anzunehmen (Plastizität, fühlbare Rigidität).

Das Tonussubstrat des Skelettmuskels wird wie der glatte Muskel vom vegetativen Nervensystem im fördernden und hemmenden Sinne beeinflußt, und zwar ist es der Parasympathicus, welcher — ähnlich wie an den Muskelwänden der Hohlgane (Blase, Uterus) und Kanalsysteme (Darm, Bronchialbaum) — den Tonus des quergestreiften Muskels bedingt und verstärkt, während der Grenzstrangsympathicus antagonistisch wirkt, Tonusnachlaß und Erschlaffung herbeiführt. Diese Ansicht wird besonders durch die Tatsache nahegelegt, daß die auf die Erfolgsorgane des vegetativen Nervensystems wirkenden Pharmaca auch eine sehr ausgesprochene Beeinflussung des Skelettmuskels erkennen lassen. Dabei zeigt sich eben, daß das Physostigmin, welchem wir heute eine elektive Steigerung der Erregbarkeit an den Synapsen zwischen

¹⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 45 u. 46. — Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 31. — Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 70. 1921. — Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. (gemeinsam mit Alexander-Katz u. Stern) Bd. 90.

parasymphathischem Nerv und Erfolgsorgan zuschreiben, den Tonus des quergestreiften Muskels sehr merklich erhöht.

Harnack und Witkowski erwähnen bereits 1876¹⁾ die Erschwerung der passiven Bewegungen bei starker Physostigminvergiftung des Hundes. Heubner²⁾ betont, daß das Tier bereits nach kleinen Physostigmingaben wie auf Stelzen geht, und wir selbst haben gesehen, daß durch Kombination mit Guanidin kleine, ohne weiteres vertragene Dosen bereits eine fühlbare Rigidität hervorrufen. Schweder³⁾ hat eingehend die Steifigkeit und Schwerfälligkeit beschrieben, in welche der Schlangenkörper durch Physostigmin versetzt wird. Bei einem Kranken mit Paralysis agitans haben wir die Rigidität der Kniestrecker nach Physostigmininjektion zu nur noch mit Mühe überwindbarer Starre anwachsen sehen. Daß der Angriffspunkt des Physostigmins im Muskel selbst zu suchen ist, haben Edmunds und Roth⁴⁾ nachgewiesen, indem sie zeigten, daß eine lang anhaltende tonische Contractur der Beinmuskeln des Huhns bei entnervter Extremität besonders frappant hervortritt und noch lange nach Degeneration der Nervenendigungen auslösbar ist. Schäffer⁵⁾ hat gezeigt, daß es Menschen gibt, bei welchen im Anschluß an die Arbeit eines Muskels in diesem eine Neigung zur Contractur auftritt, welche durch Physostigmin erheblich gesteigert werden kann und wiederum ihren Höhepunkt bei temporärer Ausschaltung des Nerven durch Plexusanästhesie erreicht. Diese Feststellungen sind auch deshalb sehr wichtig, weil es eine allgemeine Eigenschaft der elektiv sympathico- und parasymphathicomimetischen Mittel ist, daß sie nach Durchschneidung und Degeneration des Nerven das Erfolgsorgan erst recht und besonders stark erregen: insofern bei ihrer Einwirkung auf den quergestreiften Muskel die gleiche Erfahrung gemacht wird, dürfte die Gleichstellung des Tonussubstrates mit der Zelle eines glatten Muskels noch an Berechtigung gewinnen.

Die Erregbarkeitssteigerung des Tonussubstrates durch Physostigmin läßt sich beim Menschen, wie der eine von uns gemeinsam mit Laqua gezeigt hat, sehr schön durch das Studium des sog. idiomuskulären Wulstes demonstrieren. Bekanntlich ruft Beklopfen eines Muskels bei manchen Neuropathen und bei Unterernährten, Rekonvaleszenten resp. an zehrender Krankheit leidenden Individuen nicht nur eine rasche Zuckung hervor, sondern langsamer bildet sich eine streifen- oder höckerförmige Zusammenziehung der an den Reizort grenzenden Muskelpartie aus, welche den Reiz überdauert und langsam abklingt. Am stärksten ist dieses Verhalten bei den verschiedenen Formen der

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **5**.

²⁾ Ibidem **53**.

³⁾ Inaug.-Diss. Dorpat 1889.

⁴⁾ Amer. Journ. of physiol. **23**. 1908.

⁵⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 31 u. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **185**.

- Myotonie ausgeprägt, bei welcher die sehr erhebliche Muskelverdickung sich 10–30 Sekunden, ja noch länger zu erhalten pflegt.

Beim Gesunden ist die Erhebung des Muskels meist nur angedeutet, kaum sichtbar, eher als schmale Leiste für einen Moment fühlbar. Injiziert man aber 0,75, – 1,0 mg Physostigmin in einen Muskel, z. B. in den brachio-radialis, so entsteht nach kurzer Frist nahe der Injektionsstelle, bald auch weiter entfernt und an benachbarten Muskeln auf mechanischen Reiz ein Muskelwulst von gut 4–5 Sekunden Dauer; nach 10–20 Minuten ist die Steigerung der Erregbarkeit meist auch an der Muskulatur des anderen Armes nachzuweisen. Bei disponierten Individuen haben wir Wülste bis zu 10 Sekunden Dauer gesehen.

Beispiel:

a) Pat. Kr. (guter Ernährungszustand):

Vor Physostigmin: Brachio-radialis beiderseits: Wülste 2 Sek.

10 Min. nach 0,75 mg Physostigmin: Brachio-radialis beiderseits: 4–5 Sek.

10 „ „ 1 mg „ „ „ „ 5–6 „

10 „ „ 1,2 mg „ „ „ „ 5–6 „

b) Pat. M. (Habitus asthenicus) in schlechtem Ernährungszustande:

Vor Physostigmin: Brachio-radialis beiderseits: Wülste 4–5 Sekunden.

10 Min. nach Physostigmin: Brachio-radialis beiderseits: 7–8 Sekunden.

Biceps beiderseits: 10 Sekunden.

Die Reaktion des quergestreiften Muskels auf das Physostigmin ist mit diesen tonischen Erscheinungen durchaus nicht erschöpfend geschildert; viel auffälliger und deshalb auch viel mehr beachtet ist ein anderer Physostigmineffekt: starkes faszikuläres Zucken und Muskelflimmern, an welches sich bei Erhöhung der Dosis an Angstschauern oder Kälteschlottern erinnernde unregelmäßige Zitterstöße ganzer Muskeln und Muskelgruppen anschließen. Am Menschen sind diese Phänomene bereits mit kleinen Mengen des Alkaloids zu erzielen, welche unangenehme Nebenwirkungen in der vegetativen Sphäre meist noch gar nicht erzeugen. Es gibt unseres Erachtens kaum ein geeigneteres und harmloseres Mittel, um dem Lernenden den diagnostisch so wichtigen Begriff der fasciculären Zuckung vor Augen zu führen, als die Inkorporation von $\frac{1}{2}$ –1mg Physostigmin in einen Muskel, etwa den Brachio-radialis oder den Tibialis antiquus. Nach 10–15 Minuten bemerkt man, wie in sehr unregelmäßigen Intervallen bald hier bald da einzelne Bündel lebhaft zucken; auch in benachbarten Muskeln, z. B. im Triceps gelangt das Zucken zur Beobachtung; hier nimmt es mitunter die Form des fibrillären Wogens oder Flimmerns an, indem eine größere Muskelpartie in ganz feine rhythmische Bewegungen von minimalen Exkursionen gerät. Die ausgestreckten Hände können häufig nicht mehr ganz ruhig gehalten werden: die einzelnen Finger werden von unregelmäßigen und ungleichmäßigen Stößen erfaßt, die

9*

man als arhythmischen grobschlägigen Tremor bezeichnen könnte. Diese Muskelunruhe unterscheidet sich demnach durchaus vom Basedow- oder Adrenalin-tremor, welcher als ein viel feinschlägigeres rhythmisches Vibrieren wesentlich größerer Frequenz sich darstellt.

Man hat geglaubt, daß die genannten Reizerscheinungen des Physostigmins auf die Erregung der motorischen Nervenendigungen zurückzuführen seien; aber der eine von uns hat zeigen können, daß diese fasciculären Zuckungen und Zitterstöße offenbar abhängig von der Alteration des Tonussubstrates sind und daß sie, wenn der tonische Zustand des Muskels zur Norm zurückgebracht wird, sofort verschwinden. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß die Lokalanästhetica Cocain und Novocain die bis jetzt nicht bekannte Eigenschaft haben, ganz unabhängig vom Nervensystem und auch von den Nervenendigungen den tonischen Zustand des Muskels aufzuheben resp. einen krankhaften Hypertonus zu beseitigen, während Willkür und Reflexmotilität sowie die Zuckungsschwelle für den faradischen Nervenreiz unverändert erhalten bleibt¹). Diejenige Änderung der physikalisch-chemischen Beschaffenheit des Tonussubstrates, welche sich als Steigerung des Tonus zu erkennen gibt, bedeutet zugleich einen Reiz für den Fibrillenapparat, so daß man von einer sarkoplasmatischen oder tonogenen Fibrillenaktion sprechen muß. Das Physostigmin bringt also die fasciculären Zuckungen und die Zitterstöße nicht unmittelbar hervor, sondern auf dem Umwege über das Sarkoplasma. Das Fibrillenspiel wird so zum Indicator der Sarkoplasmabeeinflussung, allerdings nicht zu einem übermäßig scharfen; denn die erhöhte Anspruchsfähigkeit läßt sich bereits sehr deutlich nachweisen, wenn spontane Reizerscheinungen noch fehlen. Als feineres Reagens dürfen zwei bis jetzt noch nicht bekannte Wirkungen des Physostigmins gelten: die Steigerung der mechanischen und der galvanischen Erregbarkeit. Als idiomuskuläre Zuckung wird bekanntlich eine rasche Kontraktion durch mechanische Reizung des Muskels bezeichnet; sie ist immer dann besonders lebhaft, wenn sich ein idiomuskulärer Wulst bildet, als dessen Vorschlag man sie geradezu betrachten kann. Mit Hilfe des Physostigmins läßt sich nun die mechanische Übererregbarkeit künstlich mit leichter Mühe hervorrufen, so daß es beim Beklopfen des Muskels zu mächtigen Schleuderbewegungen kommen kann; sie geht auch hier Hand in Hand mit der Ausbildung des Wulstes und beschränkt sich wie dieser nicht auf den unmittelbar von dem Pharmakon betroffenen Muskel, sondern geht auch auf die Nachbarschaft und später auf die gesamte Muskulatur über. Sie ist auch an dem durch Lumbalanästhesie dezentralisierten Muskel — ja sogar in

¹) Wir gehen hier auf diese Dinge nicht weiter ein, weil sie in den eingangszitierten Arbeiten eingehend besprochen sind (besonders: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 90).

besonderem Ausmaße — zu finden und wird durch Novocainmengen, welche die motorische Nervenendigung noch gar nicht tangieren, auch wenn sie vorher durch Physostigmin ad maximum getrieben war, völlig vernichtet, so daß der Schlag auf den novocainisierten Muskel ohne jede Wirkung bleibt. Die contractile Substanz der Fibrille ist demnach einer direkten mechanischen Reizung nicht zugänglich; die idiomuskuläre Zuckung ist vielmehr wiederum das Beispiel einer reinen sarkoplasmatogenen Fibrillenaktion.

Wenn durch Zustandsänderungen des Sarkoplasmas eine Aktion des Fibrillenapparates ausgelöst werden kann, dann drängt sich die Schlußfolgerung auf, daß es eine Summation der sarkoplasmatischen Erregung und eines der Fibrille unmittelbar oder durch den motorischen Nerven zugeführten Reizes geben muß; es wäre z. B. zu fragen, ob das Physostigmin den Muskel gegenüber einer elektrischen Reizung des Nerven erregbarer macht. Dies ist nun tatsächlich der Fall, aber nur, wenn man den Nerven mit dem galvanischen Strome reizt, während eine Änderung der sog. indirekten faradischen Erregbarkeit nicht zu konstatieren ist.

Wir wählten zur Untersuchung den mittelschwer erregbaren Nervus radialis und den Musculus brachio-radialis. Als Reizelektrode benutzten wir die Stintzingsche Normalelektrode von 3 qcm Oberfläche. Wir gingen stets so vor, daß wir von der lebhaften Zuckung absteigend die Grenze bestimmten. Zunächst stellten wir die normale Erregbarkeit vom Nerven- und Muskelpunkt fest, die uns bei stets mehrmals wiederholter Prüfung im Einzelfall sehr gleichmäßige Werte lieferte. 15—20 Minuten nach Injektion von 0,75—1,5 mg Physostigmin salicyl. in den brachio-radialis wurde von neuem untersucht. Es zeigte sich ausnahmslos, daß die indirekte und direkte galvanische Erregbarkeit weit über jede Fehlergrenze hinaus gesteigert wurde. Diese Steigerung erstreckte sich bei Reizung des Nerven auf alle Glieder der Zuckungsformel, am wenigsten auf die an sich ja schon niedrig liegende KSZ; dafür trat der KSTe schon sehr frühzeitig auf, manchmal bei Werten, die um rund 50% unter den ursprünglichen lagen. Über diese Verhältnisse, insbesondere über das beträchtliche Absinken der Anodenzuckungen orientiert die folgende Tabelle:

Tabelle I. Prüfung der galvanischen Erregbarkeit vom Nerven aus vor und 10—15 Minuten nach Injektion von 1 cem Physostigmin in den Brachio-radialis.

1. F. M. (Radialis).			2. K. F. (Radialis).		
normal		Physostigmin	normal		Physostigmin
0,8—1,8	KSZ	0,8—1,2	1,5—1,8—2,2	KSZ	0,9—1,0
—	ASZ	—	1,2	ASZ	1,4
4,2	AOeZ	2,0	8,0—9,0	AOeZ	4,5
—	KOeZ	—	—	KOeZ	—
6,0—8,0	KSTe	4,0	8,0	KSTe	8,0

Tabelle I (Fortsetzung).

3. G. K. (Radialis)			4. H. G. (Radialis).		
normal	Physostigmin		normal	Physostigmin	
1,3	KSZ	1,1	2,0	KSZ	1,7
—	ASZ	8,0	4,8	ASZ	2,2—2,4
1,9	AOeZ	1,4	6,0	AOeZ	3,2
—	KOeZ	—	13,0	KOeZ	10,0
8,0	KSTe	4,5—5,0	12,0	KSTe	6,0—8,0
4,5	AOeTe	4,2			
5. A. W. (Radialis).			6. F. M. (Radialis), derselbe wie 1.		
normal	Physostigmin		normal	1,5 ccm Physostigmin	
1,8—2,2	KSZ	2,0	1,2	KSZ	0,6
4,2—4,5	ASZ	2,8—3,0	—	ASZ	6,0
6,0	AOeZ	4,8	4,0	AOeZ	1,8
>25,0 (nicht auszulösen)	KOeZ	22,0	—	KOeZ	—
7,0	KSTe	4,0—4,2	5,0—6,0	KSTe	3,5
7. H. N. (Radialis).			8. F. K. (Radialis).		
normal	Physostigmin		normal	Physostigmin	
0,8 1,2	KSZ	0,6	0,9	KSZ	0,8
3,4	ASZ	2,6	2,4	ASZ	2,2
2,4	AOeZ	1,8	4,0	AOeZ	2,8
>20,0 (nicht auszulösen)	KOeZ	20,0	—	KOeZ	—
6,0	KSTe	3,6	5,0	KSTe	3,4
9. A. V. (Radialis).			10. M. H. (Radialis).		
normal	Physostigmin		normal	Physostigmin	
0,4	KSZ	0,2—0,3	2,0	KSZ	1,4
2,4	ASZ	1,8	6,0	ASZ	1,8
2,2	AOeZ	1,6	4,2	AOeZ	3,4
13,0—14,0	KOeZ	10,0	12,0	KOeZ	10,0
6,0	KSTe	2,6	5,0	KSTe	3,8
11. A. B. (Radialis).			12. M. E. Gravid. M. X. (Radialis).		
normal	Physostigmin		normal	Physostigmin	
1,6	KSZ	1,0	1,0	KSZ	0,8
3,4	ASZ	2,0	6,0	ASZ	3,2
4,6	AOeZ	2,2	2,8	AOeZ	2,8
—	KOeZ	—	—	KOeZ	14,0
8,0	KSTe	4,6	5,2	KSTe	4,6
13. M. S. Gravid. M. IX. (Radialis).			14. I. S. Gravid. M. VIII. (Radialis).		
normal	Physostigmin		normal	Physostigmin	
1,8	KSZ	1,4—1,6	2,0—2,2	KSZ	1,3
3,8	ASZ	3,4	6,0	ASZ	3,8
7,0	AOeZ	3,2	4,6	AOeZ	3,6
15,0—16,0	KOeZ	13,0	—	KOeZ	18,0
8,0	KSTe	3,2	7,0	KSTe	5,0

Tabelle I (Fortsetzung).

15. S. M. Gravid. M. VIII. (Radialis).		16. M. M. Gravid. M. VI. (Radialis).	
normal	Physostigmin	normal	Physostigmin
2,2	KSZ 1,8	1,0	KSZ 0,6
5,0—6,0	ASZ 4,5	3,6	ASZ 3,0
6,0—7,0	AOeZ 5,0	3,0	AOeZ 1,8
—	KOeZ 14,0	10,0	KOeZ 8,0
10,0	KSTe 8,0	7,0	KSTe 4,0—5,0

17a. H. M. Bronchotetanic (Ulnaris).		17b. Dieselbe, 14 Tage später, frei von klinischen Erscheinungen.	
normal	Physostigmin	normal	1,2 ccm Physostigmin
0,5	KSZ 0,5	0,7	KSZ 0,7
0,9	ASZ 0,8	1,4	ASZ 1,4
2,5	AOeZ 1,8	1,2	AOeZ 1,2
2,6	KOeZ 1,9	—	KOeZ 7,0
—	KSTe 4,0	2,2	KSTe 1,6

18. F. G. (Ulnaris)		19. H. M. (Ulnaris).	
normal	Physostigmin	normal	Physostigmin
0,9	KSZ 1,0	1,2	KSZ 0,6
2,8	ASZ 2,3	2,2	ASZ 1,4
6,0	AOeZ 2,2	3,0	AOeZ 1,6
—	KOeZ —	—	KOeZ —
5,0	KSTe 3,8	6,0	KSTe 2,8

20. P. W. (Ulnaris).	
normal	Physostigmin
1,4	KSZ 0,6
2,6	ASZ 1,2
4,0	AOeZ 2,3
—	KOeZ —
6,0	KSTe 3,4

Hervorzuheben ist, daß AnSZ in zwei Fällen überhaupt erst nach Physostigmin zu erhalten war. Besonders bemerkenswert ist, daß es einige Male gelang — allerdings bei hohen Stromstärken — KOeZ auszulösen, die vorher durch den bis zur Grenze der Erträglichkeit gesteigerten Strom nicht hervorgerufen werden konnten.

Hochschwängere Frauen sollen nach Seitz¹⁾ eine gesteigerte galvanische Erregbarkeit aufweisen, die er in 10% der Fälle als „subtetanisch“ bezeichnet. In fünf von uns untersuchten Fällen (Fall 12—16) unterscheiden sich die Zahlen — am Radialis wenigstens — eigentlich wenig von normalen; aber gerade bei ihnen war durch Physostigmin stets die KOeZ hervorzulocken, resp. die bei zweien bereits bestehende deutlich herabzudrücken. Diese graviden Frauen erwiesen sich aber auch im übrigen auffällig empfindlich gegen das Physostigmin; während die

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 16.

Dosis von 1 mg im allgemeinen nur ganz ausnahmsweise Nebenwirkungen hat, trat bei ihnen allen Speichelfluß, Schweißausbruch und Erbrechen ein, also eine ausgesprochene vagotonische Reaktion.

Tabelle II. Prüfung der galvanischen Erregbarkeit vor und nach Injektion von 1 ccm Physostigmin bei Reizung vom Muskel aus. Geprüft wurde am Muskelpunkt des zur Injektion benutzten Brachioradialis.

1. F. M.		Physostigmin		2. A. W.		Physostigmin	
normal				normal			
2,8		KSZ	1,0	3,6—3,8		KSZ	3,6
3,3		ASZ	2,0	6,0		ASZ	4,3—4,5
—		AOeZ	—	8,0		AOeZ	8,0
—		KOeZ	—	—		KOeZ	† —
—		KSTe	—	12,0		KSTe	10,0
				—		ASTe	14,0—15,0
3. G. K.		Physostigmin		4. A. G.		Physostigmin	
normal				normal			
3,2		KSZ	2,8	1,4		KSZ	1,2—1,4
5,0		ASZ	3,0	2,0		ASZ	1,2
—		AOeZ	—	10,0		AOeZ	7,0
—		KOeZ	—	—		KOeZ	—
—		KSTe	—	10,0		KSTe	10,0
5. R. N.		Physostigmin		6. F. L.		Physostigmin	
normal				normal			
1,2		KSZ	1,0	2,8		KSZ	1,2
2,2		ASZ	1,5	4,2		ASZ	1,8
5,0		AOeZ	3,6	—		AOeZ	—
—		KOeZ	—	—		KOeZ	—
10,0		KSTe	5,0—6,0	8,0		KSTe	4,6

Tab. II lehrt, daß auch bei Reizung des Muskels die gesteigerte Erregbarkeit zum Ausdruck kommt; die Öffnungszuckungen, die meist nicht auszulösen waren, konnten allerdings auch nach Einwirkung des Pharmacons nicht wahrgenommen werden.

In striktem Gegensatz zu dieser überaus deutlichen Beeinflussung der galvanischen Erregbarkeit steht die Unverrückbarkeit der Schwelle für den faradischen Reiz.

Tabelle III. Prüfung der faradischen Erregbarkeit vor und nach Injektion von 1 ccm Physostigmin.

1. K. H.		Physostigmin	
normal			
89 mm	Rollenabstand ...	Musculus brachio-radialis ...	98 mm Rollenabstand.
94 „	„	Nervus radialis	94 „ „
91 „	„	Plexus brachialis	96 „ „
2. L. B.			
95 mm	Rollenabstand ...	Musculus brachio-radialis ...	99 mm Rollenabstand.
89 „	„	Plexus brachialis	90 „ „

Tabelle III (Fortsetzung).

3. J. K.		Physostigmin	
normal			
90 mm	Rollenabstand ...	Musculus brachio-radialis ...	98 mm Rollenabstand.
96 „	„	... Plexus brachialis	97 „ „
91 „	„	... Nervus radialis	95 „ „
4. H. Sch.			
82 mm	Rollenabstand ...	Musculus brachio-radialis ...	85 mm Rollenabstand.
90 „	„	... Plexus brachialis	91 „ „
5. D. G.			
84 mm	Rollenabstand ...	Musculus brachio-radialis ...	87 mm Rollenabstand
88 „	„	... Plexus brachialis	88 „ „

Vielleicht ist bei direkter Reizung des Muskels eine Andeutung einer Erregbarkeitssteigerung zu konstatieren (obwohl erst ein viel größeres Material gestatten würde, zu entscheiden, ob so kleine Änderungen des Rollenabstandes aus der Fehlergrenze herausfallen). Bei faradischer Erregung des N. radialis oder des Brachialplexus aber haben wir eine Änderung der Erregbarkeit vor und nach Physostigmin überhaupt nicht erkennen können.

Diese Dissoziation zwischen indirekter galvanischer und faradischer Erregbarkeit ist unseres Erachtens ein weiteres wichtiges Beweisstück zugunsten der Ansicht, daß Physostigmin nicht die motorische Nervenendigung oder die Muskelfibrille selbst übererregbar macht. Wäre dies der Fall, so ließe sich nicht leicht einsehen, warum die Erregbarkeitssteigerung bei Anwendung des faradischen Stroms nicht ebenfalls in die Ersehung tritt.

Wie es kommt, daß bei abnormer Erregbarkeit des Tonussubstrates nur der durch den konstanten Strom ausgelöste Nervenimpuls sich früher auswirkt, ist nicht ganz leicht zu erklären; die Ursachen müssen wohl die nämlichen sein wie bei der Tetanie, bei welcher meist ja auch nur eine galvanische, nicht aber eine faradische Übererregbarkeit sich nachweisen läßt. Wahrscheinlich hängt das Phänomen irgendwie mit der zu kurzen Dauer der Öffnungsinduktionsstöße, die ja das bei der faradischen Reizung Wirksame sind, zusammen. Unter bestimmten Umständen läßt sich übrigens zeigen, daß der Zustand des Sarkoplasmas doch auch für den Erfolg des faradischen Nervenreizes nicht ganz gleichgültig ist. Durch die Untersuchungen von Pal¹⁾ und Rotberger²⁾ wissen wir nämlich, daß ein durch Curarisierung faradisch unerregbar gewordener Nerv nach Physostigmininjektionen wieder

¹⁾ Zentralbl. f. Physiol. 14. 1900.

²⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 92.

anspricht, ebenso wie sich die bereits erloschene Spontanatmung wieder herstellen kann.

Wenn es richtig ist, daß durch Reizung parasymphathischer Endorgane mechanische und galvanische Übererregbarkeit des quergestreiften Muskels hervorgerufen werden kann, dann müßten sich diese Zeichen auch finden lassen bei Individuen, die im vegetativen Nervensystem stigmatisiert sind, speziell bei sog. Vagotonikern. Dies scheint nun wirklich zuzutreffen. Peritz¹⁾ hat unter dem Namen Spasmophilie der Erwachsenen einen Symptomenkomplex abzugrenzen versucht, der -- abgesehen von einer hier nicht weiter zu diskutierenden Veränderung des Blutbildes -- durch Steigerung der galvanischen Erregbarkeit (AOeZ unter 2,5 M. A., KSTe unter 5 M. A. am Medianus untersucht), ausgeprägten idiomuskulären Wulst, Facialisphänomen und Aschner-sches Symptom gekennzeichnet ist. Wir halten die Bezeichnung „Spasmophilie“ für wenig glücklich und die Beziehungen zu dem gleichnamigen Symptomenkomplex der Säuglinge für sehr fragwürdig. Peritz¹⁾ hat unseres Erachtens Neuropathen mit starker Übererregbarkeit im vegetativen Nervensystem und besonderer Bevorzugung der vagotonischen Komponente vor sich gehabt und gezeigt, daß bei solchen Menschen notwendigerweise auch an der quergestreiften Muskulatur Zeichen der gesteigerten Erregbarkeit sich nachweisen lassen. Diese Zeichen sind identisch mit den von uns nach Physostigmininjektion erzeugten: sie sind nichts anderes als die Auswirkung der abnormen Reizbarkeit des Parasympathicus resp. seiner neuro-plasmatischen Endapparate.

II.

Die Wahrscheinlichkeit, daß im Plasma des quergestreiften Muskels eine parasymphathische Rezeptivsubstanz vorhanden ist, wird noch dadurch erhöht, daß der Antagonist des Physostigmins an den vegetativen Organen, das Scopolamin, imstande ist, sämtliche bis jetzt aufgeführten durch das Physostigmin erzeugten oder verstärkten Effekte zu paralisieren oder in ihr Gegenteil zu verkehren. Bis jetzt war lediglich bekannt, daß durch Scopolamin eine Muskeler schlaffung eintritt, noch bevor die schlafmachende Wirkung einsetzt, und daß die Rigidität und der Tremor bei der Paralysis agitans gemildert werden; als Erklärung wurde wohl meist eine zentrale Einwirkung angenommen. Die folgenden Ergebnisse zeigen, daß das Scopolamin auch peripher angreift und seine segensreiche Wirkung bei der Parkinsonschen Krankheit wohl zum überwiegenden Teil dieser im Endorgan vor sich gehenden Blockierung nervöser parasymphathischer Impulse verdankt.

¹⁾ Zeitschr. f. klin. Med. **77**, 1913.

Injiziert man 0,0005 g Scopolamin hydrobrom. in den Brachio-radialis, so ist die mechanische Erregbarkeit stark herabgesetzt; gibt man Physostigmin und Scopolamin gleichzeitig, so ist von den lebhaften Zuckungen, mit denen der physostigminisierte Muskel auf Beklopfen antwortet, nichts zu merken. Die faszikulären Zuckungen werden durch nachträgliche Injektion des antagonistischen Pharmacons stark herabgemindert, nicht selten vollständig unterdrückt.

Auch auf die Ausbildung des idiomuskulären Wulstes wirkt das Scopolamin sehr deutlich im Sinne der Hemmung. Individuen, bei denen er leicht auslösbar ist, reagieren auf Scopolamin derart, daß nur noch nach stärkstem Klopfen für ganz kurze Zeit ein Wulst entsteht. Auch die künstliche Erzeugung des idiomuskulären Wulstes durch Physostigmin gelingt bei der Kombination mit Scopolamin nicht mehr oder wenigstens nur in sehr abgeschwächtem Maße: es ließ sich die Wirkung von 0,00075 g Physostigmin durch 0,0004 g Scopolamin fast vollkommen aufheben.

Folgende Protokolle dienen zur Illustration:

a) Pat. Kr. (Normal- und Physostigminwerte s. oben S. 131).

Derselbe Pat. nach 0,0005 Scopol. hydrobr.: Kein Wulst. Nach 0,0004 Scopol. + 0,75 Physostigmin: Wülste schwer auslösbar, bestehen nur kurze Zeit. Keine fibrillären Zuckungen.

b) Pat. M. (Normal- und Physostigminwerte s. oben S. 131). 0,0004 Scopolamin. hydrobr. 10 Minuten nach der Injektion sind die Muskelwülste nur noch nach stärkstem Beklopfen für kurze Zeit auslösbar (1—2 Sek.) Mechanische Erregbarkeit herabgesetzt. 0,75 mg Physostigm. sal. + 0,0004 Scopolamin. hydrobr. Fibrilläre Zuckungen entstehen nicht. Die Muskelwülste sind schwerer auslösbar und bestehen nur kurze Zeit (2—3 Sek.). Physostigminzittern nicht vorhanden.

Der Einfluß des Scopolamins auf die direkte und indirekte galvanische Muskererregbarkeit entspricht dem Verhalten bei mechanischer Reizung. Man muß stärkere Ströme wählen, um die Minimalzuckung zu erzielen. Schließungs- und Öffnungszuckungen sind gleichmäßig an der Herabsetzung beteiligt. Dagegen konnte eine Einwirkung auf die faradische Erregbarkeit des Muskels von uns ebensowenig wie beim Physostigmin beobachtet werden, gleichgültig, ob wir den Muskel direkt oder den Radialis resp. den Plexus reizten.

Tabelle IV. Prüfung der galvanischen Erregbarkeit a) vom Nerven, b) vom Muskel vor und nach Injektion von 0,0005 Scopolamin. hydrobrom.

a) Reizung vom Nerv.

1. A. N. (Radialis).			2. H. L. (Radialis).		
normal	Scopolamin		normal	Scopolamin	
0,8	KSZ	1,1	1,0	KSZ	1,5
3,2	ASZ	3,2	1,5	ASZ	2,5
2,2	AOeZ	2,5	2,8—3,0	AOeZ	6,0
—	KOeZ	—	18,0	KOeZ	22,0
3,5	KSTe	4,5	4,8	KSTe	12,0

Tabelle IV (Fortsetzung).

3. M. B. (Radialis).

normal		Scopolamin	
		5 Min. nachher	20 Min. nachher
1,0	KSZ	1,8	2,2
4,8	ASZ	5,0	8,0
3,8	AOeZ	4,6	6,0
—	KOeZ	—	—
6,0	KSTe	6,0	8,0

5. A. V. (Radialis).

normal		Scopolamin	
1,8	KSZ	2,2	
2,4	ASZ	6,0	
3,4	AOeZ	7,0	
—	KOeZ	—	
4,6	KSTe	8,0—9,0	

7. M. N. (Ulnaris).

normal		Scopolamin	
1,2	KSZ	1,6	
1,8	ASZ	3,0	
3,2	AOeZ	4,2	
—	KOeZ	—	
6,0	KSTe	6,0	

4. E. G. (Radialis).

normal		Scopolamin	
1,7	KSZ	1,7	
4,8	ASZ	4,8—5,0	
2,8	AOeZ	4,8	
—	KOeZ	—	
6,0	KSTe	8,0	

6. F. H. (Ulnaris).

normal		Scopolamin	
0,8	KSZ	1,6	
1,2	ASZ	2,0	
2,2	AOeZ	4,6	
—	KOeZ	—	
2,8	KSTe	6,0	

8. R. P. (Ulnaris).

normal		Scopolamin	
1,1	KSZ	1,1	
3,2	ASZ	4,5	
2,0	AOeZ	3,0	
—	KOeZ	—	
4,8	KSTe	8,0	

b) Reizung vom Muskel.

1. B. J. (Brachio-radialis).

normal		Scopolamin	
0,8	KSZ	2,2	
2,0	ASZ	3,6	
5,0—6,0	AOeZ	6,0	
—	KOeZ	—	
8,0—10,0	KSTe	10,0	

3. A. S. (Brachio-radialis).

normal		Scopolamin	
0,4	KSZ	1,2	
1,2	ASZ	3,2	
—	AOeZ	—	
—	KOeZ	—	
13,0	KSTe	16,0	

5. H. K. (Brachio-radialis).

normal		Scopolamin	
0,9	KSZ	2,2	
2,2	ASZ	3,6	
4,8	AOeZ	6,0	
—	KOeZ	—	
—	KSTe	—	

2. R. Z. (Brachio-radialis).

normal		Scopolamin	
1,4	KSZ	2,8	
2,6	ASZ	3,2	
—	AOeZ	—	
—	KOeZ	—	
—	KSTe	—	

4. B. M. (Brachio-radialis).

normal		Scopolamin	
1,4	KSZ	3,0	
3,6	ASZ	5,0—6,0	
6,0	AOeZ	10,0	
—	KOeZ	—	
4,8	KSTe	8,0—10,0	

Tabelle V. Prüfung der faradischen Erregbarkeit unter den gleichen Bedingungen.

1. H. Sch.			
normal			Scopolamin
78 mm	Rollenabstand ...	Musculus brachio-radialis ...	81 mm Rollenabstand.
86 „	„ „	... Plexus brachialis	86 „ „
2. E. R.			
normal			Scopolamin
91 mm	Rollenabstand ...	Musculus brachio-radialis ...	92 mm Rollenabstand.
85 „	„ „	... Plexus brachialis	85 „ „
3. D. H.			
normal			Scopolamin
87 mm	Rollenabstand ...	Musculus brachio-radialis ...	87 mm Rollenabstand.
88 „	„ „	... Plexus brachialis	90 „ „

Zusammenfassung.

Die parasympathicotropen Antagonisten Physostigmin und Scopolamin zeigen ihr gegensätzliches Verhalten auch am quergestreiften Muskel. Sie greifen an der rezeptiven Substanz des Tonussubstrates an. Dies läßt sich mit klinisch verwendbaren Dosen am Menschen an einem rein tonischen Phänomen, dem sog. idiomuskulären Wulst, erweisen, welcher durch Physostigmin erst deutlich hervorgerufen oder erheblich verstärkt, durch Scopolamin stark abgeschwächt werden kann. Durch die Alteration des Tonussubstrates gewinnen die beiden Pharmaca auch Einfluß auf die Aktion der Muskelfibrillen (sarkoplasmatische oder tonogene Fibrillenaktion). Physostigmin ruft bei intramuskulärer Injektion am Menschen faszikuläre Zuckungen, grobschlägigen, arhythmischen Tremor und Steigerung der mechanischen Erregbarkeit hervor, Scopolamin ist imstande, diese Physostigminwirkung hintanzuhalten. Zu den vom Zustand des Tonussubstrates abhängigen Funktionen des Muskels ist auch seine galvanische Erregbarkeit, insbesondere die vom Nerven her ausgelöste (indirekte) zu rechnen, welche durch Physostigmin erheblich gesteigert, durch Scopolamin sehr deutlich abgeschwächt werden kann. Die direkte und indirekte faradische Erregbarkeit scheint nach Anwendung dieser beiden Pharmaca unbeeinflußt zu bleiben.

Chemisch-physikalische Blutuntersuchungen zur Frage der Protoplasmaaktivierung.

Von
A. Frisch und W. Starlinger.

(Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik in Wien [Vorstand: Hofrat Professor N. Ortner].)

(Eingegangen am 30. Mai 1921.)

Den Begriff der Protoplasmaaktivierung prägte Weichardt für die Reaktionsänderung des Organismus im Sinne einer allgemeinen Leistungssteigerung hervorgerufen durch parenterale Zufuhr verschiedener körperfremder Eiweißstoffe. Die Erhöhung der allgemeinen Vitalität sollte durch die vermehrte Tätigkeit der einzelnen Organe bedingt werden.

Obwohl nun zur Beurteilung des Verhaltens des Gesamtorganismus jedes einzelne Organ mit den verschiedensten Methoden auf möglichst viele Funktionsänderungen zu prüfen wäre, so hat doch von jeher und gewiß mit Recht das Blut als Indicator für die meisten im Körper ablaufenden Vorgänge gegolten und ist deshalb auch im Sinne der vorliegenden Frage vorwiegend Gegenstand der experimentellen Untersuchung gewesen. Dabei wurde entsprechend der allgemein angenommenen Ansicht über das Wesen der Protoplasmaaktivierung für jede positive Änderung einer Eigenschaft oder Komponente des Blutes auf Zufuhr von Proteinkörpern die Beziehung zu irgendeinem Organ gesucht und im Sinne einer erhöhten Leistung desselben gedeutet. So galt die Leukocytose als Folge einer gesteigerten Tätigkeit des hämatopoetischen Systems, die Fibrinogenvermehrung als solche des Knochenmarks und der Leber, für deren vermehrte Tätigkeit außerdem auch der erhöhte Blutzuckerspiegel sprach. Nur die Anreicherung mit Antikörpern und der beschleunigte Ablauf der Gerinnung wurde auf die gesteigerte Leistungsfähigkeit aller Zellen des Körpers bezogen, wobei die kürzere Gerinnungszeit als Folge einer in größerem Umfange stattfindenden Ausschüttung von „Thrombokinase“ erklärt wurde.

Die Fragestellung, von der unsere eigenen Untersuchungen ausgingen, setzte sich zum Ziel, festzustellen, ob außer der Zufuhr spezifischen und unspezifischen Eiweißes auch andere Einwirkungen, die den ganzen Körper zu beeinflussen scheinen, wie Röntgenstrahlung und penetrie-

render thermischer Reiz (Diathermie) von gleichen oder ähnlichen Reaktionen des Körpers beantwortet würden. Zutreffendenfalls sollte dann versucht werden, daraus Anhaltspunkte für eine einheitliche theoretische Grundlage der Protoplasmaaktivierung zu gewinnen.

Inzwischen haben unabhängig von uns Kaznelson und Lorant¹⁾, von ähnlicher Fragestellung ausgehend, gefunden, daß die Allgemeinwirkung von parenteraler Eiweißzufuhr und Röntgenstrahlung auf den Gesamtorganismus prinzipiell die gleiche zu sein scheint. Auf die Einzelheiten werden wir im Verlauf der Mitteilung zurückkommen.

Von den Bestandteilen und Eigenschaften des Blutes prüften wir in jeder Untersuchung den Fibrinogen- und Serumeiweißwert, die Gerinnungszeit und den Blutgerinnungsbeschleunigungsfaktor nach Stephan²⁾. Warum wir gerade diese Faktoren zur Untersuchung auswählten, hat seinen Grund darin, daß wir, wie später noch auszuführen sein wird, gerade aus der Beurteilung ihrer Wechselwirkung einen Einblick in das Verhalten der Eiweißkörper zu gewinnen hofften, was uns für die vorliegende Frage am wichtigsten schien. Als Versuchspersonen dienten uns ausschließlich Lungentuberkulose und dies einerseits deshalb, weil wir unter einheitlichen Bedingungen arbeiten wollten und glauben, daß Differenzen, bedingt durch die individuelle Verschiedenheit des klinischen Prozesses, leichter bei der gleichen Krankheit erkannt und so bei der Beurteilung des Versuchseffektes ausgeschaltet werden können als bei verschiedenen Erkrankungen, und andererseits, weil wir als Vertreter der spezifischen Eiweißzufuhr das Tuberkulin in Anwendung brachten. Wir verfügen insgesamt über 70 Fälle mit 240 Untersuchungen, bei deren jeder die erwähnten Faktoren gleichzeitig geprüft wurden. Im allgemeinen entnahmen wir täglich vier Blutproben: früh, mittag, nachmittag und abends, doch erstreckten sich die Versuche manchmal auch auf den nächsten bzw. sogar übernächsten Tag. Der biologische Reiz wurde jeweils im Verlauf der ersten Stunde nach der ersten Untersuchung gesetzt.

A. Die Eiweißkörper des Blutes.

I. Das Fibrinogen.

Bevor wir an die Besprechung der experimentellen Beeinflussung gehen, ist es notwendig, die Frage der Entstehung des Fibrinogens kurz zu erörtern.

In älterer Zeit verlegte man die Bildungsstätte des Fibrinogens in die verschiedensten Organe, bis sich in neuerer Zeit ein Teil der Autoren für das Knochenmark, der andere für die Leber entschied. Die erstere

¹⁾ Kaznelson und Lorant, Münch. med. Wochenschr. **68**, 5. 1921.

²⁾ Stephan, Münch. med. Wochenschr. **67**, 11. 1920.

Theorie stellte Müller¹⁾ auf, da er auf Injektion abgetöteter Bakterienkulturen neben einer Fibrinogenvermehrung im Blute eine solche auch im Knochenmarke erzielte und zwar von solcher Intensität, daß sie durch den Blutgehalt allein nicht erklärbar schien; als weitere Stütze dieser Auffassung sah man die die Fibrinogenvermehrung begleitende Leukocytose als Ausdruck der Knochenmarksreizung an. Den zweiten Standpunkt vertrat vor allem Wohlge m u t²⁾, der auf Unterbindung der Ausführungsgänge des Pankreas aus einer Vermehrung des diastatischen auch auf eine Ausschüttung des proteolytischen Fermentes in das Blut schloß, es aber merkwürdigerweise nur an der Leber angreifen ließ, weil diese auf verschiedene Weise deutlich reagierte (Glykogenausschüttung, Erhöhung des Reststickstoffs parallel der Fibrinogenvermehrung, mikroskopisch-strukturelle Veränderungen). Schon früher hatte man bei Phosphorvergiftung der Leber einerseits eine Verminderung, ja Verschwinden des Fibrinogens, andererseits aber auch die Fähigkeit des Blutes, Fibrinogen aufzulösen, feststellen können [Corin und Ansiaux³⁾]; ebenso können auch andere die Leber schädigende Gifte eine Ungerinnbarkeit des Blutes hervorrufen [Jacoby⁴⁾, Whipple⁵⁾].

Diesen Ansichten stellten Herzfeld und Klinger⁶⁾ in jüngster Zeit ihre durch überzeugende Versuche gestützte neue Theorie der Fibrinogenentstehung entgegen, die darin gipfelt, daß die Eiweißkörper des Blutes entsprechend ihrem Dispersitätsgrade eine kontinuierliche Abbaureihe des Organeiweißes darstellen, deren erste Stufe der niedrigst-disperse Bluteiweißkörper, das Fibrinogen ist und somit durch die Größe seiner Fraktion den Umfang des Organabbaues erkennen läßt. Wir selbst haben uns auf Grund eigener Arbeiten von der hohen Wahrscheinlichkeit dieser Theorie überzeugt und dies um so mehr, als sich unseres Erachtens die oben erwähnten Versuche zum mindesten ebensogut im Sinne Herzfeld und Klingers deuten lassen. Denn warum sollte in Wohlge m u t's Versuchen das proteolytische Ferment, das in das Blut übertritt, speziell nur die Leber schädigen? Es scheint doch viel näherliegend, anzunehmen, daß außer den Leberzellen auch andere empfindliche Organzellen derart geschädigt werden, daß sie dem Zerfall und damit dem Abbau ihres Eiweißes unterworfen werden, aus welchem dann die Vermehrung des Fibrinogens resultiert, dessen weitere Aufspaltung in der parallelgehenden Erhöhung des Reststickstoffs zum Ausdruck kommt. Und zum Verständnis des Verschwindens des Fibrinogens auf Grund leberschädigender Einflüsse ist der Schlüssel ohne weiteres in der Angabe

¹⁾ Müller, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **6**, 454.

²⁾ Wohlge m u t, Berl. klin. Wochenschr. **4**. 1917.

³⁾ Corin und Ansiaux, Zit. Malys Jahrb. **24**, 642. 1895.

⁴⁾ Jacoby, Zeitschr. f. physikal. Chemie **30**, 178. 1900.

⁵⁾ Whipple, Chem. Zentralbl. **1**, 1685. 1914.

⁶⁾ Herzfeld und Klinger, Biochem. Zeitschr. **83**, 42. 1917.

der Autoren selbst zu finden, daß das Blut unter diesen Umständen die Fähigkeit erhält, das Fibrinogen aufzulösen. Unter diesen Umständen scheint eben ein so schneller Weiterabbau des Fibrinogens einzusetzen, daß es, kaum frei geworden, schon wieder zerstört wird. Aus dem Parallelgehen des Fibrinogens und der Leukocytenzahlen schließlich auf eine gemeinsame Ursprungsstätte schließen zu wollen, geht aus verschiedenen Gründen nicht an: Erstens, weil bekanntlich mit einer starken Leukocytenausschüttung auch ein starker Leukocytenabbau einsetzt, der nach Herzfeld und Klinger wieder Fibrinogen frei werden läßt, zweitens, weil ein durch irgendwelche äußere Gründe bedingter intensiverer Organabbau auch eine Leukocytenausschwemmung bewirken kann (Entzündung) und drittens, weil der Parallelismus zwischen Leukocyten und Fibrinogen tatsächlich nicht regelmäßig auftritt, worauf schon ältere Autoren (Pfeiffer) wiederholt hingewiesen und was auch wir öfters beobachtet haben. Und was schließlich die im Verhältnis zum Blutfibrinogengehalt stärkere Anreicherung im Knochenmark betrifft, so scheinen uns auch diese Versuche nicht zwingend zu sein, da man ebensogut eine bei dem hohen Gehalt des Knochenmarks an empfindlichen Zellen durchaus mögliche Schädigung dieser mit konsekutivem Zerfall annehmen kann.

Wenn nun tatsächlich eine Vermehrung des Fibrinogengehaltes nicht im Sinne einer Leistungssteigerung der Leber und des Knochenmarks, sondern im Sinne eines erhöhten Eiweißabbaues allgemeiner Natur zu deuten ist, so muß uns natürlich das Wesen der Protoplasmaaktivierung in wesentlich anderem Lichte erscheinen.

Im folgenden seien nun unsere Versuche im Zusammenhang mit der Literatur dargelegt und besprochen, jedoch nur im Rahmen der Feststellung und des Vergleiches der ermittelten Tatsachen, auf deren Deutung im Sinne der vorstehend gegebenen Ausführungen erst am Ende des experimentellen Teiles eingegangen werden soll.

Methodik: Die Blutentnahme erfolgte mittels paraffinierter Spritze aus der möglichst schwach und kurz gestauten Armvene. Das Fibrinogen bestimmten wir mit der von Winternitz¹⁾ angegebenen Methode als Differenz der Eiweißwerte von Plasma und Serum.

1. Die Beeinflussung des Fibrinogens durch spezifische Eiweißzufuhr: Tuberkulin (als Erst- und Reinjektion in Dosen zwischen 0,02—0,2 mg).

In der Literatur liegt nur eine Bemerkung Modrakowskis und Orators²⁾ vor, daß sie auf Injektion von Tuberkulin ebenso wie auf Zufuhr unspezifischer Eiweißkörper bei der Erstinjektion eine nach

¹⁾ Winternitz, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **51**. 1910.

²⁾ Modrakowski und Orator, Wien. klin. Wochenschr. **35**. 1917.

3—4 Stunden auftretende Fibrinogenvermehrung, bei der Reinjektion einer Fibrinogenverminderung beobachten konnten, worauf sich der Fibrinogenspiegel subakut für einige Tage auf einen etwas höheren als den Ausgangswert einstellte; die Spezifität der Reaktion war insofern gewahrt, als die Fibrinogenvermehrung auf Erstinjektion von Tuberkulin auch bei schon vorausgegangenen Injektionen von Proteinkörpern eintrat.

Was nun unsere eigenen Versuche betrifft, so müssen wir vor allem feststellen, daß schon die unbeeinflusste Tageskurve des Fibrinogens bei Kranken berücksichtigenswertes Schwankungen unterliegen kann, was von allen Autoren, die sich bis jetzt mit Fibrinogenbestimmungen am Menschen befaßt haben, obwohl ihnen als Versuchspersonen Kranke dienten, nicht berücksichtigt wurde. Es mußte daher unsere erste Aufgabe sein, sowohl bei Gesunden als Kranken die Schwankungen, wie sie durch Nahrungsaufnahme, Bewegung und sonstige Einflüsse des täglichen Lebens bedingt werden, zu studieren. Dabei zeigte sich nun, daß sich der Fibrinogengehalt zwar bei Gesunden in sehr engen Grenzen hält, nicht aber bei Kranken, wo, wie schon vorweggenommen, Veränderungen nicht unbeträchtlicher Natur auftreten können, wofür wir als Beleg zwei Beispiele anführen.

Prot.-Nr.	Zeit der Untersuchung	Eiweißwert	Eiweißwert	Fibrinogen
		d. Plasmas	des Serums	
		‰	‰	‰
11.	8 ^h	8,83	8,43	0,40
	12 ^h	9,52	9,07	0,45
	5 ^h	9,22	8,77	0,45
	8 ^h	9,29	8,87	0,42
15.	8 ^h	7,93	7,70	0,23
	12 ^h	7,87	7,68	0,19
	5 ^h	8,04	7,85	0,19

Man wird also gut tun, mit der Beurteilung nicht allzu großer Ausschläge im Sinne einer Vermehrung oder Verminderung des Fibrinogens sehr vorsichtig zu sein.

Bei unseren beeinflussten Fällen konnten wir durchaus nicht jene Einheitlichkeit und Gesetzmäßigkeit finden wie die beiden genannten Autoren. Obwohl auch wir bei den weitaus meisten Untersuchungen eine deutliche Fibrinogenschwankung nach oben verzeichnen konnten, so war das durchaus nicht immer der Fall. Wir konnten manchmal sowohl keine Änderung des Fibrinogengehaltes feststellen als auch eine ausgesprochene Senkung, ohne dafür als Erklärung die verschiedene Wirkung der Erst- und Reinjektion geben zu können. Dagegen trat auch in unseren Fällen die Änderung des Fibrinogengehaltes schon im Verlauf der ersten Stunden auf und sank meist schon am Abend desselben Versuchstages wieder ab. Doch wollen wir die Möglichkeit

einer längere Zeit andauernden geringen Fibrinogenerhöhung nicht leugnen, dazu aber bemerken, daß vereinzelt Stichproben aus den ersten Tagen nach der Injektion, die nur wenig erhöhte Werte ergeben, in Anbetracht der oben ausgeführten starken Normalschwankungen keine zwingende Beweiskraft besitzen. Die folgenden Versuchsprotokolle sollen Beispiele für die erwähnten Möglichkeiten geben:

Prot.-Nr.	Zeit der Untersuchung	Eiweißwert d. Plasmas %	Eiweißwert des Serums %	Fibrinogen %	Art der Injektion
56.	8 ^h	9,24	9,03	0,21	Erstinjektion
	12 ^h	9,63	9,32	0,31	
	5 ^h	9,46	9,24	0,22	
1.	8 ^h	8,34	7,91	0,43	Reinjektion.
	12 ^h	8,56	7,72	0,84	
	4 ^h	7,93	7,13	0,80	
	8 ^h	7,84	7,02	0,82	
35.	8 ^h	9,23	8,73	0,50	Erstinjektion.
	12 ^h	9,35	8,92	0,43	
	4 ^h	8,62	8,19	0,43	
	8 ^h	8,78	8,43	0,35	
19.	8 ^h	7,98	7,65	0,33	Reinjektion.
	12 ^h	7,76	7,55	0,21	
	4 ^h	7,85	7,57	0,28	
	8 ^h	7,76	7,48	0,28	
44.	8 ^h	8,75	8,32	0,43	Erstinjektion.
	12 ^h	8,62	8,17	0,45	
	4 ^h	8,54	8,11	0,43	
	8 ^h	8,62	8,17	0,45	
25.	8 ^h	8,71	8,45	0,26	Reinjektion.
	12 ^h	8,47	8,19	0,28	
	5 ^h	8,73	8,47	0,26	
	8 ^h and. Tags.	8,78	8,49	0,29	

Bei der Durchsicht der angeführten Protokolle ergibt sich ohne weiteres, daß sowohl bei der Erst- als auch bei der Reinjektion eine Schwankung nach oben (Prot. 56,1), nach unten (Prot. 35, 19) auftreten bzw. überhaupt ausbleiben kann (Prot. 44, 25); hinzugefügt sei noch, daß ein Parallelismus zwischen Allgemeinreaktion und Fibrinogenänderung nicht gesetzmäßig nachweisbar war.

2. Die Beeinflussung des Fibrinogens durch spezifische Eiweißzufuhr: Milch und Pferdeserum (als Erst- und Reinjektion in Dosen von 5 cem intragluteal).

Das Verhalten des Fibrinogens auf Zufuhr von Proteinkörpern war schon mehrmals Gegenstand eingehenden Studiums, wobei allerdings

die kritische Überprüfung der vielfach nicht einheitlichen Ergebnisse durch die Verschiedenheit der angewandten Untersuchungsmethoden, die oft, wie die von Wohlgemuth, nur relative nicht absolute Werte liefern, erschwert wird. Als erster berichtete Moll¹⁾ [Methode nach Reye²⁾] über beträchtliche Fibrinogenvermehrung bei Tieren auf parenterale Zufuhr verschiedenster Eiweißkörper, wobei der Anstieg im Verlauf der ersten 12–24 Stunden auftrat, seinen Höhepunkt nach drei bis vier Tagen erreichte, um dann langsam wieder abzusinken; besonders ausgiebig konnte die Steigerung durch die Kumulationswirkung mehrerer Injektionen erzielt werden. Am Menschen prüfte als erster van den Velden³⁾ [Methode nach Wohlgemuth⁴⁾] diese Versuche nach und fand eine chronische 8–12 Tage anhaltende Fibrinogenvermehrung, die in den ersten 6–7 Stunden auftrat, was weitere Versuche Loewys⁵⁾ [Methode nach Winternitz⁶⁾] im wesentlichen bestätigte. Die eingehendste Prüfung der Frage verdanken wir Modrakowski und Orator⁷⁾ (Methode nach Winternitz), die regelmäßig auch nach Proteinkörperverabreichung die schon bei Besprechung der Tuberkulinwirkung geschilderten Reaktionen beobachteten. Als letzter schließlich beschäftigte sich Togawa Tokuji⁸⁾ mit dem Verhalten des Fibrinogens auf parenterale Eiweißzufuhr und fand bei Tieren nach Injektion von Auto Serum und Serum der gleichen Art eine sofort auftretende und höchstens 30 Minuten dauernde Fibrinogenvermehrung (Methode von Wohlgemuth).

Hinsichtlich unserer eigenen Versuche können wir uns kurz dahin aussprechen, daß die Wirkung des Tuberkulins und der Proteinkörper sich in nichts unterschied, wodurch das Wesen der Spezifität unseres Erachtens nicht im mindesten berührt wird, da in den minimalen Dosen, die bei Alttuberkulin deutliche Ausschläge auch in unserem Sinne hervorrufen, Proteinkörper überhaupt keine Wirkung erkennen lassen.

Wenn wir nun die Resultate der erwähnten Autoren mit den unsrigen vergleichen, erscheint das differente Ergebnis, daß die zitierten Forscher immer, wir nur in einem Großteil unserer Fälle, eine Fibrinogenvermehrung zu verzeichnen hatten, am leichtesten dadurch erklärbar, daß wir uns erinnern, wie groß schon die normalen Tagesschwankungen sein können. Namentlich bei der Durchsicht der Fälle Loewys, der übrigens auch nur „in fast allen Fällen“ einen deutlichen Ausschlag erhielt.

¹⁾ Moll, Wien. klin. Wochenschr. **44**, 1215. 1913.

²⁾ Reye, Inaug.-Diss. Straßburg 1898.

³⁾ Van den Velden, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **114**. 1914.

⁴⁾ Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. **25**, 78. 1910.

⁵⁾ Loewy, Zentralbl. f. inn. Med. **833**. 1916.

⁶⁾ Winternitz, l. c.

⁷⁾ Modrakowski und Orator, l. c.

⁸⁾ Togawa Tokuji, Biochem. Zeitschr. **109**. 1920.

konnten wir uns bei Fibrinogenvermehrungen, die nur eine ganz geringfügige Erhöhung des Ausgangswertes darstellten, Zweifel über die von Loewy gegebene Deutung nicht verhehlen. Über die Dauer der Fibrinogenvermehrung haben wir uns schon im ersten Abschnitt ausgesprochen und kommen nun zum wichtigsten und unüberbrückbaren Gegensatz in der Frage der verschiedenen Wirkung der Erst- und Reinjektion, wo schon Moll einerseits und Modrakowski und Orator andererseits durchaus verschiedene Beobachtungen machten. Unsere eigenen Befunde geben zwar auch keine endgültige Klärung dieser Frage, da wir sowohl nach Erst- als auch nach Reinjektion sowohl Fibrinogenvermehrung als -verminderung beobachten konnten, doch die von Modrakowski und Orator gefundene strenge Gesetzmäßigkeit glauben wir unbedingt ablehnen zu müssen.

3. Die Beeinflussung des Fibrinogens durch Röntgenstrahlung.

Kaznelson und Lorant¹⁾ bestrahlten mit mittleren Dosen die verschiedensten Teile des Körpers: Milz, Leber, Gesamtabdomen, Lymphdrüsen und Extremitäten und beobachteten bei Bestrahlung der großen Drüsen und nur bei diesen fast konstant ein Ansteigen des Fibrinogengehaltes im Blute, das meist in den ersten Stunden, manchmal auch erst zu Beginn des nächsten Tages auftrat, wobei hier und da knapp nach der Bestrahlung vor dem Anstieg ein geringes Absinken zum Ausdruck kam.

Wir brachten einerseits die einfache diagnostische Durchleuchtung der Lunge in Anwendung, andererseits bestrahlten wir Milz und Lunge mit mittleren Dosen.

Das Ergebnis war wieder vollkommen parallel den Erfahrungen mit Tuberkulin und Proteinkörpern: in der überwiegenden Zahl der Fälle eine Vermehrung des Fibrinogengehaltes, daneben aber auch öfters ein Konstantbleiben oder Absinken. Die Wirkung von Durchleuchtung und Bestrahlung ergab keinen deutlichen Unterschied; was den Ort der Beeinflussung anlangt, so schien uns die Fibrinogenvermehrung bei Einwirkung auf die Lunge im allgemeinen stärker zu sein als bei Einwirkung auf die Milz, was in Hinblick auf unser Krankenmaterial (Lungentbc.!) recht erklärlich ist. Im folgenden soll für Lungendurchleuchtung, Lungenbestrahlung und Milzbestrahlung je ein Beleg für den Anstieg (Prot. 59, 54, 4), für die Konstanz (64, 39, 7) und für das Absinken (Prot. 17, 65, 30) gebracht werden. (S. Tab. S. 150.)

Zur Angabe von Kaznelson und Lorant, daß manchmal vor dem Fibrinogenanstieg ein kurz dauerndes Absinken zu beobachten ist, sei bemerkt, daß unseres Erachtens eine passagere Erniedrigung vor

¹⁾ Kaznelson und Lorant, l. c.

Prot.-Nr.	Art der Einwirkung	Zeit der Untersuchung	Eiweißwert d. Plasmas %	Eiweißwert des Serums %	Fibrinogen %
59.	Lungendurchleuchtung	8h	8,42	7,87	0,55
		12h	8,41	7,91	0,50
		5h	8,22	6,90	1,32
		8h and. Tags	8,45	7,91	0,54
64.	..	8h	7,95	7,46	0,49
		12h	7,90	7,46	0,44
		8h	7,59	7,14	0,45
17.	..	8h	7,85	7,03	0,82
		12h	7,46	6,85	0,61
		5h	7,20	6,77	0,43
54.	Lungenbestrahlung	8h	9,33	8,92	0,41
		5h	8,52	8,96	0,46
		8h and. Tags	9,00	8,37	0,63
		5h	8,75	8,34	0,41
39.	..	8h	7,73	7,20	0,53
		12h	7,96	7,44	0,52
		5h	7,86	7,37	0,49
		8h and. Tags	7,72	7,24	0,48
65.	..	8h	9,04	8,69	0,35
		12h	8,46	8,19	0,27
		5h	8,57	8,34	0,23
4.	Milzbestrahlung	8h	9,70	9,35	0,35
		12h	9,79	9,31	0,48
		5h	8,94	8,60	0,34
7.	..	8h	8,49	8,22	0,27
		12h	8,36	8,09	0,27
		5h	7,72	7,46	0,26
30.	..	8h	8,59	8,13	0,46
		12h	8,06	7,65	0,41
		5h	8,08	7,78	0,30

dem Anstieg wie zum Beispiel in Prot. 59 vollkommen durch die besprochenen unbeeinflussten Tagesschwankungen erklärt werden kann. Was die Dauer der Fibrinogenvermehrung anlangt, so gelangen in der Regel an dem der Bestrahlung folgenden Tag bereits wieder die Ausgangswerte zur Beobachtung, obwohl auch wir in Übereinstimmung mit Kaznelson und Lorant ausnahmsweise auch noch am nächsten Tag die Fibrinogenvermehrung anhalten sahen (Prot. 54).

4. Die Beeinflussung des Fibrinogens durch Diathermie.

Über die Wirkung penetrierender thermischer Reize auf das Fibrinogen konnten wir in der Literatur keine Angaben finden.

Bei unseren Versuchen diathermierten wir Milz und Leber, und zwar in der Art, daß die Reizelektrode jeweils über dem einen, die platte Elektrode über dem anderen Organ appliziert wurde. Die Einwirkung dauerte 20 Minuten und wurde in jedem Falle bis an die Grenze der subjektiven Erträglichkeit gesteigert.

Der Erfolg entsprach vollkommen dem in den früheren Abschnitten geschilderten, so daß wir uns darauf beschränken können, je ein typisches Beispiel für Anstieg, Gleichbleiben und Absinken des Fibrinogens zu geben. Wir wollen nur erwähnen, daß wir einen Unterschied entsprechend der Applikation der Reizelektrode auf Milz oder Leber nicht feststellen konnten.

Prot.-Nr.	Zeit der Untersuchung	Eiweißwert d. Plasmas %	Eiweißwert des Serums %	Fibrinogen %
5.	8h	9,77	9,33	0,44
	12h	9,52	8,92	0,60
	5h	9,01	8,69	0,32
3.	8h	8,22	7,98	0,24
	12h	8,75	8,49	0,26
	5h	8,26	8,00	0,26
6.	8h	9,60	9,20	0,40
	12h	9,22	8,92	0,30
	5h	9,18	8,90	0,28

In vergleichender Zusammenfassung können wir also sagen, daß die Wirkung aller von uns einer Prüfung unterzogenen Faktoren auf das Fibrinogen prinzipiell in dem Sinne dieselbe ist, als dieses in der überwiegenden Zahl der Untersuchungen mit einer Steigerung, daneben aber auch mit einem Absinken seines Wertes reagiert oder diesen überhaupt nicht ändert.

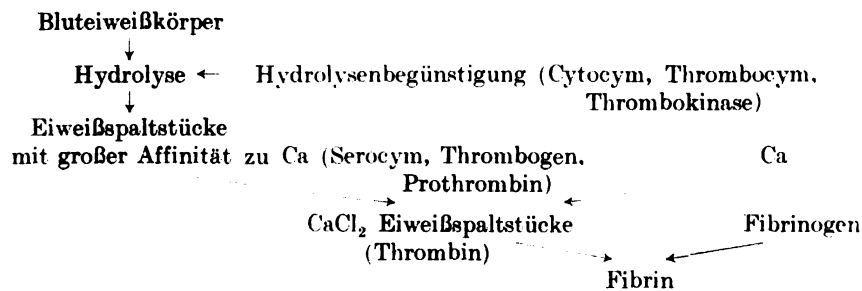
II. Die Eiweißwerte des Serums.

Was die Eiweißwerte des Serums anlangt, so konnten wir, wenn man die minimalen Schwankungen derselben überhaupt als Ausschläge auffassen will, was wir auf Grund der unbeeinflussten Tageskurven ablehnen zu müssen glauben, jedenfalls keine wie immer geartete Gesetzmäßigkeit erkennen; dies findet ja auch seine Erklärung in dem Bestreben des Organismus, die Gesamtfraktion der Eiweißkörper des Blutes in engen Grenzen möglichst aufrechtzuerhalten und nur eine Verschiebung der einzelnen Teilfraktionen untereinander zuzulassen. Diese aber kommt bei Bestimmung des Gesamtwertes der Serumeiweißkörper nicht zur Geltung.

B. Die Gerinnung des Blutes.

I. Die Gerinnungszeit.

Auch in dieser Frage erscheint es uns notwendig, den Gerinnungsmechanismus des Blutes auf Grundlage der modernen physikalisch-chemischen Auffassung von Herzfeld und Klinger¹⁾ kurz zu erörtern: Das Fibrinogen wird einerseits durch hochdisperse Eiweißbauprodukte in Form der NaCl-Salzverbindung in Lösung erhalten, andererseits durch jene Eiweißspaltstücke, die eine besonders starke Tendenz aufweisen, in die CaCl₂-Salzform überzugehen, gefällt, wenn diese Bindung eintritt. Diese Eiweißbauprodukte entstehen im Blutplasma durch hydrolytische Aufspaltung der Bluteiweißkörper und alle Stoffe und Vorgänge, die diese Eiweißhydrolyse begünstigen, wirken gerinnungsbeschleunigend; zu weit gehende hydrolytische Aufspaltung aber hat wegen des Polypeptidcharakters der Fällungskörper eine Gerinnungshemmung zur Folge. Im folgenden geben wir besseren Verständnisses halber das Schema im Sinne von H. und K. wieder und setzen in Klammer die „Fermente“, deren Wirkung die gleichen Vorgänge nach der alten Auffassung zum Ablauf brachte.



Methodik: Zur Bestimmung der Gerinnungszeit benutzten wir einen von uns konstruierten eigenen Apparat, der an anderer Stelle beschrieben werden soll. Hier sei nur bemerkt, daß die durchschnittliche unbeeinflusste Gerinnungszeit 20 Minuten beträgt und größere Ausschläge als 2–3 Minuten in der unbeeinflussten Tageskurve nicht vorkommen.

1. Die Beeinflussung der Gerinnungszeit durch Tuberkulin.

In der Literatur konnten wir keine Angaben über die Wirkung des Tuberkulins auf die Gerinnung des Blutes finden.

Wir selbst beobachteten ebenso wie beim Studium der Fibrinogenkurve eine in der größten Zahl der Fälle auftretende deutliche Gerinnungsbeschleunigung, manchmal aber auch eine Gerinnungshemmung bzw. ein refraktäres Verhalten, wofür wir je einen Beleg geben:

¹⁾ Herzfeld und Klinger, Biochem. Zeitschr. **75**. 1916.

Prot.-Nr.	Zeit der Untersuchung	Gerinnungszeit
56.	8 ^h	20 Min.
	12 ^h	13 ..
	5 ^h	10 ..
	8 ^h andern Tags	17 ..
53.	8 ^h	19 Min.
	12 ^h	18 ..
	5 ^h	20 ..
44.	8 ^h	17 Min.
	12 ^h	19 ..
	5 ^h	22 ..

Die Änderung der Gerinnungszeit trat in unseren Versuchen innerhalb der ersten Stunden nach der Injektion ein und war bei den Fällen, wo sich die Prüfung auf länger als 12 Stunden erstreckte, nach dieser Zeit regelmäßig verschwunden. Ebenso wie bei dem Verhalten des Fibrinogens konnte auch hier eine gesetzmäßige Übereinstimmung zwischen Allgemeinreaktion und Blutgerinnungszeit nicht beobachtet werden.

2. Die Beeinflussung der Gerinnungszeit durch unspezifische Eiweißzufuhr: Pferdeserum und Milch.

Die Angaben van den Veldens¹⁾, der auf paranterale Einverleibung von Proteinkörpern verschiedenster Art eine in den ersten Stunden beginnende und im allgemeinen 12 Stunden anhaltende Herabsetzung der Gerinnungszeit sah, fanden in vielfachen Versuchen R. Schmidts und seiner Schule²⁾, v. Döllkens³⁾ u. a. volle Bestätigung.

Und auch wir verzeichneten in enger Übereinstimmung mit den auf Zufuhr von Tuberkulin gemachten Beobachtungen meist eine Verkürzung der Gerinnungszeit, ohne aber verschweigen zu dürfen, daß auch die Verlängerung und Konstanz derselben in einer Reihe von Fällen nicht fehlten.

3. Die Beeinflussung der Gerinnungszeit durch Röntgenstrahlung.

Zu dieser Frage, die in letzter Zeit Gegenstand eifriger Forschung war, finden sich in der Literatur eine Reihe von Angaben, die sich teilweise schroff gegenüberstehen: Auf der einen Seite berichteten Stephan⁴⁾ und

¹⁾ Van den Velden, l. c.

²⁾ R. Schmidt und seine Schule, siehe Kaznelson, Berl. klin. Wochenschr. **406**. 1917.

³⁾ v. Döllken, Berl. klin. Wochenschr. **10**. 1919.

⁴⁾ Stephan, l. c.

nach ihm Jurasz¹⁾, Lewin²⁾ und Neuffer³⁾ über eine auf Milzbestrahlung mit mittleren Dosen auftretende starke Gerinnungsbeschleunigung, die im allgemeinen im Verlauf der ersten Stunden zur Geltung kam und nach 12 Stunden langsam wieder verschwand, welche Wirkung aber weiterhin auch bei Bestrahlung von Tumoren [Szenes⁴⁾], der Leber [Tichy⁵⁾] und schließlich überhaupt aller großen parenchymatösen Organe [Kaznelson und Lorant⁶⁾] beobachtet wurde, während sie bei Bestrahlung der Extremitäten (K. u. L.) ausblieb. Andererseits konnten Seitz und Wintz⁷⁾ bei Anwendung ihrer großen Dosen niemals eine Gerinnungsbeschleunigung, sehr oft aber eine Verzögerung beobachten. Zwischen diesen grundsätzlichen Meinungen suchten schon Kaznelson und Lorant dadurch zu vermitteln, daß sie auf die große Verschiedenheit in den Bestrahlungsdosen aufmerksam machten.

Wir konnten eine Beschleunigung der Gerinnung sowohl im Anschluß an Milzbestrahlung (Prot. 2) als auch auf Lungenbestrahlung (Prot. 54), ebenso wie auf bloße Lungendurchleuchtung (Prot. 48) beobachten.

Prot.-Nr.	Art der Einwirkung	Zeit der Untersuchung	Gerinnungszeit
2.	Milzbestrahlung	8 ^h	18 Min.
	„	12 ^h	15 „
	„	5 ^h	11 „
54.	Lungenbestrahlung	8 ^h	24 Min.
	„	12 ^h	17 „
	„	5 ^h	10 „
	„	8 ^h andern Tags	15 „
48.	Lungendurchleuchtung	8 ^h	23 Min.
	„	12 ^h	24 „
	„	5 ^h	13 „
	„	8 ^h andern Tags	23 „

Doch auch hier verzeichneten wir wiederholt eine Verlängerung oder Unveränderlichkeit der Gerinnungszeit. Nach 12 Stunden waren fast ausnahmslos wieder normale Verhältnisse aufgetreten.

4. Die Beeinflussung der Gerinnungszeit durch Diathermie.

In jüngster Zeit versuchten Nonnenbruch und Szyszka⁸⁾, angeregt durch die Erfolge Stephans mit der Milzbestrahlung, auch

¹⁾ Jurasz, Zentralbl. f. Chirurg. **46**. 1920.

²⁾ Lewin, Kongreß f. inn. Med. 1920.

³⁾ Neuffer, Münch. med. Wochenschr. **2**. 1921.

⁴⁾ Szenes, Münch. med. Wochenschr. **17**. 1920.

⁵⁾ Tichy, Zentralbl. f. Chirurg. **46**. 1920.

⁶⁾ Kaznelson und Lorant, l. c.

⁷⁾ Seitz und Wintz, Unsere Methode der Röntgentherapie. 1920.

⁸⁾ Nonnenbruch und Szyszka, Münch. med. Wochenschr. **37**. 1920.

durch die Milzdiathermie ein ähnliches Resultat zu erzielen und konnten auch in der Tat in den meisten Fällen eine Gerinnungsbeschleunigung hervorrufen, die sich von der durch Bestrahlung bedingten nur insofern unterschied, als sie schneller auftrat und von bedeutend kürzerer Dauer war.

Auch wir konnten bei der früher geschilderten Versuchsanordnung, also durch Diathermie von Milz und Leber, meist eine Gerinnungsbeschleunigung erzielen, die von der durch Röntgenstrahlung bewirkten nicht deutlich differierte. Daß sich auch hier eine Anzahl von Fällen refraktär verhielt oder mit einer Verlängerung der Gerinnungszeit antwortete, sei ausdrücklich festgestellt. Im folgenden führen wir für die Beschleunigung auf Milz- (Prot. 69) und Leberdiathermie (Prot. 70), und für die Verzögerung durch Milzdiathermie (Prot. 68) Beispiele an:

Prot.-Nr.	Art der Einwirkung	Zeit der Untersuchung	Gerinnungszeit
69.	Milzdiathermie	8 ^h	19 Min.
	„	12 ^h	10 „
	„	5 ^h	19 „
70.	Leberdiathermie	8 ^h	20 Min.
	„	12 ^h	15 „
	„	5 ^h	10 „
68.	Milzdiathermie	8 ^h	17 Min.
	„	12 ^h	21 „
	„	5 ^h	17 „

Zusammenfassend müssen wir also auch hier ebenso wie bei der Beurteilung des Verhaltens des Fibrinogens feststellen, daß sowohl durch spezifisches und unspezifisches Eiweiß wie durch Röntgenstrahlung und Diathermie die gleichen Veränderungen der Gerinnungszeit zu beobachten sind, indem sich diese meist erheblich verkürzt, manchmal aber auch verlängert oder überhaupt unverändert bleibt.

II. Der Gerinnungsbeschleunigungsfaktor (GBF).

Der GBF wird nach Stephan in folgender Weise ermittelt: $GZ =$ Gerinnungszeit, $KB =$ Kontrollblut, $S =$ Serum des auf seine Gerinnungsaktivität zu prüfenden Blutes, $GBF = \frac{GZ \text{ des } KB}{GZ \text{ des } (KB + S)}$; dieser Wert soll einen Gradmesser der „Fibrinfermentkonzentration“ darstellen und liegt beim Normalblut zwischen 1,4–1,8; auf Milzbestrahlung steigt er rapid an, erreicht nach 7–8 Stunden seinen Höhepunkt als Vielfaches des Ausgangswertes, auf welchem er 1–2 Tage verharret, um dann langsam wieder abzusinken, also die Verkürzung der Gerinnungszeit erheblich überdauert.

Wir konnten nun in keiner unserer Untersuchungen dieses von Stephan angegebene Verhalten des GBF beobachten. Zwar gerann auch in unseren Fällen das mit Serum versetzte Blut schneller als das nichtversetzte und zwar in fast regelmäßigem Parallelismus zum Grad der Gerinnungsbeschleunigung der das Serum liefernden Blutprobe; doch sank mit der wieder zunehmenden Gerinnungszeit sofort auch der GBF. ab und erreichte überhaupt nie einen höheren Wert als 3. Er gibt also nach unseren Ergebnissen genau das Verhalten der Gerinnungszeit wieder und kann nicht Anspruch darauf erheben, einen tieferen Einblick in den Anlauf des Gerinnungsmechanismus zu geben als diese.

Wir können auch nicht einsehen, warum die Erhöhung des GBF die Verkürzung der Gerinnungszeit überdauern soll, denn, wenn die Wirkung der als „Fibrinferment“ zusammengefaßten Faktoren einen Einfluß auf die Blutgerinnung hat, dann muß eben ein gewisser Parallelismus nachzuweisen sein.

C. Die Beziehung des Fibrinogens zur Blutgerinnungszeit.

Wir haben naturgemäß der Frage des Verhältnisses des Fibrinogens zur Blutgerinnungszeit unser besonderes Augenmerk zugewendet, um auf Grund eigener Untersuchungen zu einem Urteil zu gelangen, zumal da die in der Literatur vorliegenden diesbezüglichen Untersuchungen ein einheitliches Ergebnis durchaus vermissen lassen (van den Velden, Modrakowski und Orator). Diese Autoren konnten zwar in der größeren Zahl der Fälle eine der Fibrinogenvermehrung koordinierte Gerinnungsbeschleunigung finden, ein strenger Parallelismus ließ sich aber durchaus nicht feststellen. Unsere eigenen Untersuchungen ergaben das gleiche Resultat. Wir wollen hier nicht weiter auf diese Frage eingehen, da wir auf sie in der folgenden theoretischen Erörterung sogleich ausführlich zurückkommen werden.

Wenn wir nun an die Beantwortung unserer ersten Frage gehen ob neben der spezifischen und unspezifischen Eiweißzufuhr auch andere Faktoren gleichen oder ähnlichen Einfluß auf das Verhalten der Eigenschaften und Bestandteile nehmen und unsere Ergebnisse nach dieser Hinsicht überprüfen, müssen wir feststellen:

Es gelingt durch Röntgenstrahlung und penetrierenden thermischen Reiz ebenso wie durch Tuberkulin und Proteinkörper in der überwiegenden Zahl der Fälle eine Vermehrung des Fibrinogengehaltes und Beschleunigung der Gerinnung herbeizuführen. Neben dieser Wirkung kann nicht selten auch eine Verminderung des Fibrinogens und Verlängerung der Gerinnungszeit eintreten, bzw. eine Veränderung dieser Faktoren überhaupt unterbleiben. Ein gesetzmäßiger Unterschied in der Wirkung der Erst- und Reinjektion läßt sich weder bei Tuberkulin noch

bei Proteinkörpern feststellen. Ebenso kann das geschilderte Verhalten des Fibrinogens und der Gerinnungszeit bei Röntgenbestrahlung und Diathermie der verschiedensten parenchymatösen Organe (Lunge, Leber, Milz) hervorgerufen werden.

Wir können somit die erste Frage in dem Sinne beantworten, daß die als Protoplasmaaktivierung bezeichnete Änderung im Verhalten des Gesamtorganismus, soweit sie durch die vornehmsten Eigenschaften des Blutes widergespiegelt wird, prinzipiell in gleicher Weise durch spezifische und unspezifische Eiweißkörper, Röntgenstrahlung und Diathermie hervorgerufen werden kann.

Damit wenden wir uns unserer zweiten Aufgabe zu, eine einheitliche Deutung dieser Ergebnisse und der Protoplasmaaktivierung auf Grund der im vorgehenden geschilderten Eiweißtheorie von Herzfeld und Klinger zu versuchen:

Zur Vermehrung des Fibrinogens wird es immer dann kommen, wenn irgendwo im Körper Zellen zerfallen und ihr Eiweiß dem Abbau preisgeben, als dessen erste Stufe eben das Fibrinogen im Blute erscheint. Dieser Zellzerfall ist einerseits durch die entzündliche Hyperämisierung des kranken Herdes mit konsekutiver Gewebseinschmelzung, andererseits durch die Schädigung empfindlicher Organzellen bedingt, mit welcher Annahme die Tatsache im vollen Einklang steht, daß der gleiche Effekt durch Bestrahlung und Diathermie der verschiedensten Körperregionen zu erzielen ist; aber nur dann, wenn in ihrem Bereiche Zellverbände bestehen, die auf jede deletäre Einwirkung leicht im Sinne der Schädigung reagieren; das sind einerseits die hochentwickelten Parenchymzellen, andererseits die unreifen und hinfälligen Tumorzellen. Kommt es aber zur Vermehrung des Fibrinogens, so ist schon daraus allein eine Ursache für die Beschleunigung der Blutgerinnung gegeben, wie wir denn auch meist eine dem Ansteigen des Fibrinogenwertes parallelgehende Verkürzung der Gerinnungszeit feststellen konnten; dazu kommt als unterstützender Faktor, daß bei dem Abbau größerer Fibrinogenmengen auch jene Eiweißabbauprodukte, die infolge ihrer großen Affinität zum Calcium fibrinogenfällende Eigenschaften besitzen, in vermehrter Zahl frei werden. Geht aber die Proteolyse so schnell vor sich, daß die Neubildung des Fibrinogens von seiner Zerstörung übertroffen wird und der Abbau rasch über die Polypeptide hinausgeht, so wird eine Verminderung des Fibrinogens und Verzögerung der Gerinnung resultieren müssen. Ob etwa die von Seitz und Wintz beobachtete Verlängerung der Gerinnungszeit in diesem Sinne gedeutet werden könnte, muß dahin gestellt bleiben, solange nicht eingehende Untersuchungen über die differente proteolytische Wirkung großer und kleiner Röntgendosen vorliegen. Bleibt schließlich der deletäre Reiz

im Verhältnis zur Widerstandskraft der Zellen zu schwach, so werden weder das Fibrinogen noch die Blutgerinnungszeit eine Änderung ihrer Werte erfahren.

Diese Möglichkeiten stellen gewissermaßen die Haupttypen der eintretenden und ausbleibenden Reaktionen dar und demgemäß ist das wechselseitige Verhalten des Fibrinogens und der Gerinnungszeit in der Regel so, daß mit dem Ansteigen des Fibrinogens die Gerinnungszeit sich verkürzt, mit dem Absinken sich verlängert und mit der Konstanz ebenfalls unverändert bleibt. Doch lassen sich auch Fälle beobachten, wo einem Absinken des Fibrinogens dennoch eine Verkürzung der Gerinnungszeit und einem Anstieg eine Verlängerung koordiniert ist. Wir müssen dann auch die Erklärungsmöglichkeiten dahin kombinieren, daß im ersten Falle nur der Abbau des Fibrinogens schnell vor sich geht und zur Vermehrung der fällenden Eiweißabbauprodukte führt, wofür wir ein vollkommenes Analogon im Verhalten jeder chemischen Zerfallsreaktion finden, die parallel der Anhäufung der Abbauprodukte, wenn diese aus irgendwelchen Gründen nicht fortgeschafft werden können, sich verlangsamt; im zweiten Fall scheint der Abbau des Fibrinogens sehr langsam vor sich zu gehen, so daß trotz des in genügender Menge vorhandenen Fibrinogens die Fällung verspätet eintritt, weil die ausfallenden Abbauprodukte noch nicht in genügender Zahl vorhanden sind.

Wenn wir nun auf Grund der vorgehenden Ausführungen im Gegensatz zur früheren Auffassung, die das Wesen der Protoplasmaaktivierung in der Anspornung der Zellen zu vermehrter Tätigkeit sieht, diesen Vorgang als Zellzerfall erkannt haben, wie ist dann zu erklären, daß im Anschluß an die erwähnten Reize eine Erhöhung der Leistungsfähigkeit des Gesamtorganismus zu beobachten ist, wie sie besonders eindrucksvoll in der verstärkten Widerstandskraft gegen eine schädigende Infektion in Erscheinung tritt? Wir müssen das in dem Sinne deuten, daß auf den deletären Reiz vorwiegend die minderwertigen, in ihrer Widerstandskraft bereits geschwächten Zellen mit Zerfall reagieren, so daß einerseits aus deren Ausschaltung, andererseits aus der dadurch angeregten Regeneration frischer, junger Zellen eine Erhöhung des Leistungsniveaus des Gesamtorganismus resultiert.

Einiges über Chininwirkung auf Frostmuskeln.
**Kurze Bemerkung anlässlich der Arbeit von U. G. Bylsma: „Die
pharmakologische Wirkung von Vuzin und Eukupin“.¹⁾**

Von
C. G. Santesson.

(Aus der pharmakologischen Abteilung des Karolinischen mediko-chirurgischen
Instituts zu Stockholm.)

(*Eingegangen um 24. Mai 1921.*)

In seiner umfassenden und interessanten Arbeit über die Wirkung von Vuzin und Eukupin hat Bylsma diese Substanzen in vielen Hinsichten, so auch in bezug auf die Muskelwirkung, mit dem Chinin verglichen. Er benutzte dabei an Eskulenten die Läden-Trendelenburgsche Perfusionsmethode, die zuvor Secher²⁾ für denselben Zweck angewendet hat, und kam zu demselben Resultat wie dieser Forscher, nämlich daß das Chinin ebenso wie auch die anderen untersuchten Substanzen bei Ermüdungsreihen durchweg und auch von Anfang an die Leistungsfähigkeit des Muskels herabsetzt, die Ermüdung rascher eintreten läßt.

Vor längerer Zeit habe ich Versuche veröffentlicht³⁾, welche zeigen, daß Chininsalze, selbst in recht großen Gaben (5—20 mg) an Fröschen subcutan eingespritzt, bei direkter Muskelreizung mit einzelnen Öffnungsinduktionsschlägen regelmäßig eine mehr oder weniger beträchtliche Steigerung der Muskelleistung hervortreten ließen. In den meisten Versuchen wurde der Muskel alle drei Minuten einmal gereizt. Auch Ermüdungsreihen mit Einzelreizen alle drei Sekunden wurden ausgeführt⁴⁾, wobei zwar die vergifteten Muskeln rascher ermüdeten, jedoch anfangs, während der ersten Minuten, eine bedeutend größere Arbeit leisteten als die unvergifteten Muskeln.

Secher hat, wie oben erwähnt, meine Ergebnisse nicht bestätigen können. In einer kurzen Bemerkung⁵⁾ habe ich mir erlaubt, darauf

¹⁾ U. G. Bylsma, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **11**, 257—336. 1920. Die Muskelversuche sind auf S. 316—321 zu finden.

²⁾ K. Secher, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **18**, 445. 1915.

³⁾ C. G. Santesson, ibidem **30**, 411—447. 1892.

⁴⁾ l. c. S. 437 ff.

⁵⁾ C. G. Santesson, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **84**, 176. 1918.

aufmerksam zu machen, daß dies sicherlich durch die verschiedene Art der Versuchsmethode seine Erklärung finden kann. Erstens hat Secher kurzdauernde Tetani, ich dagegen, wie Bylma, nur einzelne Induktionsschläge benutzt. Meine Versuche zeigten, daß eine Steigerung der Muskelarbeit bei tetanisierender Reizung nur vereinzelt hervortrat¹⁾.

Weiter haben Secher und ich meistens das Gift in verschiedener Weise angebracht. Freilich läßt sich bei der Perfusion die Menge und Konzentration der Giftlösung, die den Muskel durchströmt, näher feststellen, was bei Versuchen mit subcutaner Injektion nicht der Fall ist. Ich bemerkte hierzu: „Dagegen scheint mir die Zufuhr des Giftes mit dem Blute zum fortwährend blutdurchströmten Muskel (wie in meinen Versuchen) . . . ‚natürlicher‘ als die Perfusion, die das Blut verdrängt und die normalen Verhältnisse bis zu einem gewissen Grade zu stören scheint. Darauf deutet das nach einer Weile auftretende Ödem (Secher, S. 450) der perfundierten Organe hin.“

Ich sehe mich auch jetzt veranlaßt, die Vermutung auszusprechen, daß sowohl in Sechers wie in Bylmas Versuchen wahrscheinlich die Perfusionsflüssigkeit zu konzentriert gewesen ist, um bei ihrer Versuchsanordnung das Hervortreten einer Erhöhung der Muskelleistung zu ermöglichen. Diese Vermutung wurde neuerdings geweckt durch eine Arbeit von G. Piccinini²⁾, worin dieser Forscher in mehreren Versuchen mit sehr kleinen Gaben und schwachen Konzentrationen von Chininsalz eine bedeutende Steigerung der Arbeitsleistung des Muskels beobachtet hat. Er hat Einzelreize und Ermüdungsanordnung benutzt. Teils wurde das Gift subcutan (unter der Rückenhaul) eingespritzt, teils wurde der Muskel während 10 Minuten in einer Chininsalzlösung versenkt. Bei jener Anordnung bewirkte z. B. 0,0025 mg Chinin. hydrochlor. (1 : 400 000) eine Vergrößerung der ausgeführten Arbeit; bei dieser Methode hatte das Eintauchen in Lösungen von 1 : 500 000 bis 1 : 50 000 denselben Effekt. Besonders schön trat die Steigerung an vorher curaresierten Fröschen auf. Verf. hebt hervor, daß die von ihm beobachtete Stimulierung der Muskelleistung länger andauerte als in meinen Versuchen und daß der Unterschied zwischen meinen und Sechers Resultaten wesentlich darin begründet gewesen ist, daß das Chinin nur in sehr kleinen Gaben die Arbeit begünstigt, in größeren nur deprimierend und nachteilig wirkt. Auch Piccinini selbst hat mit etwas größeren Gaben und Konzentrationen eine ungünstige Wirkung gesehen.

Ich bin, wie schon oben erwähnt, geneigt, dieser Meinung des italienischen Forschers beizustimmen. Zwar habe ich recht große Gaben

¹⁾ C. G. Santesson, *ibid.* **30**, 423 (Vers. 33). 1892.

²⁾ G. Piccinini, „Chinina e lavoro muscolare negli Eterotermini.“ *Bull. d. scienze med.* Novembre-Dicembre 1920.

subcutan eingespritzt. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß eben diese großen Dosen die Herztätigkeit und die ganze Zirkulation der Tiere recht früh stark abgeschwächt haben — meine Beobachtungen über den Blutstrom in den Schwimnhautgefäßen stützen diese Annahme —, wodurch die Zufuhr des Giftes zum Muskel eine geringe geworden ist. Aus diesem Grunde hat das Chinin in meinen Versuchen Gelegenheit gehabt, die arbeitsteigernde Wirkung zu entfalten, die offenbar kleine Gaben und Konzentrationen erfordert.

Bylsma hebt in seiner Schrift hervor¹⁾, daß „über die Frage, ob der mit Chinin vergiftete Muskel anfangs zu höherer Arbeitsleistung befähigt ist, verschiedene Ansichten bestehen. Unsere (d. h. seine eigenen) Versuche geben in dieser Frage keine Entscheidung“. Da er aber, wie Secher, die Perfusionsanordnung benutzt und durchweg die Ergebnisse des dänischen Forschers bestätigt gefunden hat, ohne meine Versuche zu erwähnen oder die Stellung derselben zu denjenigen Sechers zu besprechen, habe ich — besonders nachdem die Untersuchung von Piccinini mir bekannt geworden ist — es für angezeigt gefunden, die sicher erwiesene steigernde Wirkung des Chinins auf die Leistungsfähigkeit der quergestreiften Muskeln in Erinnerung zu bringen. Auch bei Warmblütermuskeln (Kaninchen) habe ich einen solchen Effekt gefunden²⁾, wie Fürth und Schwartz³⁾ bei Muskeln der Katze.

Wenn Bylsma die Wirkungen von Vuzin und Eukupin mit denjenigen von Chinin vergleicht, ist es gewiß von Bedeutung, daß die interessante stimulierende Wirkung dieses letzteren Stoffes auf die Muskulararbeit berücksichtigt wird, um zu erforschen, ob auch jene neuen Präparate vielleicht in kleineren Gaben und bei geeigneter Versuchsanordnung leistungsbefördernd wirken. Was das Chinin anbelangt, so ist diese stimulierende Wirkung kleiner Gaben sozusagen eine Konsequenz seiner Eigenschaft, ein allgemeines Protoplasmagift zu sein. Solche pflegen ja in kleinen Gaben und zu Anfang die Zellentätigkeit zu steigern, in größeren Gaben und höheren Konzentrationen dieselbe herabzusetzen und schließlich die Zellen zu töten.

¹⁾ l. c. S. 321.

²⁾ C. G. Santesson, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **30**, 448—462. 1892.

³⁾ Fürth und Schwartz, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **129**, 53. 1909.

Über den Einfluß des Thyreoidins auf die Blutviscosität und Serumkonzentration bei Gesunden.

Von
Dr. Bernh. Frowein.

(Aus der Medizin. Poliklinik Rostock [Direktor: Prof. Hans Curschmann].)

(Eingegangen am 4. Juni 1921.)

Bei seinen Untersuchungen über das Verhalten der Viscosität und Serumkonzentration des Blutes bei Myxödem fand Deusch¹⁾ (Medizin. Poliklinik Rostock) eine meist beträchtliche Erhöhung besonders der letzteren, die er auf eine Vermehrung des Eiweißgehaltes des Serums bezieht, entsprechend dem Eiweißansatz im Gewebe. Durch Thyreoidinzufuhr erfolgte entsprechend der klinischen Besserung der Fälle ein Sinken der Serumkonzentration bis zur Annäherung an die Norm. Die Ergebnisse der von Deusch an einer größeren Anzahl von Fällen während eines längeren Zeitraums durchgeführten Untersuchungen, die mit unseren Kenntnissen vom Einfluß der Schilddrüse und des Thyreoidins auf den Eiweißstoffwechsel durchaus im Einklang stehen (vgl. Magnus Levy, Eppinger, Rudinger, Falta und andere), zeigen, daß die Vermutung Löwys²⁾, daß Exstirpation endokriner Drüsen zu einer Verminderung der Serumkonzentration führe, wenigstens für die Schilddrüse nicht zutrifft. Denn bei der weitgehenden Übereinstimmung zwischen operativer Cachexia strumipriva und genuinem Myxödem hinsichtlich der klinischen Erscheinungen und des Verhaltens des Stoffwechsels, darf man auch auf Übereinstimmung bezüglich des Verhaltens der Serumkonzentration schließen. Auch die Ergebnisse Gardellas³⁾, Paladinos⁴⁾, Fanos und Rossis⁵⁾, die eine beträchtliche Erhöhung der Serumviscosität nach operativer Entfernung der Thyreoidea bei Hunden fanden, widersprechen der Vermutung Löwys. Da die innere Reibung des Serums nach den Untersuchungen von Hess⁶⁾

1) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **134**, 342. 1920.

2) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **117**. 1915.

3) Arch. di fisiol. **8**, 5. 1910.

4) Biochem. Zeitschr. **42**. 1912.

5) Arch. di fisiol. **2**, 5.

6) Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 2225.

ausschließlich vom Eiweißgehalt abhängig ist, läßt die erhöhte Viscosität, wie auch Nägeli¹⁾ angibt, auf eine Erhöhung des Eiweißgehaltes im Serum schließen. Für die Keimdrüsen scheint die Vermutung Löwys gleichfalls nicht zu stimmen, denn Deusch²⁾ konnte bei einem Manne, dem beide Hoden operativ entfernt werden mußten, neben Fettansatz, Gewichtszunahme und anderen Ausfallserscheinungen eine beträchtliche Erhöhung der Serumkonzentration auf 9,833 beobachten. Andererseits stehen die Beobachtungen Deuschs über das Sinken der Serumkonzentration auf Thyreoidinzufuhr bei Myxödem im Widerspruch zu der Mitteilung Löwys, der bei zwei Patienten unter der Einwirkung von Jodothyrintabletten ein Steigen der Serumkonzentration innerhalb einer Woche beobachtete. Dieser Umstand gab die Veranlassung, den Einfluß der Thyreoidinzufuhr auf das Verhalten der Viscosität und Serumkonzentration bei einer größeren Reihe von Gesunden zu untersuchen.

Zu diesem Zwecke haben wir eine Anzahl Gesunder längere Zeit Thyreoidin Merck gegeben und dabei Blut- und Serumviscosität und Serumkonzentration beobachtet. Die Versuchsanordnung war folgende: Morgens bei nüchternem Magen wurde nach mindestens halbstündiger Ruhelage aus der nicht oder nur ganz kurz gestauten Cubitalvene Blut entnommen und zentrifugiert. Die Blutviscosität wurde mit Capillarblut aus der Fingerbeere mit dem Hessschen Viscosimeter bei Zimmertemperatur bestimmt. Mit dem durch Zentrifugieren gewonnenen Blutserum wurden nun Serumviscosität wie oben und Serumkonzentration mit dem Pulfrichschen Eintauchrefraktometer nach den Angaben von Emil Reiss³⁾ bestimmt. Die Bestimmungen wurden fast bei allen Patienten vor der Thyreoidinperiode 2 mal gemacht. Dann wurde 2—3 Wochen lang täglich 3—4 mal 0,1 Thyreoidin Merck gegeben, und schließlich neue Feststellungen der Werte vorgenommen. Während der Dauer der Zufuhr von Thyreoidin wurde natürlich fortwährend auf das evtl. Auftreten von thyreotoxischen Symptomen geachtet; diese wurden aber abgesehen von einem Fall mit Diarrhöe und geringen Schweißausbrüchen, die Absetzung des Thyreoidin veranlaßten, nicht beobachtet. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind aus der Tabelle ersichtlich.

Außer einem Fall (Fall 1) von Syringomyelie handelt es sich nur um ganz Gesunde, und zwar alle außer Fall 2 Männer (meist Kollegen) im dritten Dezennium, die sich in dankenswerter Weise zur Verfügung stellten. Der Hämoglobingehalt ist bei allen durchweg normal. Die Zahl der Erythrocyten schwankte fast gar nicht, was ja auch nicht zu

¹⁾ Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 3. Aufl. 1919.

²⁾ Noch nicht veröffentlicht.

³⁾ Ergebn. d. inn. Med. **10**, 531.

erwarten war. Die Viscosität des Blutes ist von so vielen Faktoren abhängig, daß man aus den vorliegenden Resultaten keine Schlüsse ziehen kann. Jedenfalls liegen die Werte alle in den Grenzen des Normalen. Bei der Serumviscosität hatten wir auf die Thyreoidinzufuhr fast nie Ausschläge zu verzeichnen, außer Fall 3, der nach Thyreoidinzufuhr eine Erniedrigung der inneren Reibung um $\frac{1}{10}$ Teilstrich zeigte. Das mag damit zusammenhängen, daß die Eiweißabnahme verhältnismäßig nicht sehr groß ist. Wir gaben ja nur geringe Mengen von Schilddrüsen-substanz. Auch handelte es sich ja um gesunde Individuen mit nicht erhöhter, sondern normaler Serumviscosität und nicht wie bei den erwähnten Versuchen an Hunden, bei denen durch völlige Entfernung der Schilddrüse allerdings eine beträchtliche Erhöhung der inneren Reibung des Serums erzielt wurde. Auch Deusch hatte bei seinen Myxödemfällen, die übrigens alle einen hohen Viscositätswert zeigten, nur in einem Fall nach 4 Wochen Thyreoidingabe ein stärkeres Sinken der inneren Reibung des Serums beobachtet.

Bei der Bestimmung der Serumkonzentration, die zweifellos eine feinere Methode zur Festsstellung des Eiweißgehaltes, wie die Viscosimetrie, darstellt, finden wir nach Thyreoidingabe ein in allen Fällen eindeutiges Resultat, nämlich ein zum Teil beträchtliches Sinken der Serumkonzentration. Daß der letzte Fall keinen Ausschlag nach unten zeigt, ist vermutlich die Folge davon, daß sich zugleich mit der Thyreoidingabe der Appetit des Betreffenden erheblich steigerte, und, daß ohnehin bei ihm von vornherein der Eiweißgehalt des Serums an der unteren Grenze des Normalen lag. Jedenfalls haben wir in keinem der Fälle eine Zunahme der Serumkonzentration gefunden.

Gleichzeitig mit der Abnahme des Eiweißgehaltes im Serum sahen wir eine Gewichtsabnahme in fast allen Fällen. Aus dem gleichsinnigen Verhalten von Gewichts- und Serumkonzentrationskurve geht hervor, daß die Gewichtsabnahme auf Rechnung eines Verlustes von Körpersubstanz, nicht etwa auf Rechnung eines Wasserverlustes zu setzen ist. Gleichzeitig darf man andererseits daraus schließen, daß die Abnahme der Serumkonzentration nicht etwa durch Wasserretention und Vermehrung des Wassergehaltes des Serums bedingt ist, sondern durch eine Verminderung des absoluten Eiweißgehaltes.

Wir können also die Ergebnisse unserer Untersuchungen im wesentlichen darin zusammenfassen, daß länger dauernde Zufuhr von Thyreoidin beim Gesunden in gleicher Weise, wie dies Deusch bereits für das Myxödem gezeigt hat, eine Abnahme der Serumkonzentration bewirkt. Unsere Resultate stehen demnach durchaus im Einklang mit den oben angeführten Beobachtungen von Magnus Levy und anderen über den Einfluß des Thyreoidins auf den Eiweißstoffwechsel.

Tabelle I.

Nummer	Geschlecht	Alter	Diagnose	Hb.-Gehalt nach Sahli %	Erythrocyten (in Millionen)	Viscosität des Blutes	Viscosität des Serums	Refraktometri- scher Eiweißge- halt des Serums in % (Abnahme in %)	Körpergewicht in kg	
1	w	43	Syringo- myelie	100	4,8 4,725	5,1 4,5	1,7 1,7	8,5 6,3 (-2,2)	62,5 62,0	ohne Thyreoidin nach 3 Wochen tägl. 3—4 mal 0,1 Thyreoidin
2	w	57	gesund	100	4,7 4,725	5,1 5,1	1,7 1,7	8,4 6,0 (-2,4)	87,75 82,25	ohne Thyreoidin nach 3 Wochen täglich 4 mal 0,1 Thyreoidin
3	m	28	„	111	5,2 5,275	5,2 5,2	1,8 1,7	7,6 7,4 (-0,2)	75,5 74,0	ohne Thyreoidin nach 2 Wochen täglich 3 mal 0,1 Thyreoidin
4	m	25	„	111	5,025 5,100	4,7 4,8	1,8 1,8	7,7 7,3 (-0,4)	71,0 70,0	ohne Thyreoidin nach 2 Wochen täglich 3 mal 0,1 Thyreoidin
5	m	27	„	97	5,525 5,525	5,0	1,65 1,70	7,8 7,2 (-0,6)	64,5 64,0	ohne Thyreoidin nach 2 Wochen täglich 3 mal 0,1 Thyreoidin
6	m	27	„	112	5,525 5,525	5,1 5,2	1,7 1,7	8,1 7,4 (-0,7)	77,0 77,0	ohne Thyreoidin nach 2 Wochen täglich 3 mal 0,1 Thyreoidin
7	m	21	„	100	4,55	4,5	1,7	7,6 7,2 (-0,4)	79,6 78,5	ohne Thyreoidin nach 2 Wochen täglich 3 mal 0,1 Thyreoidin
8	m	30	„	105	4,775	4,6	1,6	7,1 7,1 (-0,0)	63,6 63,5	ohne Thyreoidin nach 2 Wochen täglich 3 mal 0,1 Thyreoidin

Über den Tryptophangehalt der wichtigsten Lebensmittel.

Von
Dr. Toshio Ide, Tokio.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Wien [Vorstand: Prof. Dr. C. Pirquet].)

(Eingegangen am 4. Juni 1921.)

Die Bedeutung des Tryptophans in der Ernährung und die anderer sogenannter streng exogener Aminosäuren ist vollkommen gesichert. Wir wissen, daß eine Ernährung ohne Tryptophan, auch wenn die sonstige quantitative Zusammensetzung der Nahrung vollkommen entsprechend wäre, absolut undurchführbar ist. Als streng exogene Aminosäuren faßt Hofmeister folgende Gruppen zusammen:

1. die schwefelhaltigen — Cystin,
2. die carbocyclischen Bausteine — Tyrosin, Phenylalanin, Tryptophan,
3. Lutein, Carotin.

Der Ansicht v. Noordens, daß zu dieser Gruppe streng exogener Aminosäuren noch manche andere, bisher nicht näher gekannte gehören dürften, wird man wohl vollkommen zustimmen. Eiweißkörper, denen die streng exogenen Aminosäuren fehlen, oder bei denen diese vermindert sind, werden minderwertig, und eine Ernährung mit solchen minderwertigen Eiweißkörpern kann zu Nährschäden führen. Es muß noch dahingestellt bleiben, ob nicht manche Krankheitserscheinungen, die mit dem Mangel an Vitaminen in Zusammenhang gebracht werden, nicht eher auf die Zufuhr derartig minderwertiger Eiweißkörper zurückgeführt werden müssen. Osborne und seine Schule konnten durch gründliche Tierexperimente den Nachweis erbringen, daß das Tryptophan, Tyrosin usw. für das Wachstum unentbehrlich sind. Die Erforschung des Tryptophangehaltes in den einzelnen Nahrungsmitteln war bisher deshalb schwierig, weil die Methodik für derartige Untersuchungen zu kompliziert und vielfach auch nicht genügend verläßlich war. So finden wir bei manchen Eiweißarten in der Literatur überhaupt nur die Angabe, daß dieselben Tryptophan enthalten, ohne daß genaue zahlenmäßige Angaben vorliegen würden.

Die neue colorimetrische Methode zur Bestimmung des Tryptophangehaltes von O. Fürth und E. Nobel ist für die Erforschung des Trypto-

phans bzw. des Tryptophangehaltes von Lebensmitteln und anderen Substanzen richtunggebend geworden. Mit dieser Methode habe ich den Tryptophangehalt in verschiedenen Nahrungsmitteln bestimmt und werde in einer zweiten Mitteilung über den Tryptophanhaushalt im Kindesalter näher berichten. Es war naheliegend, in derselben Weise, wie wir von einem Eiweißminimum sprechen und darunter jene Eiweißmenge verstehen, die wir einem Individuum zuführen müssen, um alle Funktionen zu decken, die nur durch Baustoffe gedeckt werden können, auch ein Tryptophanminimum anzunehmen. Bevor ich auf die Ergebnisse meiner Untersuchungen eingehe, will ich die Methodik für die Bestimmung des Tryptophans nach Fürth und Nobel kurz erörtern.

Methodik.

Zur Anstellung der Reaktion werden von der zu untersuchenden Proteinlösung 2 ccm in ein graduiertes, 25 ccm fassendes, trockenes Reagensglas mit Hilfe einer Pipette eingemessen und mit einem Tropfen einer 2proz. Formaldehydlösung versetzt. Nach Umschütteln fügt man 15 ccm reiner konzentrierter Salzsäure hinzu, mischt durch Umschütteln in ein zweites Reagensglas und überläßt das Gemenge einige Minuten sich selbst. Nach dem Ablauf der ersten Phase der Reaktion (die Lösung von reinem Tryptophan zeigt dabei eine gelbliche Verfärbung), setzt man nunmehr ca. 10 Tropfen einer frisch bereiteten 0,05proz. Natriumnitritlösung zu. Hierauf wird mit konzentrierter Salzsäure bis auf 20 ccm aufgefüllt. Man mischt wieder durch Umrühren und wartet einige Zeit, bis die nunmehr eintretende Farbenreaktion ihr Maximum erreicht hat.

Der Zusatz von 0,05proz. Natriumnitritlösung muß bei größerem Tryptophangehalt der in Untersuchung stehenden Flüssigkeit vielfach auch mehr als 10 Tropfen betragen. Es ist angezeigt, wenn man die Natriumnitritlösung tropfenweise bis zur Maximalreaktion zugibt. Die zur Lösung des zu untersuchenden Proteins verwendete Kaliumhydroxydlösung (siehe später) muß unbedingt rein und frisch sein, weil eine schlechte Alkalilösung die Tryptophanreaktion sehr störend beeinflusst. Der bei der Durchführung der Reaktion auftretende Niederschlag (Salz) wird durch Filtration über gehärtetes Filterpapier oder durch Zentrifugieren beseitigt. Bei der Durchführung der colorimetrischen Versuche¹⁾ diene uns als Standardlösung eine 0,1proz. Lösung von reinem Tryptophan (Merck) in 2proz. Natriumfluoridlösung gelöst. In gleicher Weise, wie oben geschildert, wurden zur Anstellung der Reaktion genau 2 ccm der Standardlösung als Vergleich genommen und ebenso behandelt wie die zu untersuchende Proteinlösung. Manchmal habe ich

¹⁾ Für die Bewilligung, die Colorimetrie in der Klinik Wenckebach durchführen zu dürfen, danke ich an dieser Stelle bestens.

zum Farbenvergleich außer der 0,1proz. reinen Tryptophanlösung (Merck) eine 0,01proz. alkoholische Gentianaviolettlösung, auf die Fürth und Nobel hingewiesen haben, verwendet. Der Farbenvergleich wurde im Dubosq-Colorimeter 15–30 Minuten nach Anstellung der Reaktion abgelesen.

I. Cerealien.

Die Cerealien standen schon lange in verschiedenen Staaten als Volksnahrungsmittel in Verwendung und sind insbesondere nach dem Kriege in den meisten Gebieten der Erde zu einem Hauptnahrungsmittel geworden. Durch Experimente im Tierversuch und große Ernährungsbeobachtungen am Menschen wurde sichergestellt, daß die Cerealien keineswegs ein minderwertiges Nahrungsmittel darstellen, als welche sie früher häufig betrachtet wurden. Allerdings kann durch unzureichende Zubereitung und zu einseitiger Verwendung von Cerealien ein Nährschaden entstehen. Ich erinnere nur an die Beri-Beri, Pellagra, Ödemkrankheit usw. Als Ursache dieser Erkrankungen wurde entweder Vitaminmangel oder unzulänglicher Salzgehalt oder Unvollständigkeit der Eiweißkörper in den Cerealien u. v. a. beschuldigt. Verschiedenen Proteinen in den Cerealien fehlen die für Wachstum und Stoffwechsel unentbehrlichen Aminosäuren oder dieselben sind in zu geringer Quantität vorhanden; z. B. fehlt im Maiszein Lysin und Tryptophan.

Methodik: Für die Bestimmung des Tryptophangehaltes in den Cerealien ist die direkte Methode und die Extraktion durch 10proz. Kochsalzlösung nicht zu verwenden. Um den ungefähren Gehalt der Cerealien an Tryptophan zu erfahren, ist es am zweckmäßigsten, eine verdünnte Alkalilösung zu verwenden. Dieser Vorgang ist aber unständig, da die Kohlenhydrate in den Cerealien eine dickzähige, manchmal gummiartige Masse ergeben, und es ist schwer, eine entsprechend konzentrierte Lösung des Proteins zu colorimetrischen Untersuchungen zu erhalten; daher habe ich zur Extraktion folgende drei Lösungen verwendet:

1. Kochsalzlösung;
2. verdünnte Alkalilösung;
3. Alkohollösung.

Diese Lösungen wurden je nach der Eigenschaft der einzelnen Proteine in Verwendung gebracht und so der Tryptophangehalt der Cerealien auf indirekte Weise bestimmt. Die Isolierung des Proteins auf diese Art ist mühsam und es treten während des chemischen Prozesses oft Veränderungen der Eigenschaften (Löslichkeit) der einzelnen Proteine auf. Im großen und ganzen arbeitete ich nach der Methode von Osborne. Es war nicht möglich, alle Mehllarten zu erlangen, nur die wich-

tigsten konnten untersucht werden. Für die Reinheit der einzelnen Mehle kann ich nicht eintreten, da diese nicht näher untersucht wurden.

A. Weizenmehl.

I. In Kochsalzlösung lösliche Proteine.

a) Ca. 100 g weißes Mehl in genügender Menge 10 proz. Kochsalzlösung suspendiert, nach zwölfstündiger Extraktion bei Zimmertemperatur möglichst klar filtriert, das Eiweiß wird kochend durch Essigsäurezusatz ausgefällt und zentrifugiert. Der Bodensatz auf dem Filter wird mit Wasser gewaschen und mit 20 proz. Kalilauge gelöst. Die bei einem Doppelversuch erhaltenen Lösungen enthielten:

1. 0,107% N, demnach 0,62% Protein (mit 17,6% N berechnet),
die Colorimetrie ergab für diese Lösung 0,016% Tryptophan resp.
0,014%
daher enthielt das Protein 2,58% Tryptophan resp.
2,30% „
2. 0,326% N, demnach 1,86% Protein,
Tryptophangehalt in der Lösung 0,045% resp.
0,048%, daher
Tryptophangehalt im Protein 2,42 % resp.
2,58%.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt in beiden Fällen 2,49%.

b) Ca. 50 g dunkles (kleiehaltiges) Mehl wie oben behandelt:

1. 0,304% N, demnach 1,74% Protein:
Tryptophangehalt in der Lösung 0,056% bzw. 0,054%
„ im Protein 3,21 % „ 3,10 %
2. 0,24% N, demnach 1,37% Protein:
Tryptophangehalt in der Lösung 0,048% bzw. 0,044%, daher
„ im Protein 3,50 % „ 3,21 %

Durchschnittlicher Tryptophangehalt in beiden Fällen 3,25%. Der Tryptophangehalt der in Kochsalzlösung löslichen Proteine des Weizenmehls war in obigen 4 Fällen durchschnittlich 2,87%.

In diesen Fällen ergab sich ein ziemlich bedeutender Unterschied des Tryptophangehaltes zwischen dem kochsalzlöslichen Protein des weißen Mehls und dem des dunklen Mehls. Doch wäre es verfrüht zu behaupten, daß der Tryptophangehalt des dunklen Mehls ein größerer ist, weil die beiden Mehle in unseren Fällen aus ganz verschiedenen Orten stammten.

II. In Alkohol lösliches Protein (Prolamin): Gliadin.

100–150 g weißes Mehl in etwa fünf Teile geteilt und jede Portion mit 70% Alkohol über Nacht extrahiert. Dieser Alkoholextrakt wird durch ein dichtes Tuch filtriert, das gesamte Filtrat nochmals durch

ein Papierbreifilter (d. i. ein mit Papierbrei gefüllter Buchnerscher Trichter, der auf eine Nutsche aufgesetzt ist) fließen gelassen, bis vollständige Klärung eintritt und der größte Teil des Alkohols durch Verdunsten auf dem Wasserbade entfernt ist. Wenn sämtliche Auszüge zu einem dicken Sirup konzentriert sind, gießt man diesen unter fortwährendem Umrühren in einem feinen Strom in das mehrfache Volumen eiskalten destillierten Wassers, dem man zur völligen Abscheidung des Gliadins einige Gramm Kochsalz zufügt. Nachdem sich das Gliadin völlig abgeschieden hat, wird der größte Teil des darüberstehenden Wassers abgegossen und nochmals mit Wasser nachgespült. Der Bodensatz wird durch Zentrifugieren abgeschieden und durch Zugabe von 80–85 proz. Alkohol gelöst. Diese Lösung wird durch ein Faltenfilter filtriert und die oben beschriebene Behandlung (d. i. Abdampfen, Abfällung des Gliadins durch Wasserzusatz) wiederholt. Das Gliadin wird durch Auswaschen vom Kochsalz befreit und in 75 proz. Alkohol gelöst.

Eine Lösung enthielt 0,280% N nach Kjeldahl, demnach 1,59% Protein (mit 17,66% berechnet).

Die Colorimetrie ergab 0,018% bzw. 0,020% Tryptophan, daher Tryptophangehalt im Protein 1,13% bzw. 1,26%.

Eine andere Lösung (statt 75% Alkohol wurde 20% Kalilauge zum Lösen verwendet) enthielt 0,672% N, demnach 3,82% Protein.

Die Colorimetrie ergab 0,036% bzw. 0,037% Tryptophan, daher enthält das Protein 0,94% bzw. 0,97% Tryptophan.

In einem dritten Versuch wurde dunkles, kleiehaltiges Mehl verwendet. Die Lösung ergab colorimetrisch 0,040% bzw. 0,046% Tryptophan. Die Bestimmung nach Kjeldahl ergab 0,61% N, demnach 3,42% Protein, daher enthält das Protein 1,17% bzw. 1,34% Tryptophan.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt des Gliadins in diesen drei Fällen 1,14%.

In einem weiteren Versuche wurde ein dunkles, kleiehaltiges, wahrscheinlich ziemlich frisches Mehl der amerikanischen Kinderhilfsaktion verwendet. Die Colorimetrie ergab im Gliadin 1,18% bzw. 1,05% Tryptophan, d. h. 0,67% N, entsprechend 3,8% Protein. Die Colorimetrie ergab 0,045% bzw. 0,040% Tryptophan, demnach einen Tryptophangehalt im Protein von 1,18% bzw. 1,05%.

III. In verdünnter Alkalilösung lösliches Protein: *Glutenin*.

a) 100–150 g dunkles, kleiehaltiges Weizenmehl in etwa fünf Teile geteilt und jede Portion mit 0,2 proz. Kaliumhydroxydlösung über Nacht unter mehrmaligem Umrühren extrahiert. Nach dem letzten Umrühren wird der Auszug eine Stunde ruhig stehengelassen. Die oben stehende dünnere Flüssigkeit wird in einem Spitzglas gesammelt

und nach einstündigem Abstehen (bei raschem Arbeiten, Zentrifugieren) die in diesem Spitzglase sich abscheidende Flüssigkeit durch ein Papierbreifilter bis zur größtmöglichen Klärung wiederholt filtriert. Die Flüssigkeit wird hierauf mit verdünnter Essigsäure neutralisiert, wobei sich ein starker Niederschlag bildet. Zwecks Entfernung des in Salzlösung übergehenden Eiweißes bringt man den Niederschlag in 10 proz. Kochsalzlösung und scheidet durch Zentrifugieren den Niederschlag ab. Der Niederschlag wird mit einer reichlichen Menge Wasser gewaschen und in 75% Alkohol aufgeschwemmt, nach einigen Stunden zentrifugiert, wobei der in Alkohol unlösliche Teil, das Glutenin, ausgeschieden wird. Diesen Niederschlag löst man in 0,2 proz. Kaliumhydroxydlösung, filtriert durch einen Faltenfilter und fällt nochmals mit verdünnter Essigsäure. Nachdem man, um sich von der vollständigen Entfernung des Gliadins zu überzeugen, wieder mit 75% Alkohol extrahiert hat, löst man das Glutenin in 20% Kaliumhydroxydlösung. Die Lösung zeigt 0,147% N nach Kjeldahl, demnach 0,84% Protein (mit 17,5% N berechnet). Die Colorimetrie ergab: 0,013% bzw. 0,015% Tryptophan, daher Tryptophangehalt im Protein 1,55% bzw. 1,79%.

b) Der nach erfolgter Alkoholextraktion des weißen Mehls verbleibende Rückstand wird nach Trocknung fein gepulvert und zur Gluteninextraktion (wie oben) verwendet. Die gewonnene Lösung ergab 0,172% N, entsprechend 0,99% Protein, colorimetrisch 0,016% bzw. 0,013% Tryptophan, daher einen Tryptophangehalt in diesem Protein von 1,62% bzw. 1,33%.

Der durchschnittliche Tryptophangehalt des Glutenins war 1,57%.

Nach der vorliegenden Literatur haben Abderhalden und Samuely den Tryptophangehalt des Weizengliadins mit ca. 1%, Osborne und Clapp als „vorhanden“ angegeben. In anderen Proteinen des Weizenmehls ist von Osborne und Clapp das Vorhandensein von Tryptophan durch Hydrolyse festgestellt worden, doch fehlt jedwede Zahlenangabe.

Nach meiner Untersuchung enthält:

10 proz. kochsalzlösliches Protein	2,87%	Tryptophan
alkohollösliches Protein	1,14%	„
alkalilösliches Protein.	1,57%	„

Die prozentuelle Verteilung des gesamten Weizenproteins ist nach verschiedenen Untersuchern ungefähr folgende:

Gliadin40%	} zusammen 80—85%,
Glutenin40—45%	

der Rest von 15—20% entfällt auf Globulin, Albumin und geringe Mengen von Proteosen usw.

In unserem Falle kann man annehmen, daß die mit Hilfe von 10 proz.

Kochsalzlösung gewonnenen Proteine hauptsächlich aus dem Reste von den 15–20% entsprechenden Globulinen und Albuminen bestehen, da das Gliadin und Glutenin in Kochsalzlösung schwer löslich ist. (Es könnte höchstens in kleinen Mengen enthalten sein.)

Wenn man das gesamte Protein des Weizenmehls mit 8,3¹⁾ annimmt, so ist die Verteilung der einzelnen Proteine folgende:

Gliadin	3,3%
Glutenin	3,3%

(als 40% des gesamten Weizenproteins gerechnet), der Rest von 1,7% entspricht den in 10proz. Kochsalzlösung gelösten Proteinen.

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich:

In 10proz. Kochsalzlösung gelöste Proteine enthalten

durchschnittlich	2,87%	Tryptophan
in Gliadin	1,14%	„
in Glutenin	1,57%	„

Daraus folgt der Tryptophangehalt der einzelnen Proteine:

im Gliadinteil	0,0376%	Tryptophan
im Gluteninteil	0,0518%	„
im Restteil	<u>0,0487%</u>	„
zusammen	0,1371%	„

das ist ungefähr der Tryptophangehalt des Weizenmehls.

B. Roggenmehl.

I. In Kochsalzlösung lösliche Proteine:

Ca. 100 g dunkles, kleiehaltiges Mehl in genügender Menge mit 10proz. Kochsalzlösung digeriert; mit derselben Methode wie bei Weizenmehl werden die in der 10proz. Kochsalzlösung löslichen Proteine gewonnen.

Die Proteine werden in 20proz. Kalilauge gelöst.

In der ersten Lösung ergab die Kjeldahlbestimmung 0,204% N, was 1,16% Protein entspricht (mit 17,6% N berechnet).

Die colorimetrische Tryptophanbestimmung ergab 0,03% bzw. 0,033%, demnach einen Tryptophangehalt des Proteins von 2,58% bzw. 2,85%.

Eine zweite Lösung einer anderen Mehllart ergab bei der Bestimmung nach Kjeldahl 0,131% N, entsprechend 0,75% Protein.

Colorimetrisch fand sich 0,015% bzw. 0,016% Tryptophan, demnach ein Tryptophangehalt des Proteins von 2,00% bzw. 2,13%.

Die in 10proz. Kochsalzlösung löslichen Proteine, die aus einem dunklen, kleiehaltigen, wahrscheinlich ziemlich frischen Mehl der amerikanischen Kinderhilfsaktion gewonnen wurden, ergaben 0,275% N, entsprechend 1,57% Eiweiß. Die Colorimetrie ergab 0,038% bzw.

¹⁾ König, Chemie der Nahrungsmittel usw. Bd. I, S. 627.

0,040% Tryptophan, demnach 2,42% bzw. 2,55% Tryptophan im Protein.

Der durchschnittliche Tryptophangehalt in diesen sechs Fällen beträgt 2,44%.

II. In Alkohol lösliches Protein: Gliadin.

Versuchsanordnung wie beim Weizenmehl. Die Isolierung des Gliadins von der gummiartigen Substanz ist jedoch nicht leicht durchführbar.

Ergebnis:

1. 0,212% N entspricht 1,20% Protein (mit 17,7% N berechnet).

Colorimetrie: 0,010% bzw. 0,012% Tryptophan, daraus ergibt sich ein Tryptophangehalt des Proteins von 0,87% bzw. 1,00%.

2. 0,254% N, entsprechend 1,44% Protein.

Colorimetrie: 0,011% bzw. 0,015% Tryptophan, gleich einem Tryptophangehalt des Proteins von 0,77% bzw. 1,04%.

3. Ein dunkles, kleiehaltiges Mehl der amerikanischen Kinderhilfsaktion mit 0,364% N, entsprechend 2,06% Protein.

Colorimetrie: 0,022% bzw. 0,020% Tryptophan, daher Tryptophangehalt im Gliadin 1,07% bzw. 0,97%.

Der durchschnittliche Tryptophangehalt in diesen Fällen ist 0,95%.

III. In verdünnter Alkalilösung lösliches Protein: Glutelin.

Versuchsanordnung wie beim Weizenmehl, jedoch infolge der reichlich gummiartigen Substanz sehr schwierig. Bei der Neutralisierung des Extraktes ist der Niederschlag sehr spärlich; er wird durch Zentrifugieren gesammelt und nach Spülung mit 75 proz. Alkohol wieder in 0,2 proz. Kalilauge in Lösung gebracht, filtriert und zuletzt in 10 proz. Kalilauge gelöst.

Ergebnis:

1. 0,201% N, entsprechend 1,14% Protein (mit 17,5% N berechnet).

Colorimetrie: 0,017% resp. 0,015% Tryptophan, daher Tryptophangehalt des Proteins 1,49% bzw. 1,31%.

2. 0,152% N, entsprechend 0,87% Protein.

Colorimetrie: 0,014% bzw. 0,012% Tryptophan, daher Tryptophangehalt des Proteins 1,61% bzw. 1,38%.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt der Proteine 1,45%.

In der Literatur wurde nachgewiesen, daß das Tryptophan, das im Roggenalbumin enthalten ist, und das Prolamin und Glutelin des Roggens dem des Weizens identisch oder ganz ähnlich ist.

Nach meinen Untersuchungen ist der Tryptophangehalt der einzelnen Proteine folgender:

1. in Alkohol lösliches Protein 0,95%
2. in verdünnter Alkalilauge lösliches Protein 1,45%
3. in Kochsalzlösung lösliches Protein. 2,44%

Nach Osbornes¹⁾ Angabe ist die Verteilung der einzelnen Roggenproteine folgende:

Albumin	0,4%	} 2,1%	} 8,6%
Globulin und Proteose	1,7%		
Gliadin	4,0%		
Glutelin	2,5%		

Wenn man diese Zahlen nach dem Tryptophangehalt der einzelnen Proteine wie bei Weizenmehl umrechnet, erhält man folgende Resultate:

Gliadinteile	0,0380%
Glutelinteile	0,0362%
Restteile	<u>0,0506%</u>
zusammen	0,1248%

das ist ungefähr der Tryptophangehalt des Roggenmehls.

C. Gerstenmehl.

I. In Kochsalzlösung lösliche Proteine.

Von ungefähr 100 g kleiehaltigem Mehle mittels 10 proz. Kochsalzlösung gewonnene Proteine ergeben folgende Resultate:

1. 0,215% N, entsprechend einem Proteingehalte von 1,27% (mit 17% N berechnet).

Die Colorimetrie ergab 0,027% bzw. 0,030% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,13% bzw. 2,36%.

2. 0,182% N, entsprechend 1,08% Protein.

Die Colorimetrie ergab 0,025% Tryptophan bzw. 0,026%, daher Tryptophangehalt im Protein 2,31% bzw. 2,40%.

Durchschnittsmenge des Tryptophangehaltes in den vier Versuchen = 2,30%.

II. Alkohollösliches Protein: Hordein.

50–100 g Gerstenmehl werden in fünf Teile geteilt, einer davon mit 75% Alkohol aufgeschwemmt und nach halbtägiger Extraktion, während welcher öfter umgerührt wird, durch ein dichtes Tuch filtriert. Diesem Filtrat wird der zweite Teil des Mehles zugefügt und das Ganze wird wieder so wie der erste Teil behandelt usw. Der letzte Auszug wird durch einen Papierbreifiter (wie beim Weizenmehl) bis zur vollständigen Klärung filtriert. Weitere Versuchsanordnung wie beim Weizenmehl. Das bei diesem Vorgang gewonnene Hordein wird in 75% Alkohol oder in 20% Kaliumhydroxydlösung gelöst.

¹⁾ Ergebnisse der Physiologie, 10. Jg., S. 88–89.

Ergebnis:

1. 0,316% N, entsprechend 1,84% Protein (mit 17,2% N berechnet).

Die Colorimetrie ergab für diese Lösung (mehr rotbraune Farbe) 0,035% resp. 0,038% Tryptophan, demnach einen Tryptophangehalt des Proteins von 1,90% bzw. 2,06%.

2. 0,26% N, entsprechend 1,51% Protein.

Colorimetrie: 0,026% bzw. 0,028% Tryptophan, daher Tryptophangehalt des Proteins 1,72% bzw. 1,85%.

3. Ein dunkles, frisches Mehl der amerikanischen Kinderhilfsaktion ergab nach Kjeldahl 0,282% N, entsprechend 1,64% Protein.

Colorimetrie: 0,030% bzw. 0,033% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt in Protein 1,83% bzw. 2,01%.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt des alkohollöslichen Gersteneiweißes 1,90%.

Wie schon erwähnt, ergab die Farbenreaktion dieses Proteins eine mehr rotgelbbraune¹⁾ Farbe als violett; einige Stunden nach dem Versuch verschwindet der violette Farbenton sehr rasch. Wenn man diese braungelbe Farbe bei einer Kontrolluntersuchung möglichst korrigiert, so erhält man folgendes Resultat:

im 1. Falle 0,92% bzw. ca. 0,83% Tryptophangehalt im Protein,

im 2. Falle 0,82% bzw. 0,76%; „ „ „

also durchschnittlich ca. 0,83%.

III. In verdünnter Alkalilösung lösliches Protein: Glutelin.

Bei der Behandlung stößt man auf ähnliche Schwierigkeiten wie beim Roggenmehl. Beim Neutralisieren des Extraktes erhält man nur eine diffuse Trübung, die leicht durch das gewöhnliche Filtrierpapier durchgehen kann, und so wenig Niederschlag (bei saurer Reaktion jedoch sehr starken Niederschlag), daß eine Prüfung desselben unmöglich ist. Doch ist das Vorhandensein von Tryptophan durch die andeutungsweise Reaktion in dem minimal gewonnenen Protein wahrscheinlich.

Der durch Zusatz von überflüssiger Säure gefällte Niederschlag wird in 20 proz. Kaliumhydroxydlösung gebracht. Nach Kjeldahl ergab diese Lösung 0,23% N, was einem Proteingehalt von 1,36% entspricht. Bei der Tryptophanreaktion zeigt diese Lösung nicht rotviolette Farbe, sondern ist mehr rotbraun.

Im allgemeinen nimmt man an, daß die Eigenschaften der Proteine im alten Mehle verändert und schwerer löslich sind.

Der Grund, warum diese Versuche mißglückten, könnte darin liegen, daß dazu ganz altes Mehl verwendet wurde.

¹⁾ Die rotgelbbraune Färbung rührt wahrscheinlich von einer anderen Aminosäure im Protein her.

Bei dem von der amerikanischen Kinderhilfsaktion erhaltenen Mehl bekommt man auch ganz gleiche Resultate; und der durch Zusatz von überflüssiger Säure gefällte Niederschlag ergab in 20proz. Kalilauge-lösung bei Kjeldahlbestimmung: 0,258% N, entsprechend 1,52%.

Colorimetrie: ca. 0,040% bzw. ca. 0,038% Tryptophan (rotbraun), demnach 2,63% bzw. 2,50% Tryptophangehalt in Protein.

Osborne und Clapp haben Versuche über das Vorhandensein des Tryptophans im Hordein veröffentlicht.

Im sonstigen Gerstenprotein wird das Tryptophan sich wahrscheinlich auch nachweisen lassen, doch habe ich darüber in der Literatur keine Angaben finden können.

Meine Ergebnisse sind folgende:

im Hordein	0,83%
im Glutelin	vorhanden
im Reste	2,30%

Zufolge der Literaturangaben¹⁾ ist die perzentuelle Verteilung des Gerstenproteins folgende:

Hordein	4,0%	} 10,5%.
Glutelin	4,5%	
Reste	2,0%	

In unserem Falle ist der Tryptophangehalt des Glutelins nicht bekannt, aber wenn man ihn mit ungefähr 1% annimmt und den Tryptophangehalt im Mehl nach oben angeführter Verteilung der einzelnen Proteine berechnet, so kommt man zu folgendem Ergebnisse:

Hordein	0,0332%
Glutelin	0,0450%
Reste	<u>0,0461%</u>
	0,1243%

D. Hafermehl.

I. In Kochsalzlösung lösliche Proteine.

Ungefähr 100 g dunkles, kleiehaltiges Mehl. Man erhält bei Gewinnung der in 10proz. Kochsalzlösung löslichen Proteine folgende Resultate

1. Bei einem in einer Mühle als Muster aufbewahrten Mehle 0,158% N, entsprechend 0,99% Protein (mit 16% N berechnet).

Colorimetrie: 0,015% bzw. 0,013% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 1,52% bzw. 1,32%.

2. Bei einem dunklen Mehle mit 0,20% N, entsprechend 1,25% Protein.

¹⁾ Ergebn. d. Physiol. **10**, 94.

Colorimetrie: 0,026% bzw. 0,024% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,08% bzw. 1,92%.

3. Bei einem von der amerikanischen Kinderhilfsaktion erhaltenen dunklen Mehle 0,212% N, entsprechend 1,33% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,031% bzw. 0,030% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,33% bzw. 2,25%.

Durchschnittlich fand sich in diesen 6 Fällen 1,91% Tryptophan im Protein.

II. In Alkohol lösliches Protein.

a) 100–150 g dunkles Mehl werden bei der Darstellung des Zeins wegen des ziemlich hohen Fettgehaltes ebenso behandelt wie das Maismehl (siehe später).

Das Ergebnis ist folgendes:

1. 0,293% N, entsprechend 1,86% Protein (mit 15,7% N berechnet).

Die Farbenreaktion des Tryptophans zeigt sich nur andeutungsweise.

2. 0,187% N, entsprechend 1,19% Protein.

Die Farbenreaktion ist negativ.

b) Die Untersuchung von Knorrs Hafermehl ergab 0,359% N, entsprechend 2,28% Protein.

Die Farbenreaktion zeigt spurenweises Vorhandensein von Tryptophan.

c) Bei dem von der amerikanischen Kinderhilfsaktion erhaltenen Mehle fand sich 0,224% N, entsprechend 1,42% Eiweiß.

Die Colorimetrie ließ einen violetten Farbenton nur andeutungsweise erkennen.

Nach vorstehendem Ergebnis ist es zweifelhaft, ob das alkohollösliche Protein des Hafers überhaupt Tryptophan enthält.

III. In verdünnter Alkalilösung lösliches Protein.

1. Zirka 100 g Hafermehl. Das durch Extraktion in Kochsalzlösung gelöste Protein wird nach gründlicher Auswaschung getrocknet. Bei Extraktion dieses Mehles mit verdünnter 0,2proz. Kalilauge mißlingen zwei nacheinander durchgeführte Versuche, d. h. bei Neutralisation des Extraktes ergab sich fast kein besonderer Niederschlag, nur eine diffuse Trübung.

In diesem Versuche trat derselbe Nachteil wie beim Gerstenmehl (altes Mehl) in Erscheinung.

2. Von der amerikanischen Kinderhilfsaktion erhaltenes Mehl.

a) Mehl ohne vorherige Extraktion mit Wasser, Kochsalz und Alkohol wurde mit 0,2proz. Kalilauge extrahiert. Es resultierte mäßig grober Niederschlag außer einer diffusen, dunkelmilchigen Trübung

bei der Neutralisation. Dieser Niederschlag wurde gesammelt und nach derselben mühsamen Methode wie bei der Darstellung des Glutelins in anderen Mehlen in 30% Kalilauge gelöst.

Diese Lösung ergab 0,243% N, entsprechend 1,52% Protein (mit 16% N berechnet).

Colorimetrie: 0,043% bzw. 0,040% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,76% bzw. 2,63%.

b) Dasselbe Mehl, welches vorher mit Kochsalzlösung und Alkohol extrahiert wurde, wird in gleicher Weise behandelt. In diesem Falle fällt das Eiweiß bei der Neutralisation schön aus, und es bleibt eine fast klare Flüssigkeit darüber. Dieser Niederschlag wurde nach der oben erwähnten Methode behandelt und zuletzt in 30 proz. Kalilauge gelöst. Diese Lösung enthielt 0,25% N, entsprechend 1,57% Protein.

Colorimetrie: 0,030% bzw. 0,032% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt des Proteins 2,16% bzw. 2,04%.

In den letzten zwei Versuchen war durchschnittlich 2,4% Tryptophan im Protein. Ob das Eiweiß in diesem Falle wirklich sogenanntes Glutelin betrifft oder nicht, kann nicht sicher behauptet werden, weil die Eigenschaften des Eiweißes nicht geprüft wurden.

Der Hafer ist eine besondere Gattung unter den Cerealien, und sind die Eigenschaften der Haferproteine auch ungewöhnliche.

Nach den vorliegenden Literaturangaben enthält Hafer eine Spur von Albumin, eine mäßige Menge von schwefelhaltigem Prolamin und eine überwiegende Menge von leicht krystallisierbarem Globulin. Der Glutelingehalt ist noch nicht sichergestellt. Demnach kann man nach der Verteilung der einzelnen Proteingehalte nicht den Gesamt-Tryptophangehalt des Hafermehles umrechnen.

Der Tryptophangehalt in den einzelnen Proteinen ist nach meiner Untersuchungsreihe folgender:

in alkohollöslichem Protein	Spur?
in kochsalzlöslichem Protein	1,91%
in alkalilöslichem Protein	(2,40%)?

E. Maismehl.

I. In Kochsalzlösung lösliche Proteine.

a) 100–200 g Maismehl in zwei oder drei Portionen geteilt und jede Portion mit 10 proz. Kochsalzlösung digeriert. Die Proteine werden nach eintägiger Extraktion derselben Behandlung zugeführt wie bei Extraktion der anderen Mehle.

Das Ergebnis ist folgendes:

1. 0,150% N (nach Kjeldahl), entsprechend 0,94% Protein (mit 16% N berechnet).

Die Colorimetrie ergab 0,015% bzw. 0,017% Tryptophan, daher Tryptophangehalt im Protein 1,60% bzw. 1,81%.

2. 0,182% N, entsprechend 1,14% Protein.

Colorimetrie: 0,024% bzw. 0,022% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,10% bzw. 1,93%.

b) Bei einer anderen Maismehlprobe zeigte die Untersuchung folgende Werte:

1. 0,175% N, entsprechend 1,04% Protein.

Colorimetrie: 0,028% bzw. 0,026% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,60% bzw. 2,40%.

2. 0,210% N, entsprechend 1,32% Protein.

Colorimetrie: 0,029% bzw. 0,030% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,19% bzw. 2,26%.

c) Von der amerikanischen Kinderhilfsaktion erhaltenes, feines, mehr bräunliches Mehl (die anderen Mehle sind mehr gelblich) wurde wie die anderen Mehle behandelt.

1. 0,146% N, entsprechend 0,91% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,033% bzw. 0,032% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 3,62% bzw. 3,50%.

2. 0,167% N, entsprechend 1,04% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,031% bzw. 0,030% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Eiweiß 2,98% bzw. 2,89%.

Der Durchschnittswert der 6 Fälle ist 2,51% Tryptophan.

Aus diesen Ergebnissen ist zu entnehmen, daß der Tryptophangehalt in koehsalzlöslichen Protein des Maismehls besonders verschieden ist.

II. In Alkohol lösliches Protein: Zein.

100–150 g käufliches grobes Maismehl wird in etwa fünf Portionen geteilt und jeder Teil mit 85% Alkohol über Nacht extrahiert; die Auszüge werden gesammelt. Das Zein wird durch dieselbe Prozedur wie das Gliadin aus dem Weizenmehl gewonnen. Dem so erhaltenen Produkte ist viel Fett beigemischt. Zwecks Entfernung desselben wird das Zein mit wasserfreiem Äther im Scheidetrichter geschüttelt und das Zein von dem darüberstehenden fetthaltigen Äther durch sorgfältiges Abgießen des letzteren getrennt. Das zurückbleibende Zein wird mit 90% Alkohol oder mit 20% Kalilauge gelöst.

Drei Versuche ergaben folgende Resultate:

1. 0,22% N, entsprechend 1,37% Protein (mit 16% N berechnet).

Die Colorimetrie war negativ.

2. 0,26% N, entsprechend 1,62% Protein.

Farbenreaktion (\pm).

3. 0,42% N, entsprechend 2,62% Protein.

Colorimetrie negativ.

Auf Grund dieser Resultate kann man sagen, daß das Tryptophan im Zein wahrscheinlich nicht vorhanden ist.

4. Bei einer 2,2% Eiweiß enthaltenden Lösung (von einem Maismehl der amerikanischen Kinderhilfsaktion) ist die Tryptophanreaktion (\pm).

III. In verdünnter Alkalilösung lösliches Protein: Glutelin.

Dieselbe Versuchsanordnung wie beim Weizenmehl. Die Behandlung ist ziemlich einfach und erhält man bei der Neutralisation reichlichen Niederschlag. In diesem Falle wurde bei der Nachbehandlung statt des 75proz. 90% Alkohol verwendet; dabei gehen beträchtliche Mengen von Prolamin in Lösung. Es wurde dieselbe mühsame Methode wie bei der Darstellung des Weizenglutelins verwendet, um ein möglichst reines Produkt zu gewinnen. Die Lösung enthält 0,160% N, entsprechend 1% Protein (mit 16% N berechnet).

Colorimetrie: 0,017% bzw. 0,015% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 1,70% bzw. 1,50%.

Das in Alkohol lösliche Protein löst sich auch in verdünnter Alkalilösung. Es ist zweckmäßiger, wenn man den nach erfolgter Alkoholextraktion verbleibenden Rückstand der Glutelinextraktion unterzieht.

Das Ergebnis war in diesem Falle folgendes:

0,165% N (nach Kjeldahl), demnach 1,03% Protein.

Colorimetrie: 0,017% bzw. 0,016% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 1,65% bzw. 1,55%.

Durchschnittswert aus obigen 2 Fällen 1,60% Tryptophangehalt.

Viele Autoren waren der Meinung, daß das Maisprotein mit dem Zeismus oder der Pellagra zusammenhänge, und haben sich mit der Erforschung desselben lebhaft beschäftigt (besonders in Italien). Daß das Zein für die Ernährung weniger in Betracht kommt, ist durch die Tierexperimente schon lange bekannt. Der Hauptgrund liegt wohl im Fehlen von Lysin und Tryptophan. Dieser Mangel wurde durch die hydrolitischen Untersuchungen von Osborne und Clapp aufgedeckt. Nach anderen Angaben enthält das Glutelin, das in kleinen Mengen im Mais vorhanden ist, Tryptophan.

Ergebnis meiner Untersuchung:

kochsalzlösliches Protein	2,51%	Tryptophan
alkohollösliches Protein	(—)	
alkalilösliches Protein	1,60%	„

Die perzentuelle Verteilung des gesamten Maisproteins ist nach der Angabe Osborne¹⁾ folgende:

¹⁾ Ergebn. d. Physiol. **10**, 105.

Zein	5,00%	} 8,6%.
Glutelin	3,15%	
Reste	0,45%	

Mithin ist der Tryptophangehalt des Maismehls durch Umrechnung folgender:

Zein	(—)
Glutelin	0,0501%
Reste	0,0113%
	<u>0,0614%</u>

Der Mais enthält im Vergleich zu anderen Cerealien bedeutend weniger Tryptophan und scheint der Tryptophangehalt des Maismehls nach je der Eigenschaft desselben ziemlich verschieden zu sein. Wenn man annimmt, daß die Pellagra durch die Unvollständigkeit des Maisproteins verursacht wird (Röhmann, Chick), so ist diese Tatsache sehr bedeutungsvoll.

F. Reismehl.

I. In Kochsalzlösung lösliche Proteine.

a) 100—150 g Reismehl (polierter Reis) werden wie Maismehl behandelt.

Ergebnis:

1. 0,259% N, entsprechend 1,62% Protein (mit 16% N berechnet).

Die Colorimetrie ergab für diese Lösung 0,043% bzw. 0,038% Tryptophan, daher Tryptophangehalt im Protein 2,65% bzw. 2,34%.

2. 0,186% N, entsprechend 1,16% Protein.

Die Lösung ergab colorimetrisch einen Tryptophangehalt von 0,026% bzw. 0,028%, demnach Tryptophangehalt dieser Proteine 2,24% bzw. 2,14%.

b) Ein anderes Reismehl ergab folgende Werte:

1. 0,135% N, entsprechend 0,844% Protein.

Colorimetrie: 0,023% bzw. 0,020% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,72% bzw. 2,37%.

2. 0,207% N, entsprechend 1,29% Protein.

Colorimetrie: 0,030% bzw. 0,033% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,33% bzw. 2,55%.

Aus diesen vier Versuchen ergibt sich ein durchschnittlicher Tryptophangehalt von 2,44%.

II. In Alkohol lösliches Protein.

Da nach Angabe verschiedener Autoren alkohollösliches Protein im Reis nicht enthalten ist, habe ich keine Untersuchungen vorgenommen.

*III. In verdünnter Alkalilösung lösliches Protein: Oryzenin
(Rosenheim-Kajiura).*

a) 100–150 g Reismehl werden wie Weizenmehl behandelt.

In diesen Fällen scheint die Entfernung des in Kochsalzlösung löslichen Eiweißes besonders schwierig zu sein. Ich habe daher zwecks gründlicher Entfernung dieses Eiweißes drei- bis viermal so oft denselben Vorgang wiederholt (Lösung mit verdünntem Alkali, Abfällung mit Säure, Extraktion mit Kochsalzlösung und Abwaschung usw.).

Ergebnis: 0,184% N, entsprechend 1,15% Protein (mit 16% N berechnet).

Colorimetrie: 0,020% bzw. 0,018% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt des Proteins 1,74% bzw. 1,56%.

b) Bei dem Reismehl, das nach Extraktion mit 10 proz. Kochsalzlösung gründlich gewaschen und getrocknet wurde, wird nach oben erwähnter Methode verfahren. Bei diesen Fällen ergaben sich ebenfalls dieselben Schwierigkeiten.

Ergebnis: 0,14% N, entsprechend 0,88% Protein.

Colorimetrie: 0,015% bzw. 0,014%, demnach Tryptophangehalt in diesem Protein 1,82% bzw. 1,59%.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt in diesen Proteinen: 1,68%.

Über das Vorhandensein von Tryptophan im Reisprotein und über die Angaben der einzelnen Reisproteine habe ich in der Literatur außer bei Suzuki, Yoshimura und Fuji nichts gefunden, vermutlich ist das Reisproblem noch nicht so genau erforscht.

Nach Rosenbach und Kajiura sind in 5 kg Reismehl 2 g Albumin und 7 g Globulin enthalten; der prozentuelle Gehalt dieses Eiweißes ist daher zusammen ungefähr 0,2%.

Wenn man die Gesamtproteinsubstanz im Reismehl mit ungefähr 7,4%¹⁾ annimmt und davon die ungefähr 0,2% betragenden kochsalzlöslichen Bestandteile abzieht, so kann man den Rest von 7,2% als alkalilöslich betrachten.

Meine Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

kochsalzlösliche Proteine	2,44%
alkalilösliches Protein	1,68%

demnach kann man den Tryptophangehalt des Reismehls in folgender Zusammensetzung annehmen:

kochsalzlösliche Proteine	0,0049%
alkalilösliche Proteine	0,1201%
zusammen	<u>0,1250%</u>

¹⁾ König, Chemie der Nahrungsmittel usw. Bd. I, S. 562–564.

Tabelle I. Tryptophangehalt im Mehl aus Cerealiensamen.

Proteingehalt im Mehl	Weizen 8,3 %			Roggen 8,6 %			Gerste 10,5 %			Hafer 9,7 %*)			Mais 8,6 %			Reis 7,4 %			
	Alkohollösliches Protein: Gliadin %	Alkalilösliches Protein: Glutenin %	Kochsalzlösung lösliche Proteine %	Kochsalzlösung lösliche Proteine %	Alkohollösliches Protein: Gliadin %	Alkalilösliches Protein: Glutenin %	Kochsalzlösung lösliche Proteine %	Alkohollösliches Protein: Hordein %	Alkalilösliches Protein: Glutenin %	Kochsalzlösung lösliche Proteine %	Alkohollösliches Protein: Prolamin %	Alkalilösliches Protein: Glutenin %	Kochsalzlösung lösliche Proteine %	Alkohollösliches Protein: Zein %	Alkalilösliches Protein: Glutenin %	Kochsalzlösung lösliche Proteine %	Alkohollösliches Protein %	Alkalilösliches Protein: Oryzenin %	
Zur Extraktion benützte Flüssigkeit und Art der Proteine																			
Verteilung einzelner Proteine im Mehl	3,3	3,3	2,1	4,0	2,5	2,0	4,0	4,5						5,00	3,15	0,2	(—)	7,2	
Tryptophangehalt in einzelnen Proteinen	1,14	1,57	2,44	0,95	1,45	2,3	1,9?	(+)	1,91	(±)	2,4?	2,51	2,44	(—)	1,60	2,44	(—)	1,68	
Tryptophangehalt einzelner Proteine	0,0487	0,0518	0,0506	0,0380	0,0362	0,0461	0,0760					0,0113	0,0049	(—)	0,0501	0,0049	(—)	0,1201	
Gesamter Tryptophangehalt im Mehl 0,1371		 0,1248								 0,0614		 0,1250			

*) König: Chemie der Nahrungsmittel usw. I. S. 642.

Cerealien.

Nach meinen Untersuchungen ist der Tryptophangehalt des Gerstenmehls (unter den auf S. 176 gemachten Voraussetzungen) am größten, es folgt dann der Weizen, an nächster Stelle stehen Roggen und Reis, und zuletzt kommt der Mais. Eine Tryptophanbestimmung des Hafers war mir unmöglich.

Für die weitere Erforschung der vorliegenden Frage ist es von besonderem Interesse, daß der Tryptophangehalt der einzelnen Mehlartern sehr verschieden ist.

II. Leguminosen.

Da die Leguminosensamen sich durch reichlichen Eiweißgehalt auszeichnen, werden sie das Fleisch in der Pflanzenkost genannt. Wenn dieses Eiweiß wirklich so hochwertig wäre wie das tierische, so wäre das besonders in der jetzigen fleischarmen Zeit von großer Bedeutung.

Sojabohnen, die in Ostasien heimisch sind, haben einen reichlichen Fettgehalt neben dem Eiweißgehalt und könnten wohl ein wertvolles Nahrungsmittel bilden. In diesen Gegenden werden die Sojabohnen zur Bereitung der verschiedensten Speisen verwendet (Tofu, Miso, Zazemmame usw. in Japan), auch in Europa wurden sie vor dem Kriege verwendet (Sojamamilch, Sojamarahm). Merkwürdig ist es, daß die buddhistischen Priester, denen der Fleisch- und Fischgenuß verboten ist, viele aus Sojabohnen bereitete Speisen (z. B. Zazemmame) als Beikost genießen.

Die Eigenschaften der Pflanzenproteine sind jedoch von denen der tierischen im allgemeinen ziemlich verschieden. Auch die Zusammensetzung der einzelnen Bausteine des Proteins ist als eine differente erkannt worden. Daß die für Wachstum und Stoffwechsel wichtigen Bausteine des Proteins enthalten sind, ist nachgewiesen worden.

Ich habe den Tryptophangehalt des Proteins einiger Leguminosen bestimmt und teile die Ergebnisse meiner Untersuchungen im folgenden mit.

A. Sojabohnen (*Glycine hispida*).

Zirka 50 g Sojabohnen werden mit der Handmühle möglichst fein gemahlen und das erhaltene Mehl gesiebt. Dieses Mehl wird in der ca. zehnfachen Menge 10proz. Kochsalzlösung aufgeschwemmt, nach einigen Stunden, in denen es öfteren umgerührt wurde, durch ein dichtes Tuch filtriert und dieser Vorgang noch einige Male durch ein einfaches Faltenfilter oder Papierbreifilter wiederholt, bis die bestmögliche Klärung eingetreten ist. Der beim Kochen unter Zusatz von Säuren ausgeschiedene Niederschlag wird durch Zentrifugieren gesammelt, mit Wasser gründlich ab gespült und in 20proz. Kalium-

hydroxydlösung gelöst. Die Lösung ergab bei Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl 0,298% N, entsprechend 1,86% Protein (N mit 16% berechnet).

Colorimetrie: 0,037% bzw. 0,038% Tryptophan, daher Tryptophangehalt im Protein 1,98% bzw. 2,04%.

Eine andere Lösung ergab 0,305% N, entsprechend 1,91% Protein. Das Ergebnis der Colorimetrie war 0,043% bzw. 0,040% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,25% bzw. 2,10%.

Der durchschnittliche Tryptophangehalt im Protein war in beiden Fällen 2,11%.

Das Protein der Sojabohnen besteht hauptsächlich aus Glicinin von Globulinnatur und enthält daneben in geringen Mengen ein zweites Globulin und Legumelin von Albuminnatur. Da alle diese Proteine in 10proz. Kochsalzlösung löslich sind, kann man sie in unserem Falle als ein Gemisch von allen möglichen Eiweißarten auffassen.

Nach den Angaben der Literatur ist es sicher, daß das Glicinin Tryptophan enthält, und ist es wahrscheinlich, daß das Tryptophan auch in anderen Arten der Sojabohnenproteine enthalten ist.

Bei unseren Untersuchungen ergaben die mittels 10proz. Kochsalzlösung extrahierten Proteine einen durchschnittlichen Tryptophangehalt von 2,11%.

Die Gesamtstickstoffsubstanz der Sojabohnen wird durchschnittlich mit ca. 25,7% angegeben. Wenn man annimmt, daß diese Zahl vollkommen durch Proteinstoffe gedeckt wird und diese Proteine durchschnittlich 2,11% Tryptophan enthalten, so ist der Gesamttryptophangehalt der Sojabohne 0,5423%.

B. Gewöhnliche Bohnen (*Phaseolus vulgaris*, weiß, braun, bunt).

Versuchsordnung wie bei der Sojabohne.

Von zwei Versuchen ergab der eine:

0,208% N, entsprechend 1,30% Protein (mit 16% N berechnet).

Colorimetrie: 0,034% bzw. 0,031% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,60% bzw. 2,38%.

Der zweite Versuch zeigte folgende Werte:

0,280% N, entsprechend 1,75% Protein.

Colorimetrie: 0,043% bzw. 0,038% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,45% bzw. 2,17%.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt in beiden Fällen 2,40%.

Die Bohnen enthalten in großer Menge Phaseolin (eine Art Globulin), außerdem in geringer Menge Phaselin (Globulinnatur) und wahrscheinlich eine Art von Albumin und Proteose. Der Tryptophangehalt des Phaselins ist noch unbekannt, der des Phaseolins jedoch bestimmt nachgewiesen.

In unserem Falle ergab der Tryptophangehalt 2,40% für die mittels 10proz. Kochsalzlösung löslichen Proteine, die als ein Gemisch von allen möglichen Proteinen in Bohnen betrachtet werden können.

Der Gesamtstickstoffgehalt der Bohnen wird durchschnittlich mit ca. 23,2% angegeben. In diesem Falle ist man durch dieselbe Annahme wie bei der Sojabohne durch Umrechnung zu folgender Zahl gekommen: 0,5568% Tryptophan in dieser Bohnengattung.

C. Erbsen (*Pisum sativum*).

I. Gelbe Erbsen (*trocken*).

Es wird in der gleichen Weise wie bei der Sojabohne die Untersuchung angestellt. In zwei Versuchen wurden folgende Resultate erhalten:

1. 0,246% N, entsprechend 1,54% Protein (mit 16% N berechnet).

Colorimetrie: 0,030% bzw. 0,028% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 1,95% bzw. 1,80%.

2. 0,210% N, entsprechend 1,31% Protein.

Colorimetrie: 0,031% bzw. 0,028% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,36% bzw. 2,14%.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt in beiden Fällen 2,07%.

II. Grüne Erbsen (*trocken*).

Dieselbe Versuchsanordnung wie bei der Sojabohne wird bei zwei Untersuchungen eingehalten.

1. 0,317% N, entsprechend 1,98% Protein (mit 16% N berechnet).

Colorimetrie: 0,043% bzw. 0,040% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,17% bzw. 2,02%.

2. 0,230% N, entsprechend 1,44% Protein.

Colorimetrie: 0,035% bzw. 0,032% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,42% bzw. 2,22%.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt in beiden Fällen 2,21%.

Legumin, das früher als Pflanzenkasein in allen Leguminosensamen angenommen wurde, bildet das Hauptprotein der Erbse. Daneben aber ist in nicht unbedeutlichen Mengen Vicilin (Globulinart) und Legumelin (Albuminart) sowie in kleinen Mengen Proteose enthalten.

Daß sich in diesen Eiweißarten Tryptophan findet, ist durch die gründlichen Untersuchungen Osbornes und Heys klargelegt worden.

Meine mittels der oben erwähnten Methode gewonnenen Resultate ergaben bezüglich des Tryptophangehaltes bei gelben Erbsen 2,07%, bei grünen Erbsen 2,21%.

Die Gesamtstickstoffsubstanz der Erbsen ist ca. 25,7%. In diesem Falle ist man durch die gleiche Annahme wie bei Sojabohnen durch Umrechnung zu einem Tryptophangehalt von 0,5320% in Erbsen gekommen.

D. Linse (*Ervum lens*).

Versuchsordnung die gleiche wie bei der Sojabohne. Bei zwei Untersuchungen werden folgende Zahlen erhalten:

1. 0,314% N, entsprechend 1,96% Protein (mit 16% N berechnet).

Colorimetrie: 0,042% bzw. 0,040% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,15% bzw. 2,03%.

2. 0,330% N, entsprechend 2,07% Protein.

Colorimetrie: 0,045% bzw. 0,045% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,18% bzw. 2,18%.

Der durchschnittliche Tryptophangehalt der Proteine ist 2,14%.

Die Zusammensetzung des Linsenproteins ist gleich dem der Erbse; es besteht aus Legumin, Vicilin und Legumelin.

In unserem Falle ergaben die Untersuchungen 2,14% Tryptophan.

Gesamtstickstoffsubstanz der Linse = 25,7%. In diesem Falle kam man durch dieselbe Annahme wie in den früheren Fällen durch Umrechnung zu einem Tryptophangehalt von 0,5500% in der Linse.

Im allgemeinen enthält das Leguminoseiweiß nach den Untersuchungen von Osborne und seinen Schülern fast alle für die Ernährung unentbehrlichen Aminosäuren. Nach meinen Versuchsergebnissen ist der Tryptophangehalt des Leguminoseiweißes perzentuell ungefähr derselbe wie im Milchkasein. Besonders werden die Sojabohnen wegen ihres Eiweiß-, Fett- und Vitamingehaltes sehr geschätzt. Nach der Angabe von Daniel und Nichol wird die Hochwertigkeit der Sojabohne noch gesteigert, wenn man Salze und Mineralstoffe zusetzt.

In der Literatur finden wir nicht selten die Hülsenfrüchte als Nahrungsmittel für Erwachsene angegeben, doch nicht als solches für Kinder, besonders Säuglinge. Fischer verwendet vegetabilische Milch bei verschiedenen Krankheiten, besonders wird die Sojamilch von v. Noorden vorgeschlagen.

In Japan gibt es auch die Kuhmilch vertretende Nahrungsprodukte, z. B. Tonyu (= Bohnenmilch — nicht geronnene Tofu). Trotzdem ich mich auch vielfach mit diesem Problem beschäftigt habe, konnte ich bis jetzt doch zu keinem besonderen Ergebnis in bezug auf Säuglingsernährung kommen.

Bei Extraktion des Bohnenmehls, einfach mit warmem Wasser allein, erhält man leicht nach einigen Stunden eine ca. 3% Eiweiß enthaltende Lösung. Diese ergab beinahe den gleichen Tryptophangehalt wie Kuhmilch. Ein näheres Studium dieser Frage wäre von besonderem Interesse.

	Soja- bohnen %	gew. Bohnen %	Erbsen %	Linsen %
Gesamte N-Substanz im Mehl . . .	25,7	23,2	25,7	25,7
Tryptophangehalt in mittels 10 proz. Kochsalzlösung extrahierten Pro- teinen	2,11	2,40	2,07	2,14
Prozentueller Tryptophangehalt im Mehl	0,5423	0,5568	0,5320	0,5500

III. Auskeimung.

Es wäre interessant zu untersuchen, ob das Tryptophan beim Auskeimen der Pflanzensamen in seiner Verteilung oder in seinem Gehalt an Proteinstoffen eine Veränderung erleidet oder nicht. Um dieses Problem zu erforschen, habe ich folgende Versuche angestellt.

Als die Keimlinge eine Länge von ca. 1 cm erreicht hatten, teilte ich sie in drei Teile: 1. Keimlinge, 2. Endosperm ohne Keimlinge, 3. Endosperm mit Keimlingen. Da es schwierig ist, Keimlinge in großen Mengen zu erhalten, habe ich sie direkt in der Reibschale zerrieben und ein geringes Quantum Wasser zugesetzt. Dieses Gemisch wurde durch ein feines Tuch fließen gelassen. Die anderen zwei Teile wurden zuerst getrocknet und dann mit der Handmühle gemahlen und gesiebt. Das Mehl wurde nun mit 10 proz. Kochsalzlösung wie die anderen Mehle behandelt.

a. Erbsen.

I. Keimling allein.

Durch die Beimengung aller möglichen Substanzen (Fett, Kohlehydrate, Rohfaser usw.) ist die Lösung zur Untersuchung nicht geeignet. Die Flüssigkeit zeigte gar keine violette Verfärbung, sondern war rotbraun. In 3 ccm dieser Lösung waren 0,0102 g bzw. 0,0104 g N = 0,343% N, entsprechend 2,15% Protein (mit 16% N berechnet, unter Vernachlässigung des Reststickstoffes).

II. Endosperm ohne Keimling.

In 5 ccm dieser Lösung waren 0,0230 g bzw. 0,0238 g N = 0,468% N, entsprechend 2,92% Protein. Der Tryptophangehalt der Lösung war 0,057% bzw. 0,060%, demnach Tryptophangehalt im Protein 1,95% bzw. 2,06%.

III. Endosperm mit Keimling.

In 5 ccm dieser Lösung war 0,0200 g N bzw. 0,0194 g N = 0,394% N, entsprechend 2,46% Protein (mit 16% N berechnet). Der Tryptophangehalt der Lösung betrug 0,045% bzw. 0,048%, demnach Tryptophangehalt im Protein 1,83% bzw. 1,95%.

b. Bohnen.

I. Keimling allein.

Wegen der Beimengung verschiedener Substanzen ist die Lösung wie bei den Erbsen nicht zur Untersuchung geeignet. Die Flüssigkeit zeigt ebenfalls keine violette Verfärbung, sondern ist von rotbrauner Farbe.

In 5 ccm Lösung: 0,00645 g N bzw. 0,00620 g N = 0,253% N, entsprechend 1,58% Protein (mit 16% N berechnet, unter Vernachlässigung des Rohstickstoffes).

II. Endosperm ohne Keimling.

In 5 ccm Lösung: 0,0070 g N bzw. 0,0074 g N = 0,144% N, entsprechend 0,90% Protein. Tryptophangehalt der Lösung 0,023% bzw. 0,020%, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,56% bzw. 2,22%.

III. Endosperm mit Keimling.

In 5 ccm Lösung: 0,0087 g N bzw. 0,0086 g N = 0,173% N, entsprechend 1,08% Protein. Tryptophangehalt der Lösung 0,025% bzw. 0,022%, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,31% bzw. 2,03%.

c. Mais.

I. Keimling allein.

Die Lösung ist ebenso wie die von Bohnen und Erbsen zur Untersuchung ungeeignet; sie zeigte keine Violett-färbung, sondern ist rotbraun.

In 5 ccm Lösung: 0,0111 g N = 0,222% N, entsprechend 1,39% Protein.

II. Endosperm ohne Keimling.

In 5 ccm Lösung: 0,0092 g N bzw. 0,0090 g N = 0,182% N, entsprechend 1,14% Protein. Tryptophangehalt der Lösung 0,020% bzw. 0,023%, demnach Tryptophangehalt im Protein 1,75% bzw. 2,02%.

III. Endosperm mit Keimling.

In 5 ccm Lösung: 0,0070 g N bzw. 0,0065 g N = 0,135% N, entsprechend 0,84% Protein. Tryptophangehalt der Lösung 0,020% bzw. 0,018%, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,38% bzw. 2,15%.

Nach meinen Untersuchungen ist keine besondere Veränderung des Tryptophangehaltes festzustellen. Den Keimling des Getreides, der für die Ernährung wegen des Vitamingehaltes als sehr bedeutungsvoll angesehen wird, zu untersuchen, wäre von großem Interesse. Ebenso wäre auch die Feststellung seines Tryptophangehaltes von Wichtigkeit. Wegen der geringen Größe des Getreidekeimlings ist es aber sehr schwer, zu einem Resultat zu gelangen.

IV. Hühnerei und seine Präparate.

I. Frisches Eiklar.

Isoliertes Eiklar wird durch ein dichtes Tuch passiert, 10 ccm davon mit gewöhnlichem Wasser auf 100 ccm (also 10fach) verdünnt.

Es wurden drei Eier untersucht.

1. Colorimetrie: 0,031% bzw. 0,030%, also im Eiklar selbst 0,31% bzw. 0,30% Tryptophan; nach Kjeldahl 0,175% N, entsprechend 1,14% Eiweiß (mit 15,4% N berechnet, unter Vernachlässigung des Reststickstoffes). Tryptophangehalt im Eiklar-Eiweiß 2,71% bzw. 2,63%.

2. Colorimetrie: 0,025%, also im Eiklar selbst 0,25% Tryptophan; nach Kjeldahl 0,168% N, entsprechend 1,09% Eiweiß. Tryptophangehalt im Eiklar-Eiweiß: 2,30%.

3. Colorimetrie: 0,035% bzw. 0,034%, also im Eiklar selbst 0,35% bzw. 0,34% Tryptophan; nach Kjeldahl 0,020% N, entsprechend 1,275% Eiweiß. Tryptophangehalt im Eiklar-Eiweiß 2,75% bzw. 2,67%.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt im Eiklar-Eiweiß obiger drei Versuche = 2,56%, durchschnittlicher Tryptophangehalt im Eiklar = 0,30%.

II. Getrocknetes Eiklar.

a) Dasselbe wird in der Reibschale fein pulverisiert, mit 20 proz. Kalilauge zwei Tage lang im Brutofen gelöst und dann filtriert.

1. 0,216% N, entsprechend 1,40% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,040% bzw. 0,038%, also im Eiklar-Eiweiß 2,86% bzw. 2,71% Tryptophan.

2. 0,288% N, entsprechend 1,87% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,055% bzw. 0,052%, demnach im Eiklar-Eiweiß 2,94% bzw. 2,78% Tryptophan.

b) Fein pulverisiertes, getrocknetes Eiklar wird mit 30% Kalilauge im Wasserbad gelöst, dann zwei Tage im Brutofen stehen gelassen und hierauf filtriert.

1. 0,33% N, entsprechend 2,15% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,077% bzw. 0,080%, also im Eiklar-Eiweiß 3,58% bzw. 3,72% Tryptophan.

2. 0,298% N, entsprechend 1,94% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,065%, daher im Eiklar-Eiweiß 3,35% Tryptophan.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt im Eiklar-Eiweiß: 3,18%.

III. Albumin des Eiweißes (G. Grübler).

0,5 g Albumin werden in 30% Kalilauge zwei Tage lang im Brutofen gelöst und dann filtriert.

In 5 ccm der Lösung: 0,0203 g N bzw. 0,0207 g N = 0,41% N, entsprechend 2,68% Eiweiß (mit 15,3% N berechnet). Tryptophangehalt der Lösung 0,075% bzw. 0,072%, daher Tryptophangehalt im Eiweiß dieses Präparates 2,74%.

Für Eieralbumin hat Fürth-Lieben den Tryptophangehalt mit 2,58% angegeben. Nach meinen Versuchen ist der Tryptophangehalt durchschnittlich 2,83%.

Der Eiweißgehalt im Eiklar ist nach Lebbin 10,93%. Da der Tryptophangehalt im Eiklar-Eiweiß nach meinen Untersuchungen durchschnittlich 2,83% ist, so resultiert daraus ein perzentueller Tryptophangehalt des Eiklars von 0,310%.

IV. Frisches Eidotter (Hühnerei).

a) Wie bei Eiklar wird isoliertes Eidotter durch ein dichtes Tuch passiert, 10 ccm davon mit destilliertem Wasser auf 100 ccm, also 10fach, verdünnt, dann über Nacht in den Eisschrank gestellt und das oben angesammelte Fett abpipettiert oder durch Zentrifugieren entfettet. Durch die gelbe Verfärbung und fettige Trübung der Lösung ist das Ablesen beim Colorimetrieren sehr erschwert.

1. Eine 10fach verdünnte Lösung ergab colorimetrisch: 0,042% bzw. 0,038% Tryptophan, also im Dotter selbst 0,42% bzw. 0,38%. Die Lösung ergab nach Kjeldahl: 0,254% N, entsprechend 1,55% Eiweiß (mit 16,4% N berechnet, unter Vernachlässigung des Reststickstoffes), demnach ist der Tryptophangehalt im Eidotter-Eiweiß 2,70% bzw. 2,46%.

2. Eine andere, auch 10fach verdünnte Lösung ergab colorimetrisch 0,048% bzw. 0,044% Tryptophan, daher im Dotter selbst 0,48% bzw. 0,44% Tryptophan. Die Lösung enthielt 0,284% N, entsprechend 1,73% Eiweiß.

Somit ist der Tryptophangehalt im Eidottereisweiß 2,77% bzw. 2,54%.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt im Eidotter-Eiweiß 2,62%, im Eidotter selbst 0,43%.

b) Durch ein Tuch passiertes Eidotter wird ein- bis zweimal mit Äther im Scheidetrichter geschüttelt. Nach Dekantierung wird der am Boden angesammelte weißliche Satz zur Untersuchung gebracht. Die Lösung zeigt geringe Trübung während der Durchführung der Reaktion.

1. 0,224% N, entsprechend 1,49% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,040% bzw. 0,038% Tryptophan der Lösung, daher Tryptophangehalt im Eidottereisweiß 2,68% bzw. 2,55%.

2. 0,210% N, entsprechend 1,40% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,033% bzw. 0,031% Tryptophan der Lösung, daher 2,35% bzw. 2,21% Tryptophan im Eidottereisweiß.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt im Eidottereisweiß: 2,45%.

V. Getrocknetes Eidotter.

Dasselbe wird in der Reibschale zerkleinert, in 30proz. Kalilauge im Wasserbad gelöst, dann zwei Tage im Brutofen stehengelassen. Die unlösliche Substanz und das Fett sammeln sich auf der oberen Schicht der Lösung. Dieselbe wird mittels Pipette entfernt.

1. 0,364% N, entsprechend 2,43% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,057% Tryptophan der Lösung, daher 2,36% Tryptophan im Eidottereisweiß.

2. 0,37% N, entsprechend 2,46% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,063% Tryptophan der Lösung, daher 2,56% Tryptophan im Eidottereisweiß.

Der Eiweißgehalt im Dotter ist nach Lebbin 17,45%.

Der Tryptophangehalt im Dottereisweiß ist nach meinem Ergebnis durchschnittlich 2,51%, demnach ist der perzentuelle Tryptophangehalt des Dotters 0,437%.

G. Lebbin fand bei mittlerem Gewicht (50,5 g) eines Hühnereies:

Schale	5,50 g = 10,89% (ca. $\frac{10}{100}$ Teil)
Eiklar	29,50 „ = 58,42% („ $\frac{60}{100}$ „)
Dotter	15,50 „ = 30,69% („ $\frac{30}{100}$ „)

Nach meinen Untersuchungen ist der Tryptophangehalt

im Eiklar	0,310%
„ Dotter	0,437%.

Dadurch kommt man zu folgender Rechnung:

$$\text{Eiklar} 29,5 \times \frac{0,310}{100} = 0,0930$$

$$\text{Eidotter} 15,5 \times \frac{0,437}{100} = 0,0678$$

$$\text{Tryptophangehalt in einem Ei} = 0,1608 \text{ g}$$

Bei 100 g Ei (ohne Schale) entspricht

der Dotter dem $\frac{34}{100}$ Teil bzw. 34 g
das Eiklar „ $\frac{66}{100}$ „ „ 66 g.

Dadurch kommt man zu folgender Rechnung:

$$\text{Eiklar} 66 \times \frac{0,310}{100} = 0,2100$$

$$\text{Eidotter} 34 \times \frac{0,437}{100} = 0,1486$$

$$\text{Tryptophangehalt in 100 g Ei} = \underline{\underline{0,3586 \text{ g}}}$$

Tryptophangehalt im Ei:

	Eiweißgehalt	Tryptophangehalt
Hühnerei	13,08%	0,359%
Eiklar	10,93%	0,310%
Eidotter.	17,45%	0,437%
Ein Ei		ca. 0,161 g
Im Eiklar aus einem Ei (29,5 g) . . .		„ 0,093 „
Im Eidotter aus einem Ei (15,5 g). . .		„ 0,068 „

V. Kuhmilch und ihre Präparate.

I. Frische Kuhmilch.

a) Sie wird nach starkem Zentrifugieren untersucht. Die nicht zu umgehende Trübung wird durch Kontrolluntersuchung möglichst korrigiert.

Tryptophangehalt 0,065% bzw. 0,060%. Nach Kjeldahl 0,454% N, entsprechend 2,72% Protein (mit 5,97 · N berechnet), daher Tryptophangehalt im Protein 2,38% bzw. 2,20%.

b) Ein Teil dieser Milch wird im Eisschrank (18–24 Stunden) stehen gelassen und nach Abpipettierung des oben angesammelten Fettes geprüft.

Tryptophangehalt 0,068% bzw. 0,070%. Nach Kjeldahl 0,46% N, entsprechend 2,75% Protein, demnach Tryptophangehalt im Protein 2,47% bzw. 2,54%.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt in Kuhmilchweiße: 2,40%.

c) Kuhmilch I	0,062%	Tryptophan
„ II	0,067%	„
„ III	0,081%	„
„ IV	0,055%	„
„ V	0,084%	„
„ VI	0,065%	„
„ VII	0,068%	„
„ VIII	0,070%	„
„ a)	0,063%	„
„ b)	0,069%	„
<hr/>		
Durchschnitt	0,0684%	Tryptophan in Kuhmilch.

II. Eiweißmilch.

Zubereitet aus 100 g Vollmilch und 17 g Caseinquark (Topfen).

Ergebnis:

1. 0,72% N, entsprechend 4,5% Eiweiß (mit 16% N berechnet). Tryptophangehalt der Lösung 0,125% bzw. 1,110% N, daher Tryptophan im Eiweiß 2,78% bzw. 2,44%.

2. 0,572% N, entsprechend 3,57% Eiweiß, daraus berechneter Tryptophangehalt der Lösung 0,103% bzw. 0,092% N, Tryptophangehalt im Eiweiß 2,88% bzw. 2,58%.

Der durchschnittliche Tryptophangehalt im Eiweiß der Eiweißmilch ist daher 2,67%.

3. Eiweißmilch I	0,095%	Tryptophan
„ II	0,136%	„
„ III	0,115%	„
„ 1.	0,117%	„
„ 2.	0,097%	„
<hr/>		
Durchschnitt	0,112%	Tryptophan in Eiweißmilch.

III. Milchquark.

a) Durch Lab oder Pegunin gewonnener Milchquark (Topfen) wird mit Wasser gründlich abgewaschen. Nachdem das Wasser abgetropft ist, werden 10 g der Substanz in 100 ccm Wasser in der Reibschale

zerkleinert und emulgiert. Das sich hierbei ausscheidende Fett wird entfernt.

1. 0,384% N, entsprechend 2,44% Eiweiß ([mit 6,37 · N] unter Vernachlässigung des Reststickstoffes). Daraus berechneter Tryptophangehalt in der Lösung 0,055% bzw. 0,049%, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 2,25% bzw. 2,00%.

2. 0,190% N, entsprechend 1,21% Eiweiß. Tryptophangehalt in der Lösung 0,032% bzw. 0,030%, demnach Tryptophangehalt im Eiweiß 2,64% bzw. 2,47%.

b) Durch Milchsäuregärung ausgeschiedene Caseinmasse wird gründlich ausgewaschen und in Aqua destillata fein emulgiert.

1. 0,188% N, entsprechend 1,19% Eiweiß. Berechneter Tryptophangehalt in der Lösung 0,0226% bzw. 0,0240%, demnach Tryptophangehalt im Eiweiß 1,90% bzw. 2,01%.

2. 0,154% N, entsprechend 0,98% Eiweiß. Berechneter Tryptophangehalt in der Lösung 0,023% bzw. 0,024%, demnach Tryptophangehalt im Eiweiß 2,35% bzw. 2,47%.

Durchschnitt aus diesen 4 Fällen: 2,19% Tryptophan im Eiweiß des Milchquark.

IV. Larosan „La Roche“ (Casein Calcium).

a) 1 g Larosan wird in 20 proz. Kalilauge während zweier Tage im Brutofen gelöst und dann filtriert.

1. 0,23% N, entsprechend 1,47% Eiweiß (6,37 · N) Tryptophangehalt der Lösung 0,037% bzw. 0,034%, demnach Tryptophangehalt im Eiweiß 2,51% bzw. 2,31%.

2. 0,243% N, entsprechend 1,55% Eiweiß. Tryptophangehalt in der Lösung 0,0365% bzw. 0,033%, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 2,35% bzw. 2,13%.

b) In 10 proz. Kalilauge zwei Tage lang im Brutofen gelöst.

Die Lösung ergab 0,22% N, entsprechend 1,4% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,031% Tryptophan, daher 2,21% Tryptophan im Eiweiß.

Dieselbe Lösung ergab nach weiteren zwei Tagen (bei Zimmertemperatur) nach Kjeldahl 1,48% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,036% Tryptophan, daher 2,42% Tryptophan im Eiweiß; noch einen Tag später (bei Zimmertemperatur): Kjeldahl: 1,43% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,040% Tryptophan, daher 2,80% Tryptophan im Eiweiß; noch zwei Tage später (bei Zimmertemperatur): Kjeldahl: 1,44% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,038% Tryptophan, daher 2,64% Tryptophan im Eiweiß.

c) In 30 proz. Kalilauge zwei Tage im Brutofen gelöst.

Die Lösung ergab 0,38% N, entsprechend 2,43% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,063% Tryptophan, daher 2,58% Tryptophan im Eiweiß; nach weiteren zwei Tagen (bei Zimmertemperatur): Kjeldahl: 2,47% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,065% Tryptophan, daher 2,63% Tryptophan im Eiweiß.

d) In 30 proz. Kalilauge im Wasserbad gelöst, nachher zwei Tage lang im Brutofen stehengelassen.

Ergebnis: 0,46% N, entsprechend 2,93% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,084% Tryptophan, daher 2,87% Tryptophan im Eiweiß; noch einen Tag später (bei Zimmertemperatur): Kjeldahl: 2,95% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,077% Tryptophan, daher 2,61% Tryptophan im Eiweiß.

Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Tryptophangehalt des im Larosan enthaltenen Eiweißes von 2,52%. Nach meinen Untersuchungen beträgt der Gehalt an Stickstoffsubstanz im Larosan 72,6% bis 73,5% (11,4% bis 11,6% N); daher enthält das Larosan selbst 1,83% bis 1,85% Tryptophan.

V. Casein-Hammarsten (käuflich).

1 g wird in 30 proz. Kalilauge zwei Tage hindurch im Brutofen gelöst und dann filtriert.

In 5 ccm der Lösung: 0,0200 g N = 0,4% N, entsprechend 2,54% Eiweiß. Colorimetrisch bestimmter Tryptophangehalt in der Lösung 0,065% bzw. 0,062%, daher 2,56% bzw. 2,44% Tryptophangehalt im Caseineiweiß, d. i. im Mittel 2,5%.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt im Casein-Hammarsten

nach Hopkins und Cole . 1,5%,
„ Fürth und Nobel . . 1,8%,
„ meinen Untersuchungen 2,5%;

diese ergaben also einen höheren Wert.

VI. Nutrose-Höchst (Natriumverbindung des Milchcaseins).

0,5 g werden in 20 proz. Kalilauge durch zwei Tage im Brutofen gelöst und filtriert.

In 5 ccm der Lösung 0,0168 g N bzw. 0,0166 g N = 0,334% N, entsprechend 2,13% Eiweiß (6,37 · N). Tryptophangehalt in der Lösung 0,054% bzw. 0,050%, daher Tryptophangehalt im Nutroseiweiß 2,55% bzw. 2,34%, d. i. im Mittel 2,45%.

VII. Sanatogen (Bauer & Co., Berlin SW.).

0,5 g Sanatogen werden in 30 proz. Kalilauge zwei Tage lang im Brutofen gelöst und dann filtriert.

In 5 ccm der Lösung 0,0178g N = 0,356% N, entsprechend 2,3% Eiweiß (mit 15,5% N berechnet).

Colorimetrie: 0,068% bzw. 0,067% Tryptophan, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 2,95% bzw. 2,91% Tryptophan im Eiweiß, d. i. im Mittel 2,93%.

VIII. Molke.

Durch spontane Milchsäuerung abgeschiedene Molke.

1. 5 ccm enthalten 0,006 g N = 0,120% N, entsprechend 0,76% Eiweiß ([6,34 · N], unter Vernachlässigung des Reststickstoffes). Colorimetrisch bestimmter Tryptophangehalt in der Lösung 0,027% bzw. 0,025%, daher Tryptophan im Eiweiß 3,55% bzw. 3,30%

2. 0,125% N, entsprechend 0,792% Eiweiß. Berechneter Tryptophangehalt in der Lösung 0,030% bzw. 0,028%, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 3,78% bzw. 3,54%.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt im Molkeneiweiß: 3,56%.

3.	Molke I	0,031%	Tryptophan
	„ II	0,018%	„
	„ III	0,022%	„
	„ 1.	0,026%	„
	„ 2.	0,029%	„
	Durchschnitt	0,0252%	Tryptophan in Molke.

IX. Molkeneiweiß.

Das in saurer Molke enthaltene Eiweiß wird durch Hitze gefällt und mit Wasser gründlich abgewaschen. Das Molkeneiweiß wird in 20 proz. Kalilauge durch zwei Tage im Brutofen gelöst und dann filtriert.

1. 0,028% Tryptophan. Nach Kjeldahl 0,126% N, entsprechend 0,8% Eiweiß ([6,34 · N], unter Vernachlässigung des Reststickstoffes), somit Tryptophangehalt im Eiweiß 3,5%.

2. 0,0285% Tryptophan. Nach Kjeldahl 0,12% N, entsprechend 0,77% Eiweiß, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 3,7%.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt im Molkeneiweiß: 3,6%.

X. Milchalbumin.

(Von frischer Milch isoliertes und getrocknetes Präparat.)

Davon werden 0,5 g in ca. 20 ccm 30 proz. Kalilauge zwei Tage lang im Brutofen gelöst und dann filtriert.

0,244% N, entsprechend 1,55% Protein. Tryptophangehalt in der Lösung 0,075% bzw. 0,071%, daher Tryptophangehalt im Eiweiß dieses Präparates 4,71%.

XI. Albulaktin (käufliches Präparat).

a) 1 g Albulaktin wird mit ca. 50 ccm 20 proz. Kalilauge zwei Tage lang im Brutofen gelöst und dann filtriert.

1. 0,165% N, entsprechend 1,05% Eiweiß. Tryptophangehalt der Lösung 0,040% bzw. 0,036%, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 3,62%.

2. 0,224% N, entsprechend 1,42% Eiweiß. Tryptophangehalt der Lösung 0,051% bzw. 0,050%, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 3,56%.

3. 0,23% N, entsprechend 1,46% Eiweiß. Tryptophangehalt der Lösung 0,052%, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 3,56%.

b) In 10proz. Kalilauge zwei Tage lang im Brutofen gelöst.

Die Lösung ergab 0,182% N, entsprechend 1,16% Eiweiß.

Colorimetrie: 0,037% Tryptophan, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 3,18%.

Dieselbe Lösung ergab nach weiteren zwei Tagen (bei Zimmertemperatur): Kjeldahl: 1,17% Eiweiß. Colorimetrie: 0,035% Tryptophan, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 2,99%;

abermals drei Tage später: Kjeldahl: 1,17% Eiweiß. Colorimetrie: 0,0475% Tryptophan, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 4,05%;

nochmals vier Tage später: Kjeldahl: 1,165% Eiweiß. Colorimetrie: 0,050% Tryptophan, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 4,27%.

c) In 30proz. Kalilauge zwei Tage lang im Brutofen gelöst (geringe Ausscheidung von grünschwarzem Farbstoff). Kjeldahl: 1,46% Eiweiß. Colorimetrie: 0,052% Tryptophan, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 3,56%.

Dieselbe Lösung ergab nach drei Tagen (bei Zimmertemperatur): Kjeldahl: 1,50% Eiweiß. Colorimetrie: 0,064% Tryptophan, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 4,27%.

d) Albulaktin wird unter Zusatz einer geringen Menge Wasser zwei Stunden lang auf 100° C erhitzt und dann in 30proz. Kalilauge zwei Tage lang im Brutofen gelöst. Dabei scheidet sich eine ziemlich reichliche Menge grünschwarzen Farbstoffs aus.

1. Kjeldahl: 1,65% Eiweiß. Colorimetrie: 0,083% Tryptophan, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 5,01%.

2. Kjeldahl: 1,48% Eiweiß. Colorimetrie: 0,080% Tryptophan, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 5,40%.

Diese zwei Lösungen ergaben bei späteren Versuchen fast gleiche Zahlen.

e) In 30proz. Kalilauge auf dem Wasserbad, dann zwei Tage lang im Brutofen stehengelassen und filtriert.

Kjeldahl: 1,47% Eiweiß. Colorimetrie: 0,068% Tryptophan, daher 4,62% Tryptophangehalt im Eiweiß.

Dieselbe Lösung ergab abermals zwei Tage später (bei Zimmertemperatur): Kjeldahl: 1,51%. Colorimetrie: 0,067%, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 4,44%.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt des im Albulaktin enthaltenen Eiweißes 4,17%. Der Eiweißgehalt im Albulaktin ist nach meinen Untersuchungen 76,2% bis 78,2% (12,0% bis 12,5% N), demnach perzentueller Tryptophangehalt im Albulaktin: 3,18% bis 3,27%.

XII. Kondensierte Milch.

5 g werden in 50 ccm Aqua dest. gelöst. Bei kondensierter Milch kann man die ziemlich stark auftretende Trübung nicht beseitigen. Folgendes, durch Kontrolluntersuchungen korrigiertes Ergebnis zeigt deswegen nur beiläufige Werte:

1. Ungezuckerte Milch — Sheffield. Durch Colorimetrie bestimmter Tryptophangehalt: 0,013% bzw. 0,011%. Nach Kjeldahl 0,088% N, demnach 0,528% Eiweiß, somit Tryptophangehalt im Eiweiß 2,28%.

2. Gezuckerte Kondensmilch — Diamand & Co. Tryptophangehalt: 0,018% bzw. 0,016%. Nach Kjeldahl 0,116% N, entsprechend 0,693% Eiweiß, somit Tryptophangehalt im Eiweiß 2,45%.

3. Gezuckerte Milch — Rosers Milk Suisse. Tryptophangehalt: 0,022% bzw. 0,020%, demnach 0,156% N, entsprechend 0,93% Eiweiß, somit Tryptophangehalt im Eiweiß 2,26%.

Der Eiweißgehalt der kondensierten Milch ist je nach der Art sehr verschieden, und die Bestimmung des Tryptophangehaltes ist durch die starke Trübung bei der Untersuchung sehr erschwert. Nach obigem Ergebnis kann man jedoch annehmen, daß die Kondensmilchlösung mit der Kuhmilch bei entsprechendem Eiweißgehalt fast den gleichen Tryptophangehalt aufweist. In meinem Falle ergab jedoch die Kondensmilch einen sehr geringen Eiweißgehalt. Um einen ähnlichen Eiweißgehalt der Lösung wie bei frischer Milch zu erhalten, muß die Lösung sehr dick sein.

XIII. Trockenmilch.

a) Amerikanische Trockenmilch wird in warmem Wasser gelöst. Beim Stehenlassen in Zimmertemperatur sammelt sich Fett auf der oberen Schicht der Lösung. Dieses Fett wird abpipettiert. In diesem Falle kann man die weißliche Trübung der Lösung auch nicht beseitigen und ist daher der Tryptophangehalt der Lösung nur ungefähr zu bestimmen.

1. Tryptophangehalt 0,065% bzw. 0,063%; nach Kjeldahl 0,392% N, entsprechend 2,34% Eiweiß. Tryptophangehalt im Eiweiß 2,77% bzw. 2,70%.

2. Tryptophangehalt 0,056% bzw. 0,054%; nach Kjeldahl 0,35% N, entsprechend 2,09% Eiweiß. Tryptophangehalt im Eiweiß 2,68% bzw. 2,58%.

b) Englische Trockenmilch, noch leichter löslich als amerikanische.

1. 0,56% N, entsprechend 3,35% Eiweiß. Tryptophangehalt der Lösung 0,100% bzw. 0,095%, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 2,98% bzw. 2,84%.

2. 0,302% N, entsprechend 1,81% Eiweiß. Tryptophangehalt der Lösung 0,0475% bzw. 0,0455%, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 2,62% bzw. 2,51%.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt im Trockenmilcheiweiß 2,71%.

Nach meinen Untersuchungen ist der Eiweißgehalt der Trockenmilch 23% (3,84% N), daher enthält die Trockenmilch selbst 0,625% Tryptophan.

XIV. Käse (Emmenthaler — Schweiz).

10 g Käse werden in der Reibschale zerkleinert und in 100 ccm Wasser emulgiert, die Emulsion in den Eisschrank gestellt und am nächsten Tag nach Entfernung des oben angesammelten Fettes untersucht.

1. 0,364% N, entsprechend 2,31% Eiweiß. Tryptophangehalt der Lösung 0,062% bzw. 0,057%, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 2,56%.

2. 0,358% N, entsprechend 2,28% Eiweiß. Tryptophangehalt der Lösung 0,056% bzw. 0,054%, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 2,40%.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt im Caseineiweiß 2,48%. Der Eiweißgehalt in diesem Käse ist 23,1% (3,64% N), demnach ist der prozentuelle Tryptophangehalt im Käse 0,575%.

Lactalbumin.

Die Verwertung des Lactalbumins für die Ernährung ist durch Osborne und Mendel experimentell (an der Ratte) nachgewiesen. Edelstein und Langstein haben nach Erfahrungen am Säugling festgestellt, daß Lactalbumin und Casein nicht gleichwertig sind¹⁾.

Zufolge Literaturangaben hat Fasal das Lactalbumin als tryptophanreichen Stoff bezeichnet, 3,07%; Fürth-Lieben 2,9%. Meine Untersuchungen ergaben einen durchschnittlichen Tryptophangehalt von 4,44%.

Casein.

Der Tryptophangehalt wurde in diesem Falle von den verschiedenen Untersuchern wie folgt angegeben:

¹⁾ Borett Sure hat dagegen jüngst mitgeteilt, daß das Lactalbumin für Wachstum und Ernährung unvollständig ist infolge seines Mangels an Cystin und Tyrosin.

von Fasal	mit 0,65%
„ Herzfeld	„ 0,51%
„ Sanders und May	„ 1,60%
„ Annie Homer	„ 1,95% oder 0,99—1,24%
„ Hopkins und Cole	„ 1,50%
„ Nobel und Fürth	„ 2,02%

Meine Untersuchungen ergaben im Durchschnitt einen Tryptophangehalt im Milchcasein von **2,39%**.

Kuhmilch.

Nach meinen Untersuchungen ist der Tryptophangehalt der frischen Kuhmilch bei direkter Methode 0,0686%. Die Eiweißverteilung in der Kuhmilch ist folgende:

Casein	3%
Albumin und ganz geringe Mengen von Globulin	0,5%
Der durchschnittliche Tryptophangehalt des Caseins ist mit	2,39%
Der des Albumins mit	4,44%
anzunehmen.	
Daraus ergibt sich ein Tryptophangehalt im Casein von	0,0719%
im Albumin von	0,0222%
daher ein Tryptophangehalt der Kuhmilch von	<u>0,0941%</u>

Der ziemlich große Unterschied des Ergebnisses bei direkter oder indirekter Versuchsanordnung beruht einerseits hauptsächlich auf dem niedrigen Stickstoffsubstanzegehalt in der untersuchten Kuhmilch, andererseits auf der intensiveren Tryptophanreaktion bei Alkalihydrolyse des Lactalbumins.

VI. Frauenmilch.

Dieselbe wird nach Spontanabrahmung des Fettes untersucht.

1. Colorimetrie: 0,052% bzw. 0,048% Tryptophan; nach Kjeldahl 0,284% N, entsprechend 1,64% Eiweiß (5,79 · N), demnach Tryptophangehalt im Eiweiß 3,16% bzw. 2,94%.

2. Colorimetrie: 0,066% bzw. 0,060% Tryptophan; nach Kjeldahl 0,323% N, entsprechend 1,87% Eiweiß, daher Tryptophangehalt im Eiweiß 3,43% bzw. 3,21%.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt im Frauenmilcheiweiß **3,26%**.

3. Frauenmilch I	0,045%
„ II	0,056%
„ III	0,050%
„ 1.	0,050%
„ 2.	0,063%

Durchschnitt 0,0528% Tryptophan in der Frauenmilch.

Tryptophangehalt in der Milch und ihren Präparaten¹⁾.

¹⁾ Die Zahlen in () bedeuten den in der Literatur angegebenen Eiweißgehalt und den nach diesen Zahlen von mir berechneten Tryptophangehalt.

	Eiweißgehalt %	Tryptophangehalt %
Frauenmilch	1,7	0,053
Kuhmilch	3,0 (3,5)	0,069 (0,094)
Eiweißmilch	4,0	0,112
saure Molke	0,77	0,025
Larosän	73,0	1,84
Sanatogen	(82,2)	(2,47)
Nutrose	(82,2)	2,01
Albulactin	77,0 (81,8)	3,22 (3,41)
ungezuckerte Kondensmilch	(8)	(0,188)
gezuckerte Kondensmilch	(10)	(0,235)
Trockenmilch	23 (25)	0,625 (0,68)
Käse	23,1	0,575

VII. Tryptophangehalt in einigen Nähr- und Fermentpräparaten.

Deuteroalbumose (E. Merck).

0,5 g Deuteroalbumose werden in 30% Kalilauge zwei Tage im Brutofen gelöst und dann filtriert.

In 5 ccm der Lösung: 0,0190 g N bzw. 0,0194 g N = 0,384% N, entsprechend 2,48% Stickstoffsubstanz (mit 15,5% N berechnet).

Colorimetrie: 0,092% bzw. 0,089% Tryptophan in der Lösung, demnach 3,72% bzw. 3,62% Tryptophan in der Stickstoffsubstanz.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt: **3,67%**.

Pepton (Witte).

0,5 g Pepton werden in 25 ccm 30 proz. Kalilauge zwei Tage lang im Brutofen gelöst und dann filtriert.

In 5 ccm der Lösung: 0,0225 g N = 0,437% N, entsprechend 2,82% Stickstoffsubstanz (mit 15,5% N berechnet).

Colorimetrie: 0,143% bzw. 0,135%, demnach Tryptophan in der Stickstoffsubstanz 5,10% bzw. 4,86%.

Fürth - Lieben gibt den Tryptophangehalt des Witte-Peptons mit 5,3% an, zufolge meiner Untersuchung ist er **4,98%**.

Protlylin „Roche“ (Phosphor-Eiweiß).

0,5 g Protlylinpulver werden in 25 ccm 10 proz. Kalilauge gelöst, und zwar im Brutofen. Nach etwa einem Tag wird mittels Faltenfilter filtriert.

1. 5 ccm der Lösung enthalten 0,0128 g N bzw. 0,0124 g N = 0,252% N, entsprechend 1,58% Protein. In der Lösung 0,033% bzw. 0,030% Tryptophan, daher 2% Tryptophan im Protein.

2. 5 ccm der Lösung enthalten 0,0131 g bzw. 0,0133 g N = 0,264% N, entsprechend 1,65% Protein. In der Lösung 0,031% bzw. 0,034% Tryptophan, daher 1,96% Tryptophan im Protein.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt **1,98%**.

Erepton (käufliches Präparat).

0,5 g Erepton werden in 25 ccm 30 proz. Kalilauge zwei Tage lang im Brutofen gelöst und dann filtriert. Infolge der gelbroten Verfärbung ist die Reaktion gestört.

1. In 5 ccm der Lösung sind 0,0140 g N = 0,28%₀ enthalten, entsprechend 2,05% Stickstoffsubstanz (mit 13,7% N berechnet).

Colorimetrie: 0,029% bzw. 0,028%, daher 1,4% Tryptophan in der Stickstoffsubstanz.

2. 5 ccm der Lösung enthält 0,0216 g N bzw. 0,0214 g N = 0,43 %N, entsprechend 3,15% Stickstoffsubstanz.

Colorimetrie: 0,047% bzw. 0,045%, daher Tryptophan in der Stickstoffsubstanz 1,49% bzw. 1,43%.

Durchschnittlicher Tryptophangehalt der im Erepton enthaltenen Stickstoffsubstanz 1,46%.

Aleuronat (käufliches Präparat).

1 g wird in 10 proz. Kalilauge im Brutofen gelöst, nach einem Tag durch Faltenfilter filtriert.

5 ccm der Lösung enthalten 0,0140 g N bzw. 0,0141 g N = 0,282% N, entsprechend 1,76% Protein.

Der Tryptophangehalt der Lösung ist weniger als 0,01%, daher der Tryptophangehalt im Protein ca. 0,5%.

Trypsin sic. (Grübler).

0,5 g Trypsin werden in 20 proz. Kalilauge zwei Tage im Brutofen gelöst und dann filtriert.

In 5 ccm der Lösung sind 0,0117 g N bzw. 0,0115 g N = 0,232% N enthalten, entsprechend 1,45% Protein.

Colorimetrie: 0,014% bzw. 0,013% Tryptophan, demnach Tryptophangehalt im Protein 0,96% bzw. 0,90%.

Ferner wurden Pepsin pur., Pankreatin, Pegnin und Lab untersucht. Bei diesen Substanzen ergab die Prüfung nach Kjeldahl nur geringe Eiweißwerte und zeigte die Farbenreaktion keine violette Verfärbung.

„Vis“ (käufliche Nährhefe).

1 g des Präparates wird in 25 ccm 10 proz. Kalilauge gelöst, und zwar im Brutofen. Nach etwa einem Tag wird mittels Faltenfilter filtriert. Die braune Verfärbung der ursprünglichen Lösung stört die Tryptophanreaktion in diesem Versuch. Die Farbenreaktion zeigt nur spurenweise violette Färbung.

5 ccm der Lösung enthalten 0,0060 g N bzw. 0,0056 g N = 0,116% N, entsprechend 0,725% Protein.

Zusammenfassung.

1. Bei Cerealien wurde der Tryptophangehalt auf indirekte Weise aus dem Tryptophangehalt der drei Komponenten des Sameneiweißes (kochsalzlösliche Proteine, alkalilösliches Protein und alkohollösliches Protein) berechnet. Unter der Benutzung der Methodik von Fürth und Nobel.

Die einzelnen Ergebnisse bei verschiedenen Cerealien wie Weizen, Roggen, Gerste, Hafer, Mais und Reis zeigen mitunter ziemlich große Schwankungen. Dies kann man sicherlich auf die Eigenart der einzelnen Mehle zurückführen. Das auffallendste Resultat zeigt sich bei Mais. Der Tryptophangehalt im Mais ist etwa halb so groß wie bei anderen Cerealien.

2. Bei Leguminosensamen wurde die Bestimmung des Tryptophangehaltes in den mit 10proz. Kochsalzlösung extrahierten Proteinen der einzelnen Mehle durchgeführt. Die Resultate bei einzelnen Leguminosensamen, wie: Sojabohnen, Bohnen, Erbsen und Linsen ergeben ziemlich ähnliche Zahlen mit durchwegs hohem Tryptophangehalt (über 0,5%).

3. Beim Auskeimen der Bohnen, Erbsen, Sojabohnen und des Mais ergaben sich keine besonderen Verschiedenheiten in ihrem Tryptophangehalt.

4. Bei Eiklar wird die direkte Methode angewendet. Das Ergebnis beim Roheiklariweiß (2,56%) weist gegenüber dem beim getrockneten Eiklariweiße einen kleinen Unterschied (3,18%) auf. Dieser Unterschied wird durch die stärkere Hydrolyse des Eiklariweißes beim Lösen des getrockneten Eiklars in Kalilösung verursacht. Bei der Prüfung des Roheidotters (2,45%) sowie des getrockneten Eidotters (2,46%) waren die Resultate ziemlich gleich.

5. Kuhmilch wurde auf direkte und indirekte Weise untersucht und die Resultate waren in diesen beiden Fällen (0,068% und 0,094%) etwas voneinander verschieden. Dies rührt von der Hydrolyse des Lactalbumins beim Lösen mit Kalilauge her und der Unterschied zwischen dem Tryptophangehalt des Caseins (2,39%) und des Lactalbumins (4,44%) ist sehr auffallend.

6. Frauenmilch und Eiweißmilch wurden nach der direkten Methode untersucht und der Tryptophangehalt im Frauenmilcheiweiß war höher als im Kuhmilcheiweiß.

7. Käse, Trockenmilch und Kondensmilch wurden im Wasser verteilt und ohne weiteres nach der direkten Methode geprüft.

8. Verschiedene andere Präparate wurden in konzentrierter Kalilauge gelöst und der direkten Bestimmungsmethode zugeführt.

9. Sämtliche Ergebnisse der hier angeführten Untersuchungen sind auf nachfolgender Tafel verzeichnet.

	Tryptophangehalt der in einzelnen Materia- lien enthaltenen Pro- teine %	Tryptophangehalt in den einzelnen Materia- lien %
Weizen	1,65	0,137
Roggen	1,45	0,125
Gerste } siehe entsprechendes Kapitel	—	—
Hafer }	—	—
Mais	0,71	0,061
Reis	1,69	0,125
Sojabohnen	2,11	0,542
Bohnen	2,40	0,557
Erbsen	2,07	0,532
Linsen	2,14	0,550
Hühnerei (ganzes)	2,74	0,359
Eiklar	2,83	0,310
Eidotter	2,51	0,437
1 Stück Hühnerei		0,161 g
im ganzen Eiklar aus einem Hühnerei		0,093 g
im ganzen Eidotter		0,068 g
Frauenmilch	8,26	0,053
Kuhmilch	2,40 (2,69)	0,068 (0,094)
Eiweißmilch	2,67	0,112
Molke	3,56	0,025
Topfen	2,19	—
Larosän	2,52	1,840
Casein Hammarsten	2,50	—
Nutrose	2,45	2,010
Sanatogen	2,93	2,470
Albulaktin	4,17	3,225 (3,41)
ungezuckerte Kondensmilch	2,28	0,188
gezuckerte Kondensmilch	2,35	0,235
Trockenmilch	2,71	0,625
Käse	2,48	0,575
Casein } im allgemeinen	2,39	—
Lactalbumin }	4,44	—
Deuteroalbumose	3,67	—
Pepton (Witte)	4,98	—
Protlylin „Roche“	1,98	—
Erepton	1,46	—
Aleuronat	0,50 ?	—
Trypsin	0,93	—
Vis	± (in Lösung von 0,116% N-Gehalt)	—

Zum Schlusse erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr. Cl. Pirquet, Vorstand der Universitäts-Kinderklinik in Wien, für seine Güte, die es mir ermöglichte, an seiner Klinik angenehm zu arbeiten, meinen herz-

lichsten Dank auszusprechen. Auch Herrn Dozenten Dr. E. Nobel, unter dessen Leitung ich die Arbeit ausgeführt habe, bin ich zu großem Danke verpflichtet.

Literaturverzeichnis.

- Abderhalden, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 4. Aufl. 1920. — Abderhalden, Biochemisches Lexikon. Berlin 1911. — Abderhalden, Handbuch der biochemischen Arbeitsmethode II. Bd. 1910, VII. Bd. 1913. — Abderhalden, Synthese der Zellbausteine in Pflanzen und Tier. 1912. — Abderhalden, Weitere Studien über den Stickstoffwechsel usw. Zeitschr. f. physiolog. Chem. **96**, 1—147. 1915. — Abderhalden, Weiterer Beitrag zur Frage nach der Verwertung von tief abgebautem Eiweiß. Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**, 348. 1908; **61**, 194. 1909. — Abderhalden, Weitere Versuche über die synthetischen Fähigkeiten des Organismus des Hundes. Zeitschr. f. physiol. Chem. **83**, 444. 1913; **96**. 1916. — Abderhalden und Bloch, Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel. Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 464. 1907. — Abderhalden und Ewald, Gibt es lebenswichtige bisher unbekannte Stoffe? Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **5**, 1. 1916. — Ackroyd, H., Hopkin, F. G., Feedings experiments with deficiencies in the amino-acid supply. Biochem. Journ. **10**, H. 4, S. 551. 1916. — Bailey, C. H. und Blish, M. G., Concerning the identity of the proteins extracted from wheat flour by the usual solvents. Journ. of biol. chem. **23**, Nr. 1, S. 345. 1915. — Bang Ivar, Naturwissenschaften **1**, 591. 1913. — Baglioni, Ricerche sugli effetti dell'alimentazione maidica. R. Accad. Lincei **22**, H. 2, S. 721—728; Atti R. Accad. dei Lincei, Roma **5**, 24, 1158. 1915. — Cohnheim, O., Chemie der Eiweißkörper. 1911. — Chick, H., and E. M. Hume, The production in monkeys of symptoms closely resembling of pellagra, by prolonged feeding on a diet of low protein content. Biochem. Journ. **14**, Nr. 2, S. 135. 1920. — Daniels, A. L., and N. B. Nichols, The nutritive value of the soy-bean. Journ. of biol. chem. **32**, 91. 1917. — Edelstein, F., und L. Langstein, Die Rolle der Ergänzungsstoffe bei der Ernährung wachsender Tiere. Ernährungsversuche an jungen wachsenden Ratten. Zeitschr. f. Kinderheilk. **16**. 1917. — Edelstein, F., und L. Langstein, Das Eiweißproblem im Säuglingsalter. Zeitschr. f. Kinderheilk. **20**, 112. 1919. — Fasal, H., Über den Tryptophangehalt der Horngebilde und anderer Eiweißkörper. Biochem. Zeitschr. **44**, 392. 1912. — Fasal, H., Über den Tryptophangehalt normaler und pathologischer Hautgebilde und maligner Tumoren. Biochem. Zeitschr. **55**, 88. 1913. — Fischer, Kuhmilch und vegetabile Milch usw. Boas Archiv **20**, 13. 1914. — Fürth, O., und E. Nobel, Colorimetrische Untersuchungen über das Tryptophan I. Biochem. Zeitschr. **109**, 103. 1920. — II. Ebenda **109**, 124. 1920. — III. Ebenda **109**, 153. 1920. — Funk, C., Die Vitamine und ihre Bedeutung usw. Wiesbaden 1914. — Geiling, E. M. K., The nutritive value of the diamino-acids occurring in proteins for the maintenance of adult mice. Journ. of biol. chem. **31**, 173. 1917. — Groh, J., und G. Friedl, Beiträge zu den physikalisch-chemischen Eigenschaften der alkohollöslichen Proteine des Weizens und Roggens. Biochem. Zeitschr. **66**, 154. 1914. — Hart, E. B., und E. V. McCollum, Influence on growth of rations restricted to the corn or wheat grain. Journ. of biol. chem. **19**, 373. 1914. — Hofmeister, P., Über qualitativ unzureichende Ernährung. Ergebn. d. Physiol. **16**, 1 u. 510. 1918. — Jelinek, J., und J. Sponsta, Beiträge zur Chemie des Klebers. Zeitschr. d. Getreidewesens **8**. 1918. — Kauffmann, Über den Ersatz von Eiweiß durch Leim im Stoffwechsel. Arch. f. d. ges. Physiol. **109**, 440. 1905. — König, J., Chemie der Nahrungs- und Genußmittel. 4. Aufl. — Kossel, A., und F. Kutscher, Über Tryptophan usw.

Zitiert bei Maurizio. — Loew, O., Medizinische Notizen aus Japan. Münch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 12. — Loewi, Über Eiweißsynthese im Tierkörper. Experim. Archiv **84**, 303. 1902. — Maurizio, A., Die Nahrungsmittel aus Getreide. I. Bd. 1917, II. Bd. 1919. — Mendel, L. B., Das Wachstum. *Ergebn. d. Physiol.* **15**, 102. 1916. — Mendel, L. B., Nutrition and growth. *Journ. of the Americ. med. assoc.* **64**, 1539. 1915. — Molliard Marin, L'ovalbumine constitué in aliment complet pour l'isaria densa. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* **168**, H. 10, S. 523. 1919. — Nollau, E. H., The amino acid content of certain commercial feedingsstuffs and other sources of protein. *Journ. of biol. chem.* **21**, 611. 1915. — Noorden, Über vegetabile Milch. *Therap. Monatsh.* 1916, S. 65. — Noorden und Salomon, *Handbuch der Ernährungslehre.* Verlag Springer 1920. — Olson, G. A., Die quantitative Bestimmung der kochsalzlöslichen Proteine im Weizenmehl. *Journ. ind. and engin. chem.* **6**, 211. 1914. — Osborne, The vegetable proteins. London 1909. — Osborne, Die Pflanzenproteine. *Ergebn. f. Physiol. Med.* **10**. 1910. — Osborne, Darstellung der Proteine der Pflanzenwelt. *Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden* II. Bd. 1910. — Osborne und O. S. Leavenworth, Do gliadin and Zein yield Lysine on Hydrolysis? *Journ. of biol. chem.* **14**, Nr. 5, S. 481. 1913. — Osborne, T. B., und L. B. Mendel, Feeding experiments with isolated food substances. *Public of the Carnegie Institution* 156, I und II. 1911. — Osborne, T. B., und L. B. Mendel, The relation of growth to the chemical constituent of the diet. *Journ. of biol. chem.* **15**, 311. 1913. — Osborne, T. B., und L. B. Mendel, Nutritive properties of proteins of the maize kernel. *Journ. of the biol. chem.* **17**, 151. 1914. — Osborne, T. B., und L. B. Mendel, Amino-acids in nutrition and growth. *Journ. of biol. chem.* **17**, 325. 1914. — Osborne, T. B., und L. B. Mendel, The comparative nutritive value of certain proteins in growth and the problem of the protein minimum. *Journ. of biol. chem.* **20**, 351. 1915. — Osborne, T. B., und L. B. Mendel, Nutritive properties of proteins of the maize kernel. *Journ. of biol. chem.* **18**, Nr. 1. 1914. — Osborne, T. B., und L. B. Mendel, The amino-acid minimum for maintenance and growth, as exemplified by further experiments with lysine and Tryptophan. *Journ. of biol. chem.* **25**, Nr. 1. 1916. — Osborne, T. B., und L. B. Mendel, The effect of the amino-acid content of the diet on the growth of chickens. *Journ. of biol. chem.* **26**. 1916. — Osborne, T. B., und L. B. Mendel, Continuation and extension of work on vegetable proteins. *Year book Nr. 18 of the Carnegie Institution of Washington* 1919, S. 352. — Osborne, T. B., und L. B. Mendel, The choice between adequate an inadequate diets as made by rats. *Journ. of biol. chem.* **35**, Nr. 1. 1918. — Osborne, Mendel und Ferry, Über Wachstum bei Fütterungsversuchen mit isolierten Nahrungssubstanzen. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **80**, 307. 1912. — Osborne, D. D. van Slyke, G. S. Leavenworth, M. Vinograd, Some products of hydrolysis of gliadin, lactalbumin and the protein of the rice kernel. *Journ. of biol. chem.* **22**, 259. 1915. — Osborne, T. B., and L. B. Mendel, A quantitative comparison of casein, lactalbumin and edestin for growth of maintenance. *Journ. of biol. chem.* **26**, Nr. 1. 1916. — Osborne, T. B., and L. B. Mendel, The relative value of certain proteins and protein concentration as supplements to corn gluten. *Journ. of biol. chem.* **29**, Nr. 1. 1917. — Osborne, T. B., and L. B. Mendel, The use of soybean as food. *Journ. of biol. chem.* **32**, Nr. 3. 1917. — Osborne, T. B., and L. B. Mendel, Milk as a source of water-soluble Vitamine. *Journ. of biol. chem.* **34**, Nr. 3. 1918. — Osborne, T. B., and L. B. Mendel, Nutritive factors in plant tissue. I. The protein factor in the seeds of cerealis. *Journ. of biol. chem.* **34**, Nr. 3. 1918. — Osborne, T. B., and L. B. Mendel, II The distribution of water-soluble Vitamine. *Journ. of biol. chem.* **39**, Nr. 1. 1919. — Osborne, T. B., and L. B. Mendel, III. Further

observation of the distribution of water-soluble Vitamine. Journ. of biol. chem. **41**, Nr. 3. 1920. — Osborne, T. B., and L. B. Mendel, The nutritive value of the wheat kernel and its milling products. Journ. of biol. chem. **37**, Nr. 4. 1919. — Osborne, T. B., and L. B. Mendel, The nutritive value of yeast protein. Journ. of biol. chem. **38**, Nr. 2. 1919. — Osborne, T. B., and L. B. Mendel, Nutritive value of the proteins of the barley, oat, rye and wheat kernels. Journ. of biol. chem. **41**, Nr. 3. 1920. — Osborne, T. B., and L. B. Mendel, The growth of rats upon diets of isolated food substances. Biochem. Journ. **10**, H. 1, S. 89, 534. 1916. — Röhmann, Über künstliche Ernährung und Vitamine. Bornträger, Berlin 1916. — Rona und W. Müller, Über den Ersatz von Eiweiß durch Leim. Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**, 263. 1906—1907. — Rosenheim und Kajiura, The protein of rice. Journ. of physiol. **54**, 36. 1908. — Sure Bornett, Studies on proline usw. Journ. of biol. chem. **43**, 443. 1920. — Sure Bornett, The nutritive value of lactalbumine usw. Journ. of biol. chem. **43**, 457. 1920. — Suzuki Yoshimura und Fuji, Jour college of agriculture. Tokio Imperial University 1909, S. 77. — Totani, G., Feeding experiments with a dietory in which tyrosine is reduced to a minimum. Biochem. Journ. **10**, H. 3, S. 382. — Urbeanu, Die Gefahr einer an Kaliumverbindungen zur armen Ernährungsweise und ihre Beziehung zu Ernährungskrankheiten. Urban u. Schwarzenberg, Berlin-Wien 1916. — Willcock und Hopkins, The importance of individual amino-acids in metabolism. Americ. journ. of physiol. **35**, 88. 1906.

Über das Vorkommen von Organextraktglykosurien.

Von
Dr. Paul Schenk.

(Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg.
[Direktor: Prof. Dr. Eduard Müller].)

(Eingegangen am 10. Juni 1921.)

Wirkungsweise und Wirkungsgrad der Drüsen mit innerer Sekretion auf den Zuckerstoffwechsel sind zurzeit in noch stärkerem Maße ungeklärt als die Wirkung derselben auf den Gesamtstoffwechsel überhaupt. Wir wissen, daß die Hormone, die Träger des physiologischen Effektes innersekretorischer Drüsen, aminartige Bruchstücke des Eiweißmoleküls sind, und daß ihre Wirkung auf den Gesamtstoffwechsel zum Teil durch im Darmkanal intermediär auftretende und auch synthetisch herstellbare Amine nachgeahmt werden kann. So fand Abelin¹⁾, daß p-Oxyphenyläthylamin und Phenyläthylamin bei schilddrüsenlosen Hunden eine starke Erhöhung des Eiweißstoffwechsels, Abmagerung und gesteigerte Diurese hervorrufen, ähnlich der Wirkung eiweißfreier Extrakte der Schilddrüse. Adler²⁾ konnte in seinen bedeutungsvollen Versuchen die den Winterschlaf der Igel unterbrechende Steigerung der Oxydationsprozesse sowohl durch Injektion von eiweißfreien Organextrakten der Schilddrüse, der Thymus und der Nebenniere als auch von Phenyläthylamin und p-Oxyphenyläthylamin erzeugen.

Ro meis³⁾ erzielte durch den eiweiß- und fast jodfreien Schilddrüsenextrakt Thyreoglandol eine deutliche Beschleunigung des Wachstums und eine geringere Beeinflussung der Entwicklung junger Temporariaquappen.

Nach Mitteilung von Bang⁴⁾ führt die Darreichung von Thyreoidea-tabletten oft zu Glycosurie, während andererseits zuweilen auch nach Thyreoideaexstirpation Glycosurie auftritt. Es scheint, daß die Wirkung des Schilddrüsenhormons auf einer Sensibilisierung bestimmter Sympathicusendigungen für das im Blute physiologisch vorhandene Adrenalin beruht, da nach den Untersuchungen von Falta, Newburgh und Nobel⁵⁾ nach Exstirpation der Schilddrüse Adrenalin unwirksam ist, jedoch durch gleichzeitige Injektion von Schilddrüsen-substanz und Adrenalin eine Zuckerausscheidung hervorgerufen werden

kann. Den gleichen Erfolg erzielten Pick und Pineles⁶⁾ bei jungen Ziegen. Auch Gottlieb⁷⁾ und Mosbacher⁸⁾ glauben an eine Sensibilisierung der Nervenendplatten des Sympathicus durch Schilddrüsenextrakt in ähnlicher Weise, wie es vom Cocain und von der Kalkentziehung bekannt ist. Gottlieb fand auch eine Verstärkung der Adrenalinwirkung auf Gefäße und Iris durch ganz geringe Mengen von Hypophysenextrakt.

Über den Einfluß des Hypophysenextraktes auf den Zuckerstoffwechsel liegen die widersprechendsten Angaben vor. Bang berichtet, daß Darreichung von Hypophysis cerebri siccum bisweilen zur Glycosurie führen kann. Borchardt⁹⁾ hat nach subcutaner Injektion von sehr großen Mengen Hypophysenextrakt — 4 Pferdehypophysen in 25 ccm Flüssigkeit beim Kaninchen, 20 bis 30 Pferdehypophysen beim Hunde — bisweilen geringe vorübergehende Glycosurie auftreten sehen und glaubt auf Grund dieser ziemlich unsicheren Ergebnisse die Hyperfunktion der Hypophyse als die Ursache des Diabetes bei der Akromegalie erklären zu können. Aschner fand nach Exstirpation der Hypophyse bei Hunden eine Herabsetzung der Adrenalinglycosurie, und Kraus¹⁰⁾ glaubt sogar nach seinen kürzlich veröffentlichten Untersuchungen in dem eosinophilen Zellapparat der Hypophyse den Träger einer den Zuckerstoffwechsel regulierenden Funktion erkannt zu haben. Vermehrung der eosinophilen Zellen setzt nach seiner Ansicht die Kohlenhydrattoleranz herab, während die bei Diabetikern von ihm gefundene Verminderung derselben eine Erhöhung der Toleranz zur Folge hat. Diese Erhöhung der Toleranz soll dann wiederum nach seiner Ansicht der Entlastung des insuffizienten Pankreasinselapparats dienen. — Diesen Mitteilungen stehen viele exakte Untersuchungen der Bangschen Schule und zahlreiche eigene Versuche am Menschen und am Kaninchen gegenüber, welche nicht nur einen deutlichen Einfluß der Hypophysenextrakte auf die physiologische Adrenalinglycogenwirkung vermissen ließen, sondern sogar eine deutliche Hemmung der durch subcutane Adrenalininjektionen hervorgerufenen gesteigerten Glycogenmobilisation durch den Extrakt zeigten.

In Stenströms¹¹⁾ Versuchen hemmten 5 ccm Pituitrin die Wirkung von 0,1 mg Adrenalin, und ebenso unterdrückte langdauernde Fütterung mit Pituitrin das Auftreten einer Adrenalin-Hyperglycämie. Eine ähnliche Wirkung erzielte Stenström mit den aus der Hypophyse isolierten „Fühnerschen Substanzen“, den Fraktionen III und IV¹²⁾. — Wir selbst fanden beim Menschen keine Steigerung der Adrenalin-Hyperglycämie durch Hypophysenextrakte, sondern eine Abschwächung derselben. Z. B. stieg der Blutzucker nach subcutaner Injektion von 1 mg Adrenalin im Laufe einer Stunde von 0,101% auf 0,192%, während die Hyperglycämie bei vor-

heriger Injektion von 7 + 5 ccm (viertelstündiger Intervall) Coluitrin (Freund und Redlich = 2,4 g Infundibularsubstanz) nur 0,145% betrug. Beim Kaninchen bewirkte die subcutane Injektion des die vier wirksamen Hypophysenalkaloide in reiner Form und konstantem Verhältnis enthaltenden Hypophysin-Hoechst (kriegsunterernährtes Rindermaterial lieferte häufig nicht vollwertige Extrakte!) eine starke Hemmung der Adrenalin-Hyperglycämie. Z. B. stieg der Blutzuckerspiegel nach Injektion von 5 + 5 ccm Hypophysin in viertelstündigen Intervallen und 0,5 mg Adrenalin von 0,11% auf 0,22%, während er bei demselben Tier nach Injektion von 0,5 mg Adrenalin allein von 0,117 auf 0,398% stieg. (Vgl. auch Schenk, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 1921. Bd. 89, H. 5/6.) —

Die Wirkung anderer Organextrakte auf den Zuckerstoffwechsel ist bisher nur von Lépine¹³⁾ studiert worden. Er injizierte große Mengen verschiedener selbstangefertigter Organextrakte (besonders Rindsleberextrakte) intravenös und fand dabei des öfteren eine — wenn auch sehr geringe — Glycosurie bei fehlender Hyperglycämie, die man also wohl als transitorische renale Organextraktglycosurie ansprechen dürfte¹⁴⁾.

Eine noch heute trotz angestrengtester Forschung nicht geklärte Ursache hat die sehr häufig, besonders in den Frühmonaten der Gravidität auftretende spontane oder alimentäre Schwangerschaftsglycosurie.

Wir wissen aus den Untersuchungen von Blot, Maase¹⁵⁾, Novak, Porges und Strisower¹⁶⁾, Bergsma¹⁷⁾ und Frank¹⁸⁾, daß es sich hierbei lediglich um einen renalen Diabetes handelt, einem Diabetes, bei dem zu Zeiten normalen Blutzuckerspiegels dauernd oder nur nach kohlehydrathaltiger Nahrung Zucker ausgeschieden wird. Es ist noch heute unbekannt, ob die während der Gravidität bestehende Hypofunktion der Ovarien, die nach Stelper¹⁹⁾ eine herabgesetzte Kohlehydrattoleranz im Gefolge haben soll, die Ursache des Diabetes ist, oder aber, ob die placentaren Fermente oder aus unbekannter Ursache ins mütterliche Blut gelangte unvollkommen abgebaute placentare Eiweißkörper bereits eine Überempfindlichkeit des Nierenepithels gegen Blutzucker hervorrufen, ehe sonstige Erscheinungen einer Schwangerschaftstoxikose auftreten. Die neuesten Forschungen sprechen für die letztere Annahme (vgl. Bigler²⁰⁾). Ferner müssen wir bedenken, daß zurzeit dieser Überempfindlichkeit des Nierenepithels eine starke Hyperplasie der sich gegenseitig sensibilisierenden und in vieler Beziehung pharmakodynamisch gleichartig wirkenden Nebennieren, Schilddrüse und Hypophyse besteht.

Bemerkenswert sind in diesem Zusammenhange die Feststellungen von Köhler²¹⁾ und Ludwig²²⁾, daß Extrakte der Schilddrüse und

der Hypophyse ebenso wie diejenigen aus der Placenta und dem Corpus luteum wehen- und darmerregend sowie milchtreibend wirken.

Neben einer toxischen Schädigung der Nierenepithelien und Herabsetzung der Blutzuckerschwelle durch aus unbekannter Ursache nicht in der Leber entgiftete normale placentare Fermente oder pathologisch-weise ins mütterliche Blut übergetretene, nicht genügend abgebaute Eiweißkörper der Placenta könnte auch eine durch das Inkret des Corpus luteum hervorgerufene physiologische Hyperfunktion des Nierenepithels in Betracht kommen.

Bei der Unvollständigkeit der bisherigen Untersuchungen erschien es uns von Interesse die zur Verfügung stehenden und allgemein gebräuchlichen Drüsenextrakte hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Zuckerstoffwechsel, und zwar besonders auf die Durchlässigkeit der Nieren für Blutzucker zu untersuchen. Wir wählten dazu die uns von den chemischen Werken Grenzach und der chem. Fabrik Queisser & Co. bereitwilligst zur Verfügung gestellten eiweiß- und lipoidfreien wäßrigen Organextrakte Pitu-, Thyreo-, Thymo-, Ovo-, Testi-, Luteo-, Epiglandol und Placentol sowie Hypophysenvorderlappenextrakte von Grenzach und von Queisser (Prophyson) und das Placentalipoid „Placentol“ von Queisser. Diese injizierten wir mittelstarken, erwachsenen Hunden von 8–10 kg Gewicht in großen und größten Dosen intramuskulär. Die intravenöse Injektion erschien uns bei der wie bekannt äußerst raschen Resorption der Extrakte unnötig und störend. Die Wirkung der Injektion von Nebennierenextrakt ließen wir unberücksichtigt, weil sie bereits gründlich studiert und allgemein bekannt ist. Jeder Versuch wurde zweimal angestellt. Die Blutzuckerbestimmung erfolgte im Gesamtblut mit der Mikromethode von J. Bang unter Benutzung einer sauren Jodatlösung und jedesmaliger frischer Herstellung der benötigten N/100 - Nathiosulfatlösung aus der sich lange haltenden N/10 - Stammlösung.

Die entnommenen 3 Blutproben wurden mit dem Häkchen gewogen und in die Salzlösung getan, sobald sie den Glanz verloren hatten.

1. Versuch: 2. II. 1921. Wolfsspitze, Hündin 8500 g. 10 ccm Pituglandol = 2,0 g Infundibularsubstanz intramuskulär. Anurie für 5 Stunden. Blutzuckerspiegel vor der Injektion 0,112%, 2 Stunden nach der Injektion 0,127%. Urin während der nächsten 24 Stunden: Saccharum negativ.

2. Versuch. 20. V. 1921. Hündin Nr. 4. 4200 g. 10 ccm Hypophysenextrakt aus dem glandularen Teil, 30%, intramuskulär. Blutzuckerspiegel vor der Injektion 0,095%, 1½ Stunden nach der Injektion 0,109%. Urin: Saccharum negativ.

3. Versuch. 22. V. 1921. Dieselbe Hündin. 10 ccm Prophyson. Urin: Saccharum negativ.

4. Versuch. 9. II. 1921. Dieselbe Hündin wie bei Versuch 1. 12 ccm Thyreoglandol = 12 g frische Drüsensubstanz intramuskulär. Nach kurzer Zeit Dyspnoe und allgemeiner Tremor, ungefähr ½ Stunde anhaltend. — Starke Diuresc.

14*

— Saccharum stets negativ. — Blutzuckerspiegel vor der Injektion 0,104%, 2 Stunden nach der Injektion 0,121%.

5. Versuch. 14. II. 1921. Hund Nr. 2. 8000 g. 6 ccm Testiglandol = 24 g frische Drüsensubstanz intramuskulär. Keine Allgemeinerscheinungen. Urin: Saccharum negativ.

6. Versuch. 10. III. 1921. Schäferhündin Nr. 3. 9700 g. 10 ccm Thyroglandol = 10 g frische Drüsensubstanz intramuskulär. Keine Allgemeinerscheinungen. Blutzuckerspiegel vor der Injektion 0,104%, 2 Stunden nach der Injektion 0,111%. Urin: Saccharum negativ.

7. Versuch. 13. III. 1921. Schäferhündin Nr. 3. 7900 g. 10 ccm Epiglandol = 2 g frische Drüsensubstanz intramuskulär. Keine Allgemeinerscheinungen. Blutzuckerspiegel vor der Injektion 0,118%, 2 Stunden nach der Injektion 0,111%. Urin: Saccharum negativ.

8. Versuch. 18. III. 1921. Dieselbe Hündin. 10 ccm Oviglandol = 10 g frische Drüsensubstanz intramuskulär. Keine Allgemeinerscheinungen. Urin: Saccharum negativ.

9. Versuch. 25. V. 1921. Hündin Nr. 4. 4200 g. Morgens und abends je 5 ccm Luteoglandol = 5 g frische Drüse + 5 ccm Placentol-Grenzschicht. Keine Allgemeinerscheinungen. Urin: Albumen und Saccharum negativ. Am 27. morgens und abends je 3 ccm Luteoglandol + 7 ccm Placentol intramuskulär mit demselben negativen Erfolg.

10. Versuch. 29. V. 1921. Dieselbe Hündin. Morgens und abends je 3 ccm Luteoglandol + 7 ccm Placentol-Queisser (= 3,5 g Organsubstanz). Urin: Saccharum und Albumen negativ.

Wir konnten also bei unseren Versuchen keine Organextraktglycosurie beim Hunde erzeugen. Die in den Glandolen enthaltenen aminartigen Bruchstücke des Eiweißmoleküls stellen, wie wir aus den Untersuchungen von Abelin, Romeis u. a. wissen, physiologisch wirksame Bestandteile der inneren Sekrete der betreffenden Drüsen dar. Pankreaextrakte haben wir nicht injiziert, da bei dem bekannten fördernden Einfluß des Pankreashormons auf den Kohlenhydratabbau durch plötzliche Vermehrung des Hormons keine Glycosurie zu erwarten war. (Vgl. Grünthal, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 4.)

Da wir also mit unseren Extrakten zweifellos Träger der spezifischen Organfunktionen der insbesondere für den Zuckerstoffwechsel wichtigsten Drüsen mit innerer Sekretion injiziert haben, so glauben wir uns zu dem Schlusse berechtigt, daß es, abgesehen von der Wirkung des Nebennierenhormons, keine experimentelle Organextraktglycosurie beim Hunde, dem für derartige Untersuchungen geeignetesten Tiere, gibt.

Die Ergebnisse von Lépine konnten wir nicht nachprüfen. Die einige Male nach intravenöser Injektion des selbstgefertigten Extraktes in größeren Mengen, z. B. 500 g Rindsleber auftretende geringfügige und bald vorübergehende Zuckerausscheidung von insgesamt 0,276 g und weniger, scheint nach unseren sonstigen Erfahrungen lediglich auf die Art der Herstellung des Extraktes und die Art der Injektion zurückzuführen zu sein.

Auch zur Aufklärung der Frage nach der Genese des Schwangerschaftsglycosurie haben wir auf diesem Wege nicht beitragen können. Selbst die Injektion großer Dosen Extraktes des Corpus luteum und der Placenta 5 Tage lang hintereinander hat keine Glycosurie ausgelöst! Zur Erreichung einer diese auslösenden Nierenreizung bzw. -schädigung ist wahrscheinlich eine wochenlange Injektion des Extraktes nötig, oder aber die Glycosurie wird möglicherweise nicht durch normale Fermente, sondern durch pathologischerweise ins mütterliche Blut übergetretene, nicht genügend abgebaute Eiweißkörper der Placenta verursacht.

Ob die Extrakte, insbesondere Thyreo-, Pitu- und Thymoglandol durch eigene Sympathicusreizwirkung oder durch Sensibilisierung der Sympathicusnervenendplatten für die physiologisch im Körper vorhandenen Adrenalinmengen eine gesteigerte Glycogenolyse und Erhöhung des Blutzuckerspiegels hervorrufen, müssen wir dahingestellt sein lassen, da die erhaltenen Schwankungen des Blutzuckerspiegels — meist Erhöhungen — nicht groß und eindeutig genug waren und nach Bangs Mitteilung der Hund infolge außerordentlich großer physiologischer Schwankungen des Blutzuckerspiegels zur Untersuchung auf Hyperglycämie ungeeignet ist. Bei Stenströms Untersuchungen hatte Pituglandol auf den normalen Blutzuckerspiegel des Kaninchens bei subcutaner Injektion keinen Einfluß, bei intravenöser Injektion rief es eine kurz dauernde Steigerung hervor. Eigene Untersuchungen am Menschen haben auch keine Erhöhung des Blutzuckerspiegels durch Pituglandol ergeben.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Abelin, J., *Biochem. Zeitschr.* **93**, 128. 1919. — ²⁾ Adler, L., *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **87**, 4. 1920. — ³⁾ Romeis, *Arch. f. d. ges. Physiol.* **173**, 422. 1918. — ⁴⁾ Bang, I., „Blutzucker“. 1913, S. 115. — ⁵⁾ Falta, Newburgh und Nobel, *Zeitschr. f. klin. Med.* **72**, 97. 1911. — ⁶⁾ Pick und Pineles, *Biochem. Zeitschr.* **12**, 473. 1908. — ⁷⁾ Gottlieb, R., *Dtsch. med. Wochenschr.* 1911, Nr. 47, S. 2162. — ⁸⁾ Mosbacher, *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* 1913, Nr. 2, S. 362. — ⁹⁾ Borchardt, L., *Zeitschr. f. klin. Med.* **66**, 362. 1908. — ¹⁰⁾ Kraus, E. I., *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **228**, 68. 1920. — ¹¹⁾ Stenström, *Biochem. Zeitschr.* **58**, 474 u. 480. 1914. — ¹²⁾ Fühner, *Therap. Halbmonatsh.* 1920, Nr. 16. — ¹³⁾ Lépine, R., *Le Diabète sucré.* Paris 1909, S. 291—294. — ¹⁴⁾ Frank, E., *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **72**, 420. 1913. — ¹⁵⁾ Maase, O., *Charité-Annalen* 1911, Nr. 35. — ¹⁶⁾ Porges, Nowak und Strisower, *Dtsch. med. Wochenschr.* 1912, S. 1868. — ¹⁷⁾ Bergsma, *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* **72**. — ¹⁸⁾ Frank und Nothmann, *Münch. med. Wochenschr.* 1920, Nr. 50. — ¹⁹⁾ Stolper, *Gynäkol. Rundschau* 1913, Nr. 3. — ²⁰⁾ Bigler, W., *Schweiz. med. Wochenschr.* 1920, Nr. 43, S. 968. — ²¹⁾ Köhler, *Zentralbl. f. Gynäkol.* 1915, H. 38 u. 51 und *Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* **52**, H. 4, S. 240. 1920. — ²²⁾ Ludwig, *Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* 1919.

Zur Frage der nervösen Beeinflussung des Purinstoffwechsels.

Von

K. Dresel und H. Ullmann.

(Aus der II. Med. Univ.-Klinik der Charité, Berlin [Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. F. Kraus].)

(Eingegangen am 18. Juni 1921.)

Über die nervösen Bahnen, welche den Purinstoffwechsel beeinflussen, sind unsere Kenntnisse noch durchaus mangelhaft. Während andere Gebiete des Stoffwechsels, wie der Zucker- und Wärmehaushalt in dieser Beziehung eingehender erforscht sind, finden sich keinerlei Mitteilungen, die über die nervöse Verbindung zwischen Zentralnervensystem und Erfolgsorgan hinsichtlich der Purinausscheidung irgend etwas aussagen..

Zur Untersuchung dieser Frage schien uns die Wirkung des Coffeins und Diuretins auf den Purinstoffwechsel vor und nach der Durchschneidung von Nervenbahnen von Wichtigkeit.

Hess und Schmoll¹⁾ hatten gefunden, daß nach Teegenuß bei sonst gleicher Ernährungsweise die Harnsäureausscheidung vermehrt ist. Sie führten diese Erscheinung mit Rücksicht auf die von Gottlieb und Bodcynski²⁾ gefundene Tatsache des Abbaues dieser Verbindungen auf eine Entmethylierung zurück. Später glaubte Schittenhelm³⁾ bei Versuchen an Hunden zeigen zu können, daß verfütterte Methylpurine z. T. entmethyliert und zur Bildung von Harnsäure bzw. Allantoin verwandt werden. Levinthal⁴⁾ sah nach subcutaner Injektion von Coffein natr. salicyl. einen Anstieg besonders der Purinbasen, aber auch der Harnsäuren im Harn gleichzeitig mit einer Vermehrung der Stickstoff- und Wasserausscheidung. Er führte die Harnsäurevermehrung lediglich auf die diuretische Wirkung des Coffeins zurück. Mirkowski⁵⁾ vermisse ebenso wie Krüger und Schmidt⁶⁾ eine Zunahme des Harnsäuregehaltes im Urin nach Einführung selbst großer Coffeindosen.

Von einem ganz neuen Gesichtspunkte aus betrachtete Brugsch⁷⁾ die Harnsäuremehrausscheidung nach Coffeingaben, die er in gemeinsamen Versuchen mit Kavashima des öfteren gefunden hatte. Zum Verständnis der Schlußfolgerungen, die Brugsch zog, müssen wir kurz auf die Befunde eingehen, die das Studium der Einwirkung des Coffeins und Diuretins auf den Zuckerstoffwechsel ergeben hatte.

Jakoby⁸⁾ fand im Jahre 1895, daß nach intravenöser, subcutaner oder stomachaler Zufuhr von Coffein oder Diuretin Polyurie und Glykosurie auftreten. Er nahm an, daß es sich um einen Nierendiabetes handle. Fast gleichzeitig beschrieb Neumann⁹⁾ das Erscheinen von Zucker im Urin eines Herzkranken nach Diuretinmedikation und glaubte, daß zum Zustandekommen der Glykosurie vorher eine Hyperglykämie bestanden haben müsse. Diese Hyperglykämie wurde von Richter¹⁰⁾ nachgewiesen, der auf Grund dieses Befundes die Hypothese, daß es sich um einen Nierendiabetes handle, ablehnen konnte. R. glaubte, daß durch das Diuretin der Zucker aus der Leber ausgeschwemmt wird, da die Lebern derartig behandelte Tiere nur wenig Glykogen enthielten (s. a. Rose¹¹⁾). Erst Pollak¹²⁾ stellte fest, daß Coffein und Diuretin nach Splanchnicusdurchschneidung nicht mehr glykosurisch wirken, daß also der Angriffspunkt dieser Gifte nicht in der Leber, sondern zentral zu suchen ist. Nishi¹³⁾ konnte in zahlreichen Versuchen zeigen, daß der zentrale Reiz, der durch den Splanchnicus verläuft, nicht direkt zur Leber geht, sondern zur Nebenniere. Dementsprechend sah Fuji¹⁴⁾, daß nach Diuretininjektionen der Adrenalingehalt der Nebennieren abnimmt. Wurde auf einer Seite der Splanchnicus durchschnitten, so war der Adrenalingehalt in der Nebenniere dieser Seite normal.

Somit war festgestellt, daß der Mechanismus der Zuckerstich- und Coffein-Diuretinglykosurie der gleiche ist, da Kahn¹⁵⁾ dieselben Befunde an den Nebennieren nach dem Zuckerstich erhoben hatte.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsache glaubte Brugsch (l. c.) annehmen zu dürfen, daß auch die Vermehrung der Harnsäureausscheidung nach Coffein auf seine zentrale Wirkung zurückzuführen ist, daß es nämlich nervöse Zentren reize, die für die Purinausscheidung verantwortlich gemacht werden müssen. Brugsch vermutete also ein dem Piqûrezentrum ähnliches Harnsäurezentrum im Zentralnervensystem, das von Einfluß auf den Regulationsmechanismus des Purinstoffwechsels in der Leber ist.

Auf seine Veranlassung hat dann Michaelis¹⁶⁾ bei Piqûreversuchen an Kaninchen gefunden, daß bei gelungenem Zuckerstich auch ein starker Anstieg der Allantoinausscheidung und eine Änderung in der gesamten N-Ausscheidung erfolgt. Michaelis schloß hieraus auf ein Zentrum für den Purinstoffwechsel in der Medulla oblongata, das mit dem bei der Piqûre getroffenen Zuckerzentrum identisch oder diesem doch benachbart ist. Er bestätigte damit Brugschs Vermutung „die Piqûre ist wahrscheinlich mehr als ein Zuckerstich“. Michaelis glaubte, daß dieser sog. Harnsäurestich ähnlich wie die Piqûre eine Reizung sympathischer Bahnen zur Folge habe, die auf dem Wege über den Grenzstrang eine Harnsäure- bzw. Allantoinmobilisierung in der Leber bewirke.

Vom Zuckerstich ist jetzt durch die Untersuchungen von Brugsch, Dresel und Lewy¹⁷⁾ bekannt, daß er sympathische Zellen im vegetativen Oblongatakern (dorsaler Vagus Kern) trifft, von denen Bahnen durch Halsmark, Grenzstrang und Splanchnicus zu den Nebennieren ziehen, durch deren Reizung eine Adrenalinausschüttung und damit eine Zuckermobilisation in der Leber bewirkt wird.

Es handelte sich nun bei unseren Untersuchungen um die Frage, ob der Reiz zur Harnsäureausschwemmung auf denselben eben bezeichneten Bahnen verläuft, wie der Reiz zur Zuckerausscheidung. Zur Klärung dieser Frage gingen wir in der Weise vor, wie es Pollack (l. c.) und Nishi (l. c.) bezüglich der Zuckerausscheidung getan hatten. Da wir Kaninchen als Versuchstiere benutzten, mußte zunächst festgestellt werden, ob Coffein bzw. Diuretin den Purinstoffwechsel dieser Tiere in gleicher Weise beeinflußt, wie es Schittenhelm (l. c.) bei Versuchen am Hund nachgewiesen hatte. In der Tat bewirkte Coffein wie Diuretin regelmäßig einen Anstieg des Allantointageswertes, wie aus den folgenden Tabellen hervorgeht:

Kaninchen VII.

	Menge	Spez. Gewicht	Chlor	N	Allantoin	Zucker	Bemerkungen
8. XII. 1920	390	1007	0,407	0,655	Tageswert berechnet aus 3 Tag. 0,051 g	neg.	Tägliche Injektion von Diuretin, 5 ccm einer 10proz. Lösung.
9. XII. 1920	355	1006	0,631	0,673		..	
10. XII. 1920	375	1006	0,333	0,684		..	
11. XII. 1920	305	1009	0,380	0,964	Tageswert berechnet aus 3 Tag. 0,270 g	..	
12. XII. 1920	140	1019	0,146	1,156		..	
13. XII. 1920	330	1008	0,117	?		..	
14. XII. 1920	150	1014	0,106	0,441	Tageswert berechnet aus 3 Tag. 0,065 g	..	
15. XII. 1920	385	1008	0,403	0,919		..	
16. XII. 1920	395	1007	0,413	0,804		..	

Kaninchen XII.

	Menge	Spez. Gewicht	Chlor	N	Allantoin	Zucker	Bemerkungen
24. XI. 1920	305	1004	0,319	0,557	Tageswert berechnet aus 3 Tag. 0,033 g	neg.	Tägliche Injektion von Coffein natr. salic. 0,5 ccm einer Lösung von 5,0 : 25,0.
25. XI. 1920	345	1007	0,245	1,066		..	
26. XI. 1920	335	1004	0,238	0,612		..	
27. XI. 1920	335	1007	0,179	0,729	Tageswert berechnet aus 3 Tag. 0,120 g	..	
28. XI. 1920	315	1011	0,197	1,018		..	
29. XI. 1920	370	1004	0,28	0,622		..	

Kaninchen XXII.

	Menge	Spez Gewicht	Chlor	N	Allantoin	Zucker	Bemerkungen
14. III. 1921	250	1010	0,223	0,56	} 0,023 g Tageswert berechnet aus 3 Tag.	ncg.	
15. III. 1921	165	1009	0,147	0,221		..	
16. III. 1921	205	1007	0,256	0,332		..	
17. III. 1921	150	1010	0,266	0,22	} 0,043 g Tageswert berechnet aus 2 Tag.	..	} Tägliche Injektion von Coffein 0,5 ccm einer Lösung von 0,5 : 25,0.
18. III. 1921	290	1006	0,467	0,386		..	
20. III. 1921	235	1006	0,246	0,43	} 0,038 g Tageswert berechnet aus 2 Tag.	..	
21. III. 1921	250	1010	0,261	0,473		..	

Die Mehrausscheidung war also ganz beträchtlich und betrug in einigen Fällen sogar das 4—5fache der Norm. Nach Aussetzen der pharmakologischen Einwirkung fiel die Tagesmenge wieder auf den Ausgangswert ab. (Daß kein Zucker im Urin auftrat, ist nicht verwunderlich, da dieser im Gegensatz zur Hyperglykämie nur bei besonderer Fütterung beobachtet wird.)

Wenn wir nur das Allantoin bestimmt haben und nicht auch die Harnsäure, so gingen wir ebenso wie Schittenhelm von der Tatsache aus [Wiechowski¹⁸⁾], daß das Allantoin das Hauptendprodukt des Purinstoffwechsels bei den Säugetieren mit Ausnahme des Menschen und der anthropoiden Affen ist, also alle Harnsäure, die den Organismus passiert, quantitativ in Allantoin übergeht. Auch hatte Schittenhelm und Seisser¹⁹⁾ gefunden, daß von intravenös injiziertem Allantoin 100% im Harn als Purin-N ausgeschieden werden. Zur Bestimmung des Allantoins benutzten wir in den ersten Versuchen die Methode von Wiechowski²⁰⁾, nach der bisher allgemein gearbeitet wurde. Die späteren Untersuchungen sind nach der neuen Methode von Wiechowski ausgeführt, die sich ausschließlich im Neubauer - Huppert²¹⁾ findet und die anscheinend bisher noch kaum bekannt geworden ist. Durch eine Reihe von Verbesserungen technischer Natur gestattet sie ein erheblich bequemerer und schnelleres Arbeiten, ohne dadurch an Genauigkeit zu verlieren. Da die Benutzung des heute sehr kostspieligen Bleicarbonats fortfällt und nur geringe Mengen Bleioxyd gebraucht werden, sollte diese Methode in Zukunft allgemein angewandt werden.

Es handelte sich nun darum, festzustellen, ob die Coffein- und Diuretinwirkung auf den Purinstoffwechsel auch bei splanchnicotomierten Tieren zustande kommt, wie dies z. B. beim Aronson- und -Sachschen

Wärmestich der Fall ist, der wie Schultze²²⁾ gezeigt hat, auch nach Splanchnicusdurchschneidung von Erfolg begleitet ist.

Den Kaninchen wurde nach der Methode von Schultze²²⁾ der Splanchnicus beiderseits kurz nach dem Durchtritt durch das Zwerchfell durchtrennt. Daß die Splanchnici in der Tat durchschnitten waren, wurde dadurch erwiesen, daß nach Coffein- bzw. Diuretingaben nunmehr keine Veränderung des Blutzuckers auftrat (siehe z. B. folgende Versuche).

Kaninchen XII. Splanchnicotomiert am 21. I. 1921.

Am 4. II. 1921 morgens	Blutzucker	0,110%
1 Stunde nach Injektion von 5 ccm einer 10 proz. Diuretinlösung		0,087%
2 Stunden	5 10	0,072%
3 Stunden	5 10	0,078%
4 Stunden	5 10	0,078%

Kaninchen XIX. Splanchnicotomiert am 4. III. 1921.

Am 16. III. morgens	Blutzucker	0,084%
1 Stunde nach Injektion von 0,5 ccm Coffein einer Lösung von 5,0 : 25,0		0,093%
2 Stunden	0,5 5,0 : 25,0	0,071%
3 Stunden	0,5 5,0 : 25,0	0,07%
4 Stunden	0,5 5,0 : 25,0	0,066%

Es wurde abgewartet, bis die Tiere sich völlig von dem operativen Eingriff erholt hatten, was immer einige Tage dauerte, da zunächst die Freßlust stark abnahm. Wiederholt mußte physiologische Kochsalzlösung injiziert werden, um die Diurese in Gang zu bringen. Hatte sich die Urinausscheidung wieder gleichmäßig eingestellt, so wurden die Tiere in derselben Weise wie bei den vorher besprochenen Versuchen an normalen Tieren mit Coffein bzw. Diuretin behandelt.

Kaninchen XIX.

Am 4. III. 1921 wurde der Splanchnicus beiderseits durchtrennt.

Am 5. III. 1921 Injektion von 150 ccm physiol. NaCl-Lösung.

	Menge	Spez. Gewicht	Chlor	N	Allantoin	Zucker	Bemerkungen
13. III. 1921	350	1007	0,248	0,784	} 0,016 g Tageswert berechnet aus 3 Tag.	neg.	
14. III. 1921	310	1010	0,275	0,586		..	
15. III. 1921	375	1007	0,267	0,632		..	
16. III. 1921	250	1010	0,261	0,823	} 0,019 g Tageswert berechnet aus 2 Tag.	..	} Tägliche Injektion von 0,5 ccm Coffein einer Lösung von 5,0 : 25,0
17. III. 1921	60	1019	0,085	0,445		..	

Am 18. III. früh 11 Uhr ging das Versuchstier ein.

Die geringe Differenz des Allantoinwertes liegt innerhalb der Fehlergrenze der Bestimmung.

Es zeigte sich, daß jetzt eine Allantoinmehrausscheidung nicht mehr stattfand, sondern daß in einigen Fällen sogar ein Rückgang des Allantoingehaltes in dem nach den Injektionen ausgeschiedenen Urin zu beobachten war (siehe die Tabellen Kaninchen XIX und XII).

Kaninchen XII.

Am 21. I. 1921 wurde der Splanchnicus beiderseits durchtrennt.

Am 27. I. 1921 Injektion von 150 ccm physiol. NaCl-Lösung.

	Menge	Spez. Gewicht	Chlor	N	Allantoin	Zucker	Bemerkungen
1. II.	240	1010	0,298	0,145	} 0,043 g Tageswert berechnet aus 3 Tagen	neg.	
2. II.	260	1008	0,230	0,528		..	
3. II.	190	1008	0,198	0,345		..	
4. II.	260	1010	0,184	0,510	} 0,027 g Tageswert berechnet aus 3 Tagen	..	} Tägliche Injektion von 5 ccm Diuretin einer 10proz. Lösung.
5. II.	250	1008	0,222	0,525		..	
6. II.	200	1010	0,106	0,364		..	
7. II.	150	1007	0,080	0,336	} 0,048 g Tageswert berechnet aus 3 Tagen	..	
8. II.	215	1007	0,306	0,408		..	
9. II.	190	1010	0,303	0,279		..	
16. II.	220	1007	0,156	0,385	} 0,033 g Tageswert berechnet aus 3 Tagen	..	
17. II.	200	1008	0,355	0,378		..	
18. II.	220	1006	0,312	0,339		..	
19. II.	180	1010	0,255	0,554	} 0,006 g Tageswert berechnet aus 3 Tagen	..	} Tägliche Injektion von 5 ccm Diuretin einer 10proz. Lösung.
20. II.	95	1021	0,255	0,497		..	
21. II.	70	1023	0,124	0,524		..	
22. II.	120	1020	0,195	0,924	} 0,023 g Tageswert berechnet aus 3 Tagen	..	
23. II.	290	1009	0,154	0,934		..	
24. II.	360	1008	0,574	0,919		..	

Wir sehen hieraus, daß in der Tat der Coffein-Diuretinreiz zur Harnsäure-Allantoinausschwemmung vom Zentralnervensystem aus über die Splanchnici verläuft, ebenso wie es für die Piqure- und Coffeinglykosurie früher von Pollack und Nishi bewiesen worden ist.

Es fragt sich nun, ob dieser Reiz durch den Splanchnicus direkt zur Leber verläuft, oder ob auch hier die Nebenniere eine Rolle spielt, wie es für den Zuckerstich wahrscheinlich gemacht ist.

Für die letztere Annahme scheinen uns folgende Angaben zu sprechen. Falta²³⁾ fand, daß Adrenalin beim Hunde eine ganz erhebliche Mehrausscheidung von Allantoin bedingt. Ferner konnte Rosenberg^{24), 25)} an unserer Klinik zeigen, daß ein Zusatz von Adrenalin zur Durchblutungsflüssigkeit eine Vermehrung der ausgeschiedenen Purine zur Folge hat.

Diese Angaben zeigen eine auffallende Übereinstimmung mit den Verhältnissen beim Zuckerstoffwechsel, da seit den Untersuchungen

von F. Blum²⁶⁾ die Zuckerausscheidung nach Adrenalin bekannt ist und da der Adrenalinzusatz zur Durchblutungsflüssigkeit der künstlich durchbluteten Leber eine Mobilisierung von Traubenzucker bewirkt [Pechstein²⁷⁾, Dresel und Peiper²⁸⁾].

Wir müssen demnach angesichts unserer Befunde annehmen, daß zum mindesten für die zentrale Coffein-Diuretinwirkung der gleiche Mechanismus sowohl für den Zucker- wie für den Purinstoffwechsel Geltung hat, daß nämlich durch die auf den sympathischen Bahnen vermittelte Adrenalinausschwemmung sowohl der Zucker wie die Purine der Leber mobilisiert werden. Inwieweit trotzdem noch im Zentralnervensystem besondere Zentren für den Purinstoffwechsel existieren, läßt sich nach unseren Untersuchungen bisher nicht entscheiden.

Die angeführten Befunde erlauben uns aber des weiteren Schlüsse zu ziehen hinsichtlich der medikamentösen Beeinflussung der Harnsäureausscheidung. In den diesbezüglichen Versuchen spielte das Coffein lange eine geringe Rolle. Siehe die ausführlichen Arbeiten von Horbaczewski²⁹⁾, Bohland³⁰⁾, Ulrici³¹⁾, Wiechowski³²⁾, Abl³⁴⁾ und Neubauer-Huppert²¹⁾, in denen nichts über die Coffeinwirkung bezüglich des Purinstoffwechsels erwähnt ist.

Abl³³⁾ 34) hat die Hypothese aufgestellt, daß die sog. exogene Harnsäureausscheidung nicht direkt durch die vermehrte Zufuhr von Nucleinen in der Nahrung hervorgerufen werde, sondern durch die infolge Fleischaufnahme angeregte Mehrtätigkeit der Verdauungsdrüsen. Hierzu kam er durch die Befunde, die er mit einer Reihe von Medikamenten hinsichtlich der Beeinflussung des endogenen Harnsäurewertes erzielt hatte. Er glaubte einen Parallelismus zu finden zwischen der Durchblutung des Pfortadergebietes und der Größe der Harnsäureausschwemmung.

Von diesem Gesichtspunkte aus ist die Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch Coffein ebenfalls von Bedeutung. Wenn auch in Fermentversuchen an tierischen Organen eine Entmethylierung des Methylpurins Coffein als nicht unwahrscheinlich bezeichnet wird, so ist doch dieser Abbau, wie schon Brugsch vermutet hat und wie auch unsere Versuche zeigen, im Stoffwechsel des tierischen Körpers nicht anzunehmen.

Die Tatsache, daß Coffein beim Menschen nicht regelmäßig eine Mehrausscheidung von Harnsäure hervorruft, hatte Brugsch auf das Vorhandensein eines mehr oder minder großen Purindepots in der Leber zurückgeführt, was auch mit unserer Auffassung übereinstimmen würde, daß wie beim Zuckerstoffwechsel das Coffein durch Ausschwemmung von Adrenalin die Purine in der Leber mobilisiert.

Außer dieser indirekten Wirkung auf die Leber hat aber das Coffein einen gefäßverengernden Einfluß auf die Gefäße des

Splanchnicusgebietes. Daß trotzdem durch das Coffein eine Vermehrung der Harnsäureausfuhr bedingt wird, scheint der Ablerschen Auffassung zu widersprechen. Dieser Widerspruch klärt sich aber durch die Tatsache auf, daß nach der Splanchnicusdurchschneidung eine Herabsetzung des Harnsäurewertes nach Coffeingaben statt einer Erhöhung von uns gefunden wurde. Somit verdeckt die Purinausschwemmung aus der Leber bei erhaltenem Splanchnicus diese Depression des endogenen Harnsäurewertes. Wenn hiermit auch nichts über die Richtigkeit der Ablerschen Anschauung die endogene und exogene Harnsäureausscheidung betreffend gesagt werden soll, so scheint uns unser Vorgehen doch als aussichtsreiche Methode zur weiteren Prüfung der pharmakologischen Beeinflussung des Purinstoffwechsels.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Hess und Schmoll, Über die Beziehungen der Eiweiß- und Paraneuclein-substanzen der Nahrung zur Alloxrkörperausscheidung im Harn. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **37**, 243. 1896. — ²⁾ Gottlieb und Bodcynski, Über Methylxanthin, ein Stoffwechselprodukt von Theobromin und Coffein. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **36**, 1895 — ³⁾ Schittenhelm, Zur Frage der harnsäurevermehrenden Wirkung von Kaffee und Tee und ihrer Bedeutung in der Gichttherapie. Therap. Monatshefte **24**, 113. 1910. — ⁴⁾ Levinthal, Zum Abbau des Xanthins und Coffeins im Organismus des Menschen. Zeitschr. f. physiol. Chemie **77**, 259. 1912. — ⁵⁾ v. Minkowski, Die Gicht in Nothnagels Handbuch d. Pathol. u. Therap. Wien 1903. — ⁶⁾ Krüger und Schmidt, zitiert nach Minkowski. — ⁷⁾ Brugsch, Probleme des Nucleinstoffwechsels im Hinblick auf die Lehre der Gicht. Med. Klinik 1913, Nr. 1, S. 7. — ⁸⁾ Jacoby, Über künstlichen Nierendiabetes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **35**, 213. 1895. — ⁹⁾ Neumann, Glykosurie bei einem Herzfehler. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **36**, 72. 1895. — ¹⁰⁾ Richter, Diuretica und Glykosurie nebst Versuchen über Glykogenbildung. Zeitschr. f. klin. Med. **35**, 463. 1898. — ¹¹⁾ Rose, Der Blutzuckergehalt des Kaninchens, seine Erhöhung durch den Aderlaß, durch die Eröffnung der Bauchhöhle und durch die Nierenausschaltung und sein Verhalten im Diuretindiabetes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **50**, 15. 1903. — ¹²⁾ Pollack, Kritisches und Experimentelles zur Klassifikation der Glykosurien. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 376. 1909. — ¹³⁾ Nishi, Über den Mechanismus der Diuretinglykosurie. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **61**, 401. 1909. — ¹⁴⁾ Fuji, Über die Veränderungen des Gehaltes der Nebennieren an chromaffiner Substanz bei einigen experimentellen Diabetesformen zentralen Ursprungs. Journ. of exp. med. **1**, Nr. 1. 1920. — ¹⁵⁾ Kahn, Zuckerstich und Nebennieren. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **140**, 209. 1911. — ¹⁶⁾ Michaelis, Zur Frage des intermediären Purinstoffwechsels, 2. Mitteilung. Über den Harnsäurestich. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **14**, 255. 1913. — ¹⁷⁾ Brugsch, Dresel und Lewy, Beiträge zur Stoffwechselneurologie. 1. Mitteilung: Zur Stoffwechselneurologie der Medulla oblongata. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **21**. 1920. — ¹⁸⁾ Wiechowski, Die Bedeutung des Allantoin im Harnsäurestoffwechsel. Beitr. f. chem. Physiol. u. Pathol. **11**, 109. 1908. — ¹⁹⁾ Schittenhelm und Seisser, Über die Beeinflussung des Stoffwechsels vom Kaninchen und Hund durch Zufuhr von Nucleinsäure, Harnsäure und Allantoin. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **7**, 116. 1909. — ²⁰⁾ Wiechowski, Die Produkte der fermentativen Harnsäure-

zersetzung durch tierische Organe. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **9**, 295. 1907. — ²¹⁾ Neubauer-Huppert, Analyse des Harns. **2**, 11. Aufl. 914. 1913. — ²²⁾ Schultze, Über den Wärmehaushalt des Kaninchens nach dem Wärmestich. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **43**, 204. 1900. — ²³⁾ Falta, Studien über den Purinstoffwechsel. 1. Mitteilung: Der Einfluß des Adrenalins auf die Allantoinausscheidung beim Hunde. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **15**, 356. 1914. — ²⁴⁾ Rosenberg, Versuche und Betrachtungen über den Purinstoffwechsel mit einer experimentell kritischen Analyse der Atophanwirkung. Inaug.-Diss. Berlin 1914. — ²⁵⁾ Rosenberg, Zur Frage des intermediären Purinstoffwechsels. 3. Mitteilung: Kritisches über Leberdurchblutungsversuche, Purinumsatz und Atophanwirkung. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **20**. 1919. — ²⁶⁾ Blum, Über Nebennierendiabetes. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **71**. 1901. — ²⁷⁾ Pechstein, Zur Frage des experimentellen Diabetes. 1. Mitteilung: Zuckermobilisation durch Adrenalin in Leberdurchblutungsversuchen. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **12**. 1913. — ²⁸⁾ Dresel und Peiper, Zur Frage des experimentellen Diabetes, Beeinflussung der Zuckermobilisation durch Adrenalin und Pankreasextrakte in der künstlich durchbluteten Leber. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **16**. 1914. — ²⁹⁾ Horbaczewski, Beiträge zur Kenntnis der Bildung der Harnsäuren und der Xanthinbasen sowie der Entstehung der Leukocyten im Säugetierorganismus. Monatshefte f. Chemie **12**, 221 u. 322. 1891. — ³⁰⁾ Bohland, Über den Einfluß einiger Arzneimittel auf die Bildung und Ausscheidung der Harnsäure. Münch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 16. — ³¹⁾ Ulrici, Über pharmakologische Beeinflussung der Harnsäureausscheidung. Inaug.-Diss. Marburg 1901. — ³²⁾ Wiechowski, Beiträge zur Physiologie u. Pharmakologie d. Purinhaushalts der Säugetiere. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 1252. — ³³⁾ Abl, Über die Beziehung zwischen Splanchnikotonus und Harnsäureausfuhr. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1913, S. 187. — ³⁴⁾ Abl, Pharmakologische Beeinflussung der Harnsäureausscheidung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **74**, 119. 1913.

Experimentelle Untersuchungen über die Resorption von Fremdkörpern in der Bauchhöhle und ihre pathogenetische Bedeutung für Leber- und Milzkrankungen.

Von
Prof. Kurt Ziegler.

(Aus der medicin. Poliklinik in Freiburg i. Br.)

(Eingegangen am 21. Juni 1921.)

Nach Arnolds bekannten Untersuchungen über Staubinhalation und Staubmetastase treten inhalierte Staubkörnchen frei oder intracellulär in die Lymphbahnen des Lungengewebes ein und weiter in die Bronchialdrüsen. Diese hemmen als dichte Filter meist eine weitere Wanderung. Gelegentlich kann es aber zu einem Durchtritt oder Einbruch des Staubes aus den Drüsen in Venenäste oder den Ductus thoracicus und so zu einer Metastasierung, vorwiegend in Leber, Milz, Nieren und Knochenmark kommen, und zwar besonders in die bindegewebige Zwischensubstanz und die Lymphscheiden der größeren Gefäße. Von den Organen aus kann der Staub mit der Lymphe in die vorgelagerten Lymphdrüsen wandern. Diese Wege sollen auch für Entstehung und Verlauf metastasierender Erkrankungen maßgebend sein. Voraussetzung und Folgerung dieser Lehre ist die Annahme einer konstanten Strömungsrichtung der Lymphe mit Quellgebieten in den Organen, sowie die Anschauung, daß Erkrankungen parenchymatöser Organe, abgesehen von den Beziehungen zu nach außen mündenden Gangsystemen, stets auf hämatogene Entstehung hinweisen.

Im Gegensatz zu diesen Lehrmeinungen vertritt Tendeloo auf Grund seiner Untersuchungen den Standpunkt, daß die Lymphe eine bald in dieser, bald in jener Richtung fließende Pendelströmung hat, daß Fremdkörper und bakterielle Keime weite Strecken auf dem Lymphweg in den verschiedensten Richtungen wandern und auch von vorgelagerten Lymphdrüsen aus in die Organe verschleppt werden können.

Die Tendeloo'schen Untersuchungen haben im allgemeinen nur geringe Beachtung gefunden. Ihre prinzipielle Bedeutung, die Tatsache, daß sich verschiedene pathogenetische Beziehungen von Organerkrankungen zu ihren Gunsten anführen lassen, rechtfertigen eine erneute Prüfung der Frage. Die geeignetsten Bedingungen für solche Versuche gibt die peritoneale Resorption.

Es ist bekannt, daß die Resorption von Fremdkörpern aus der Bauchhöhle nicht nur im Bereich des Centrum tendineum des Zwerchfells und nicht durch offen mündende Saftkanälchen (v. Recklinghausen, Benecke und andere), sondern allenthalben zwischen den Deckzellen des Peritoneums (Daudy und Rowntree) erfolgen kann. Am lebhaftesten erfolgt sie im Bereich des großen Netzes und des genannten Zwerchfellteils. Weitere Wanderung wurde festgestellt in die Mesenterialdrüsen, die Drüsen an der Wurzel des Netzes, in das Lig. gastrohepaticum und den linken Leberlappen (Heger) das hintere Mediastinum bis zur oberen Thoraxapertur (Dubreuil und Dijon), eine retrosternale Drüse (Beitzke). W. H. Schultze sah sie reichlich in Leber und Milz, Beitzke in letzterer besonders angehäuft. Goldmann sah Carminkörnchen nach 2—3 Wochen in Netz, retroperitonealen Lymphdrüsen, im interstitiellen Fettgewebe der Abdominalorgane, der subphrenischen Serosa, unter der serösen Kapsel und längs der Glissonschen Kapsel der Leber wie um die Zentralvenen, in der Milz. Sie waren fast durchwegs von freien Zellen, Goldmanns Pyrrhollen, phagocytirt, welche aus dem Netz hergeleitet und als lymphogen eingewandert gedeutet werden. Schultze und Beitzke nehmen in Leber und Milz nur hämatogene Verschleppung durch Vermittlung des Ductus thoracicus an.

Die eigenen Versuche wurden so angestellt, daß Fremdkörper von verschiedener Größe und Oberflächenbeschaffenheit und chemischer Wirkung, nämlich Aufschwemmungen von gehärteten Taubenerythrocyten, Hefezellen, Aleuronatmehl, Lycopodiumkörnern und Carminkörnern injiziert wurden. Versuchstiere waren 35 Kaninchen, 18 Meer-schweinchen, 8 Katzen und 2 Hunde.

I.

Zunächst wurde untersucht, ob und zu welchem Zeitpunkt ein Übertritt von Fremdkörpern aus der Peritonealhöhle ins strömende Blut nachzuweisen ist. Aleuronataufschwemmung zeigte stets negatives Resultat. Lycopodiumkörner sterilisiert und in Ringerlösung gewaschen und suspendiert oder mit Säuren vorbehandelt traten nie deutlich in die Blutbahn über, ob sie in kleiner oder größter Menge injiziert, ob sie frei in die Bauchhöhle oder in verschiedene Teile des Mesenteriums, des kleinen oder großen Netzes gebracht wurden.

Ganz anders verhielten sich die Taubenerythrocyten. Sie wurden in Chlorkalklösung aufgefangen, zentrifugiert, mit 5% Formalin und Müller-Formollösung gehärtet, mit Hämatoxylineosin gefärbt, gut gewässert und in Ringerlösung aufgeschwemmt, sodann frei in die Bauchhöhle oder operativ ins Mesenterium injiziert. Bei Injektion von 2 ccm. die $\frac{1}{1}$ oder 1 Million Erythrocyten im Kubikmillimeter enthielten.

traten beim Meerschweinchen schon 15 Minuten nach intraperitonealer Einverleibung im Ohracapillarblut die gefärbten kernhaltigen längsovalen Blutkörperchen auf. Ihre Zahl stieg weiter an und erreichte nach 1 bis $1\frac{1}{2}$ Stunden den Höhepunkt, so daß in jedem Gesichtsfeld des Blutpräparates mehrere Vogelerythrocyten zu sehen waren. Berechnung auf die Zahl der Leukocyten und die Blutmenge des Tieres ergab, daß nahezu 20–25 % der injizierten Körperchen im Blute kreisen konnten. Die Zahlen übertrafen die der Leukocyten zum Teil um das Doppelte und mehr. Meist trat eine leichte, 2–3 Stunden nach der Injektion einsetzende, ca. 20 Stunden anhaltende neutrophile Leukocytose auf. Im einzelnen schwankten die Zahlen der zirkulierenden fremden Elemente erheblich. Je gründlicher die Körperchen gewässert waren, desto länger blieben sie in Zirkulation. Gelegentlich trat auch nach mehreren, z. B. 15 Stunden, ein neuer rasch vorübergehender Anstieg auf. Je kürzer die Auswässerung war, desto rascher sank ihre Zahl im Blut. Im allgemeinen gingen sie nach $1-1\frac{1}{2}$ Stunden an Zahl zurück und waren nach vier oder mehr Stunden nur noch in vereinzelt Exemplaren nachweisbar. Der Nachweis gelang aber bei guter Vorhärtung oft noch nach 5–7 Tagen.

Beim Kaninchen zeigten sich die ersten Taubenerythrocyten nach 20–30 Minuten im Blut, stiegen rasch an bis zur 2. Stunde, um dann wieder abzunehmen. Bei zwei Tieren wurden die fremden Blutzellen in das Dünndarmmesenterium injiziert. Die anfänglichen Blutveränderungen wurden nicht genau verfolgt. Doch ließen sich noch nach 12 Tagen zahlreiche wohlerhaltene Körperchen im Blute kreisend nachweisen.

Eine zweite Stammaufschwemmung von Taubenerythrocyten wurde in gleicher Weise vorbehandelt, aber nur kurz und ungenügend gewaschen. Selbst bei wiederholter Injektion waren keine Taubenerythrocyten im Blute nachzuweisen. Ebenso ungünstig fielen die Versuche aus, wenn die gehärteten Blutkörperchen mit 2proz. Silbernitratlösung vorbehandelt und ohne Wässerung aufgeschwemmt und injiziert wurden. Ganz vereinzelt Körperchen traten zwar während der ersten Stunden auf, verschwanden aber bald. Die Tiere erlagen nach 5–15 Stunden einer peritonealen nekrotisierenden Entzündung.

Versuche mit Hefezellen: Die Zellen der gewöhnlichen Bierhefe sind zum größten Teile erheblich kleiner als die Erythrocyten des Meerschweinchens. Dichtere Beschaffenheit und gewisse Klebrigkeit der Hülle vermindert aber ihre Gleitbarkeit. Vielleicht kommen noch andere physikalische Wirkungen in Frage. Entwicklungsfähige Hefekulturaufschwemmungen wachsen sehr bald in die Saft- und Blutbahnen ein, überschwemmen den ganzen Organismus und führen rasch das tödliche Ende herbei. Ausgiebige Härtung in Formalin und Chromsäure, lange

Wässerung, bis der charakteristische Geruch völlig verschwunden ist, nimmt ihnen die schädlichen Wirkungen. Zwei Kubikzentimeter einer so vorbehandelten Aufschwemmung in Ringerlösung mit über 1 Million Zellen im Kubikmillimeter, intraperitoneal Meerschweinchen einverleibt, wurden ohne jede Störung vertragen. Nach einer Viertelstunde traten im Blute ganz vereinzelt Hefezellen, stets ohne Sprossungserscheinungen, auf. Sie nahmen aber nicht zu, verschwanden vielmehr im kurzen aus der Blutbahn. Wiederholung mit in Chromsäure (1%) und Arg. nitricum (2%) getränkten und ohne Wässerung aufgeschwemmten Hefezellen zeigte das gleiche Bild.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß der Übertritt von Fremdkörpern aus der Bauchhöhle in das Blut an bestimmte Voraussetzungen geknüpft ist. Zunächst spielt die Größe und Oberflächenbeschaffenheit, ihre Gleitbarkeit eine Rolle. Glatte Oberfläche, Schmiege- und Biegsamkeit des Körpers begünstigt ihn. Reizlose, durch Härtung entspezifizierte fremde rote Blutkörperchen geben optimale Bedingungen. Starrheit, bestimmte Größe, Rauigkeit der Oberfläche, wie Lycopodiumkörnchen, verhindern sie, unbeschadet der Resorption im Peritoneum. Mangelhafte Gleitbarkeit trotz Kleinheit der Fremdkörper, wie bei den Hefezellen, erschwert den Übertritt erheblich. Besonders wichtig ist die chemische Beschaffenheit bzw. die von den Körperchen ausgehende oder fehlende Reizwirkung. Dünne Chromsäure verursacht mäßige, Formalin stärkere und Argentum intricum heftige und frühzeitig einsetzende proferative entzündliche Veränderungen. Je nach der Vorbehandlung, kurzer oder längerer Auswaschung des Injektionsmaterials, lassen sich die entzündlichen Begleiterscheinungen beliebig abstufen. Exsudative entzündliche Veränderungen, Fibrinniederschläge, besondere lokale begleitende Saftströmungen sind der Weiterleitung blutwärts hinderlich. Da diese Begleiterscheinungen nicht sofort in volle Wirksamkeit treten, können offensichtlich bei größerer Zahl von Fremdkörpern einige den Weg ins Blut finden. Nach kurzer Zeit, die sich nach Viertelstunden bemißt, hört aber der Übertritt auf und die hemmenden Faktoren treten in Tätigkeit.

Der Weg der Fremdkörperchen in das Blut geht offenbar stets durch Lymphgefäße und Ductus thoracicus. Dies geht daraus hervor, daß anstandslos ins Blut gelangende Taubenerythrocyten nicht hämatogen verschleppt werden, wenn vor der Injektion der Ductus thoracicus unterbunden wird.

Der fehlende oder kaum nennenswerte Übertritt der Fremdkörper ins Blut spricht indessen keineswegs dafür, daß dieselben auch nicht in die Lymphbahnen gelangten und hier sonstige Wanderungen vollziehen. Ebenso wenig läßt sich aus dem Kreisen zahlreicher Blut-

körperchen im Blut entnehmen, daß alle Elemente den gleichen Weg genommen hätten. Aufschluß darüber geben die histologischen Untersuchungen.

Betrachten wir zunächst die Versuche mit *Lycopodium*körnchen, die niemals im Blut nachgewiesen werden konnten. Es fand in der Tat eine ausgiebige Resorption dieser relativ großen Fremdkörper statt. Eine große Zahl ließ sich im Centrum tendineum des Zwerchfells auf der peritonealen Seite unter der Serosa nachweisen. Die pleurale Seite blieb stets frei. Die Hauptmenge wurde von dem großen Netz aufgenommen. Sie lagen hier einzeln oder in Zügen und Häufchen zusammen, zum Teil deutlich innerhalb der Lymphgefäße. Schon nach einigen Stunden, deutlicher nach wenigen Tagen, sah man Körnchen im Hilusgewebe von Leber und Milz und im lockeren peripankreatischen Bindegewebe. Mesenteriale und peripankreatische Lymphdrüsen blieben frei. Fast regelmäßig waren sie auch unter der äußeren Kapsel der Nieren, gelegentlich im Nierenhilus zu finden. Früher oder später traten sie in die Lymphgefäße der Leber- und Milzkapsel vom Hilus aus vor, zunächst in der Umgebung der großen Blutgefäße, dann auch einzeln oder in Gruppen in den tieferen periportalen Gewebsteilen. Vereinzelt lag ein Körnchen auch zwischen Leberzellbälkchen in der Acinusperipherie. Auch von den Kapsellymphgefäßen aus sah man sie gelegentlich mit den Fortsätzen der Glissonschen Kapsel vordringen. Milzpulpa und Follikel, Nieren, Nebennieren, Mediastinum, Bronchialdrüsen, Lungen und Pleuren blieben frei. Nie konnte ein Körnchen innerhalb der Blutgefäße nachgewiesen werden. Weitere Verschleppung dieser Art von Fremdkörpern wurde nicht beobachtet.

Für Leber und Milzkapsel konnte man auch an direkte Resorption in loco zwischen den betreffenden Serosazellen denken. Daß aber doch wohl ein Transport mit der Lymphströmung vom omentalen Gewebe aus stattfand oder stattfinden kann, geht aus folgenden Versuchen hervor.

In mehreren Versuchsreihen wurden *Lycopodium*körner in das Mesenterium einer Dünndarmschlinge, in das große Netz, in das Ligamentum hepatoduodenale-gastricum und das Ligamentum gastrolienale, vornehmlich von Kaninchen, injiziert. Der Erfolg war im Prinzip stets der gleiche. Auch bei sorgfältiger Vermeidung peritonealer Versprengung bei der Injektion konnte die Wanderung der Körperchen von Milz zu Leberpforte und umgekehrt längs des peripankreatischen Gewebes in die Kapsellymphgefäße von Milz und Leber, das periportale Gewebe, in das retroperitoneale Gewebe bis zum Nierenhilus, den äußeren Nierenkapselraum, bei Injektion in den Milzhilus und das große Netz, ferner auch unter die Zwerchfellserosa nachgewiesen werden. Am zahlreichsten fanden sich Körnchen im Bereich der linken Niere bei Injektion in den Milzhilus. Die Mesenterialdrüsen blieben auch bei mesenterialer

Injektion frei, ebenso stets die peripankreatischen und periaortalen Lymphdrüsen. Einzelne Körnchen fanden sich gelegentlich in der Serosa des Dünndarms. Bei Injektion ins große Netz waren bald im Milz-, bald im Leberhilus reichlicher Körnchen nachzuweisen. Fremdkörper können also in der Tat vom kleinen und großen Netz und Mesenterium aus nach den verschiedensten Richtungen bald in diesem, bald in umgekehrtem Sinne mit dem Lymphstrom wandern. Es bestehen verbindende Wege zwischen Netzteilen und Milz - Leberlymphbahnen mit retroperitonealen Wegen, besonders auch zwischen Leber und Milz längs des Pankreas bzw. der Milzvene in beiden Richtungen.

Im Einzelfalle war der Grad der Körnchenverschleppung sehr verschieden ausgeprägt. Schon nach 24 Stunden konnte sie voll ausgebildet oder nach 14 Tagen nur in dieser oder jener Richtung angedeutet sein. Die längste Zeit erforderte das Eindringen in die tieferen periportalen Lymphbahnen der Leber. Die Körnchen wurden stets frei verschleppt. Der größte Teil der resorbierten Körnchen blieb am Ort oder in geringer Entfernung von den Resorptionsstellen liegen. Die Weiterverschleppung war um so ausgiebiger, je geringer die Reaktion von seiten des umgebenden Gewebes war. Blande Körnchen blieben reaktionslos liegen oder es bildeten sich durch Konfluktion lymphoider Zellen große, zum Teil außerordentlich große Riesenzellen um ein oder mehrere Körnchen. 1% Chromsäurevorbehandlung machte nur geringe entzündliche Zellansammlung und Gewebswucherung, Argentum nitricum dagegen heftige exsudative und besonders kernreiche entzündliche bindegewebige Gewebswucherungen mit reichlicher Bildung von Fremdkörperriesenzellen. Durch diese Gewebsveränderungen wurden große Teile der Injektionsmasse vor oder nach der Resorption an den verschiedensten Stellen festgehalten. Einzelne Körnchen wurden aber auch hier noch nach Wochen und Monaten verschleppt. Die Körnchen selbst wurden nicht verändert.

Noch deutlicher war die Hemmung in der Fortbewegung durch entzündliche reaktive Gewebsveränderungen bei Injektion von Aleuronatbrei. Kleine Plättchen wurden zwar auch kurze Strecken weit fortgeschwemmt, fast die ganze Masse blieb aber meist durch starke exsudative entzündliche Veränderungen mit Eiterbildung, später unter peripherer Gewebswucherung an Ort und Stelle festgehalten. Zum Teil wurden sie von Leukocyten arrodirt und aufgelöst, kleine Partikel von Fremdkörperriesenzellen aufgenommen und langsam zum Schwund gebracht.

Bei diesen Fremdkörpern spielt für die Art der Verschleppung die Größe, Oberflächenbeschaffenheit zweifellos eine wichtige Rolle. Daß dem so ist, geht aus dem Verhalten der kleineren, leichter transportierbaren Körperchen hervor. Der Transport fand hier in weit größerem Ausmaß statt. Gehärtete Vogelblutkörperchen und Hefe-

zellen verhielten sich ziemlich gleich. Neben dem Weg ins Blut über den Ductus thoracicus war stets eine ausgesprochene lymphogene Verschleppung nachzuweisen. Die Vogelblutkörperchen hielten sich, soweit sie keine entzündlichen Reaktionserscheinungen veranlaßten, bis zu 14 Tagen und mehr im Gewebe. Bei entzündlicher Reaktion und Ansammlung von polymorphkernigen Leukocyten gingen sie aber innerhalb weniger Tage, teils nach vorheriger Phagocytose durch Auflösung zugrunde. Die Hefezellen waren viel widerstandsfähiger. Ihr Schicksal konnte daher leichter verfolgt werden. Eine Verdauung scheint aber auch bei ihnen möglich. Der besondere Unterschied zwischen Vogelerythrocyten und Hefezellen besteht, wie erwähnt, darin, daß erstere leicht und zahlreich, letztere nur in wenigen Exemplaren in die Blutbahn gelangen. Die Untersuchung der Lunge zeigte aber, daß doch weit mehr Hefezellen durch den Ductus thoracicus in das Venenblut gelangten. Sie wurden aber in den Lungencapillaren zum größten Teil abgefangen, kamen auch extracapillar zu liegen und wurden teilweise von Alveolarepithelien phagocytirt. Daher fanden sich in anderen Stromgebieten, der Milz, Leber, Nieren, keine oder nur ganz vereinzelt Hefezellen. Nur die für die Bewegung in capillaren Gefäßen besonders ausgestatteten Taubenerythrocyten konnten unbehindert die Capillarbahnen durchlaufen. Ihre Zerstörung fand besonders in der Milz, aber auch in anderen Capillarbezirken statt.

Bezüglich der peritonealen Resorption zeigte sich die gleiche quantitative Abhängigkeit von dem Bestehen oder Fehlen entzündlicher Reizwirkungen. Ganz blande Körperchen wurden zum größten Teil resorbiert, mit entzündlich reizenden Stoffen getränkte Körperchen wurden teils in Häufchen in fibrinös entzündlichen Niederschlägen festgehalten, teils von Leukocyten oder freien Endothelien phagocytirt. Ein beträchtliches Teil kam aber auch bei ihnen zur Resorption.

Die weiteren Wanderungen auf dem Lymphwege, besonders vom großen Netz aus, waren zunächst die gleichen wie bei den Lycopodiumkörnern, in das retroperitoneale Gewebe, die oberflächlichen und tiefen Lymphbahnen der Leber, die Kapsellymphgefäße der Milz, gegen Nierenhilus und in äußeren Kapselraum. Zum Unterschied von jenen traten aber auch in die mesenterialen, peripankreatischen und periaortalen Lymphdrüsen, in Randsinus und Lymphstränge, mäßige Mengen von Fremdkörpern ein. Alles vollzog sich ferner schneller, so daß jene Ablagerungsstätten schon nach 24 Stunden deutlich waren. Die Wanderung ging aber noch weiter, so zwischen den Zwerchfellschenkeln ins vordere Mediastinum, retroperitoneal aufwärts und abwärts bis zum kleinen Becken. Die verschiedenen Mesenterien, Subserosa von Magen und Darm, besonders Dickdarm, ferner die ligamentären Verbindungszüge des kleinen Netzes enthielten mehr oder weniger Fremdzellen. Die

Milztrabekel blieben auch hier frei. Besonders bemerkenswert war das Eindringen von Hefezellen in die Lymphbahnen der Glissonschen Kapsel vom Hilus aus, die schließlich bis in die perivascularären Lymphspalten der intraacinösen Capillaren kontinuierlich zu verfolgen waren. Die Blutcapillaren selbst waren frei von Hefezellen. Selten fand sich eine Zelle in einer Kupferschen Sternzelle. Ähnliche Wanderungen ließen sich auch von Kapsellymphgefäßen aus feststellen. Eine direkte Resorption in die Lymphbahnen des visceralen Peritonealüberzuges bei Injektion in die freie Bauchhöhle muß als möglich zugegeben werden. Daß aber auch eine Wanderung auf dem Lymphweg weither stattfindet, geht daraus hervor, daß die gleichen Wege bei lokaler Injektion ins große oder kleine Netz beschritten wurden.

Noch weiter gingen die lymphogenen Verschleppungen bei den injizierten Carminaufschwemmungen, deren kleinste Körnchen etwa Kokkengröße hatten. Die größte Menge wurde auch hier ins Netz aufgenommen. Die weitere Wanderung war dem geschilderten Verhalten entsprechend. Diese kleinsten Fremdkörper wurden aber besonders reichlich in den am Wege liegenden Lymphdrüsen aufgenommen, so daß schon makroskopisch durch lebhaftere Rotfärbung die verschiedenen Etappen der Wanderung kenntlich waren. Innerhalb fünf Tagen waren sie so zu mesenterialen, peripankreatischen Drüsen, Milzkapsel, oberflächliche und tiefe Lymphgefäße der Leber, periaortale Drüsen bis zum kleinen Becken, längs beider Seiten der Wirbelsäule in je drei Lymphknoten halbwärts, ins vordere Mediastium, die Bronchialdrüsen und retrosternale Lymphknoten an der oberen Thoraxapertur gewandert. Perforierende Lymphgefäße des Zwerchfells wurden hier wie in den übrigen Versuchen stets vermißt. Nach 20 Tagen war auch eine Lymphdrüse in Kehlkopfhöhe von den Körnchen befallen. Mikroskopisch waren die Wege durch begleitende leichte entzündliche Reaktionserscheinungen und allenthalben im lockeren Gewebe liegende Carminkörnchen gekennzeichnet. Lunge, Milz, Leber zeigten außerdem Zeichen hämatogener leichter Metastasierung. Körnchen in den Kupferschen Sternzellen, in der Milzpulpa, zum Teil auch dem Follikelstützgewebe. Ein Teil der Körnchen war danach zweifellos durch den Ductus thoracicus ins Blut gelangt.

Je kleiner die Fremdkörper, desto weiter geht also die Wanderung auf dem Lymphwege und desto ausgiebiger findet eine Ablagerung in den verschiedenen Lymphdrüsen statt.

Die Wanderung der Fremdkörper erfolgte fast ausnahmslos frei in der Lymphe. Unbeschadet dieser Tatsache waren bei allen kleineren Körperchen, je kleiner desto frühzeitiger und ausgiebiger, Phagocytoseerscheinungen wahrnehmbar. Sie waren aber stets der sekundäre Vorgang, wie aus dem zeitlichen Verlauf deutlich zu ersehen war. Weitere Verschleppung in Phagocyten auf kurze Strecken spielte nur eine sehr

untergeordnete Rolle. Für größere Fremdkörper wie Lykpodiumkörner ist die Bildung von umschließenden Konglomeratriesenzellen der analoge Vorgang.

Die Phagocytose war bei Carminkörnchen schon nach 24 Stunden sehr ausgesprochen, bei Hefezellen und Vogelerythrocyten etwas später. Sie nahm stetig zu. In ausgesprochenen Fällen wurden in Netz und im ligamentären omentalen Gewebe, besonders des Leberhilus, in den lockeren und derberen Gewebemaschen streckenweise ununterbrochene Reihen und Lager von Phagocyten angetroffen, die 10 und mehr Hefezellen phagocytirt hatten. Sie fanden sich in späteren Stadien auch im Gewebe der Kapsel von Milz und Leber und bis tief in das periportale Gewebe hinein, ebenso in den Lymphdrüsen, am stärksten bei Carminkörncheninjektion. Phagocytär betätigten sich sowohl fixe Bindegewebszellen, bzw. Reticulumzellen, als besonders lymphoide Wanderzellen, wie sie als Makrophagen in Netz und Mesenterien vielfach beschrieben und von Goldmann als Pyrrholzellen bezeichnet wurden, ferner, besonders in den Lymphdrüsen, endotheliale Zellen. Die kleinen Lymphocyten beteiligten sich nicht an der Aufnahme der Fremdkörper. Die serösen Deckzellen des Peritoneums nahmen im allgemeinen nur bei stärkeren entzündlichen Reizwirkungen, die zur teilweisen Desquamation führten, an der Phagocytose teil, ebenso die polymorphkernigen Leukocyten. Mit letzteren ist natürlich eine weitere Verschleppung, auch auf dem Blutwege möglich.

Zusammenfassung.

Die Resorption von kleinen und relativ großen Fremdkörpern aus der Peritonealhöhle ist allenthalben, am ausgiebigsten im Gebiet des großen Netzes, zwischen den Deckzellen, nicht durch präformierte Saftlücken, möglich. Sie können mit der Lymphe auf kurze oder weite Strecken fortgeführt werden, zum Teil auch durch Vermittlung des Ductus thoracicus in die Blutbahn gelangen. Entzündliche Reizwirkungen wirken stark hemmend, verhindern den Übertritt ins Blut fast ganz. Größere blande Fremdkörper, wie Lykpodiumkörner, können wohl mit der Lymphe verschleppt werden, treten aber nicht in den Brustlymphgang über, kleinere in nennenswerter Weise nur dann, wenn sie nach Konstitution und Oberflächenbeschaffenheit für die Strömung in capillaren Gefäßen besonders angepaßt sind, wie z. B. gehärtete Vogelblutkörperchen. Andere können bei reichlicher Injektion in geringer Menge übertreten, werden aber bald in Lunge oder anderen Organen abgefangen und ausgeschaltet.

Die Hauptmenge blander resorbierter Körperchen wird auf dem Lymphweg weiter verschleppt. Ihre Wanderungen zeigen, daß einmal die verschiedenen Lymphgebiete des Körpers miteinander in Verbindung stehen, daß ferner von einer konstanten einseitig gerichteten Lymph-

strömung keine Rede sein kann. Nach der Wanderung der Fremdkörper sind die Organe, vornehmlich Leber und Milz, mit den mesenterialen und omentalen Lymphbahnen und untereinander längs der Milzvene durch Lymphgefäße verbunden. Diese stehen wieder in Verbindung mit retroperitonealen Lymphbahnen, welche sich längs beiden Seiten der Wirbelsäule bis ins kleine Becken und in die Halsregion erstrecken. ferner durch die Zwerchfellschenkel mit mediastinalen Bahnen, welche über Bronchial- und retrosternale Lymphdrüsen die peritrachealen Lymphbahnen und Lymphknoten verbinden. Die Fremdkörper wandern sowohl in auf- wie absteigender Richtung. Es herrschen hier also Pendelströme, welche keinerlei gesetzmäßige Strömungsrichtung erkennen lassen. Die auf dem genannten Wege liegenden Lymphknoten können kleine Körperchen in verschiedener Zahl aufnehmen, sie können aber auch größtenteils oder völlig übergangen werden. Sie scheinen demnach nicht echte Filterorgane, sondern vielmehr seitenständig angeordnet, eine Art von Klärbecken, welche Körperchen um so eher und vollständiger abzufangen vermögen, je kleiner ihre Größe und Zahl ist.

Die lymphatische pendelartige Flüssigkeitsbewegung endigt aber nicht vor den Organen, vielmehr setzt sie sich auf die oberflächlichen und tiefen Lymphbahnen derselben fort und läßt hier Fremdkörper eindringen. Die ganze lymphatische Flüssigkeitsbewegung der Lymphe ist daher weder von einer besonderen motorischen noch sekretorischen Kraft getrieben, sie scheint vielmehr allein beherrscht von den Wirkungen des geringeren Widerstandes. Mechanische Einflüsse durch Druck und Gegendruck, Saugwirkungen durch Flüssigkeitsverluste und ihren Ersatz aller Art können daher die Strömungsrichtung offenbar in unberechenbarer Weise modifizieren und somit auch die Verschleppung von Fremdkörpern hierhin oder dorthin lenken. Der Ductus thoracicus ist nicht als eigentlicher Lymphsammelgang aufzufassen, sondern als ein ventilartiges Abflußrohr, welches körperlichen Elementen in der Lymphe nur unter bestimmten Voraussetzungen den Durchtritt gestattet.

Die Milz zeigt im Gegensatz zu den meisten anderen Organen nur oberflächliche Lymphbahnen. Perforierende Lymphbahnen des Zwerchfells sind nicht sicher nachweisbar. Größere Fremdkörper können zum Teil von Fremdkörperriesenzellen, kleinere von seßhaften bindegewebigen, von endothelialen und lymphoiden großen Wanderzellen, bei entzündlichen Reizwirkungen auch von polymorphkernigen Leukocyten, nicht von kleinen Lymphocyten aufgenommen werden. Der Transport von Fremdkörpern durch diese Phagocyten spielt aber nur eine ganz untergeordnete Rolle.

Die Versuchsergebnisse weisen darauf hin, daß auch pathogene Keime auf dem Lymphweg in dieser oder jener Richtung verschleppt werden können, daß die Organe so auch retrograd. evtl. von vorgelager-

ten Lymphdrüsen aus, lymphogen erkranken können. Sie eröffnen weitgehende pathogenetische Beziehungen zwischen den Organen der Bauchhöhle untereinander, mit den Organen anderer Körperhöhlen und den retroperitonealen Gewebsformationen.

II.

Die bisher mitgeteilten Versuchsergebnisse weisen, wie erwähnt, auf die Möglichkeit hin, daß gewisse, vornehmlich chronische Organerkrankungen auf dem Lymphweg durch sog. retrograden Transport zustandekommen.

Eine besonders auffällige, nahezu konstante Erscheinung bei allen Injektionsversuchen war nun die Wanderung der Fremdkörper zu Leber und Milz. Der Versuch lag nahe, durch Tränkung der Fremdkörper mit chemisch reizenden Agentien Veränderungen in diesen Organen zu erzeugen und zeitlich ihre Entwicklung zu verfolgen. Typische diffuse Krankheitsbilder waren dabei nicht zu erwarten. Denn einmal ist eine gleichmäßige lymphogene Invasion der Organe durch Fremdkörper nicht oder meist nicht zu erreichen, sodann ist die chemische Wirkung stets nur auf eine gewisse Zeit beschränkt. Sie bietet daher nur in beschränktem Maße eine Parallele zu Erkrankungen, welche durch konstanten oder doch häufig sich wiederholenden Zustrom schädigender Stoffe bedingt sind. Andererseits mußte gerade eine mehr herdförmige Erkrankung in Abhängigkeit von der Lage verschleppter Fremdkörper geeignet sein, die lymphogene Entstehung dieser Organveränderungen sicherzustellen.

Zu diesen Untersuchungen wurden im wesentlichen Injektionen mit Lykopodiumkörnern in das große Netz, das Dünndarmmesenterium, das Ligamentum gastrolienale und hepatoduodenale verwertet. Die Körnchen wurden längere Zeit mit 1proz. Chromsäure, 25proz. Salpetersäure und 2proz. Argentum-nitricum-Lösung vorbehandelt, ganz kurz gewaschen und in Ringerlösung aufgeschwemmt injiziert. Verschiedene Tiere, hauptsächlich Kaninchen, wurden mehrmals injiziert. Versuche mit entsprechend vorbehandelten Hefezellen schlossen sich an. Der Stoffaustausch zwischen Lykopodiumkörnern mit ihrer festen Cellulosehülle und der umgebenden Gewebsflüssigkeit geschieht offenbar sehr langsam. Ein schädlicher Einfluß scheint lange, mindestens 2—3 Wochen anzuhalten. Die Wirkung der chemischen Agentien war insofern verschieden, als bei der Chrom- und Salpetersäure die reaktiven entzündlichen Veränderungen, besonders proliferative Vorgänge zurücktraten, während diese bei Argentum nitricum sehr ausgesprochen zu sein pflegten. Die Art der Verschleppung ist schon geschildert worden.

In der Leber fanden sich im allgemeinen ähnliche, nur quantitativ erheblich abgestufte Veränderungen. In der Milz dagegen waren die Folgeerscheinungen deutlich verschieden.

Die Säurewirkung auf die Milz.

Vorauszuschicken ist, daß bei Kaninchen, Meerschweinchen und Katzen eine Verlegung der Lymphgewebe im Milzhilus durch große Mengen von Fremdkörpern ohne erkennbare Störungen des Blutumlaufs zu einer ausgesprochenen Atrophie der Follikel führte. Die weitere Folge war eine Abnahme des lymphocytären Zellgehaltes der Pulpa, ferner eine auffallende Enge, abnehmender Blutgehalt der umgebenden Pulparäume. Vielfach kam es zur Stase der roten Blutkörperchen und zu körnigem Zerfall und Bildung freien oder in Phagozyten eingeschlossenen goldgelben Pigments im Lumen des Sinus. Es waren die gleichen Veränderungen, wie ich sie vor Jahren als Folge der Follikelzerstörung durch Röntgenbestrahlung beschrieben habe. Der Abschluß der Lymphzirkulation vom Milzhilus aus hemmt also die follikuläre Tätigkeit und damit die gesamte Funktion des Milzgewebes. Es bestehen also auch ohne erkennbare Verbindungen der von außen herantretenden Lymphgefäße zu tiefen in die Organsubstanz eintretenden Lymphbahnen doch Beziehungen zu retikulären Saftströmungen, deren ungestörter Austausch für eine normale Organfunktion notwendig erscheint. Eine Vermittlung schädigender Substanzen auf dem Lymphwege war daher wahrscheinlich.

Die Wirkung der Chrom- und Salpetersäure

betrifft in meinen Versuchen ausschließlich die Milzfollikel im Sinne einer degenerativen Atrophie ohne oder mit deutlich erkennbaren pyknotischen Kernveränderungen und Zerfallerscheinungen. Irgend welche Reaktionen degenerativer und produktiver Art an den retikulären und endothelialen Gewebelementen wurden nicht beobachtet. Dagegen zeigte sich alsbald in der Umgebung der degenerierten Follikel, z. Teil auch im Reticulum der Follikel eine Einlagerung und lebhaftes Wuchern myeloider Zellen mit Kernteilungsfiguren, zunächst ungranulierter Myeloblasten und von Normoblasten, bald auch typischer Myelocyten und ihrer weiteren Differenzierungsprodukte und von Knochenmarksriesenzellen. Die myeloide Umwandlung erreichte nach 2—3 Wochen den Höhepunkt. Große Teile der Pulpa und Follikel waren völlig myeloid umgewandelt und erweckten den Eindruck reinen Markgewebes. Die myeloiden Zellen traten auch in die venösen Sinus ein und mengten sich dem allgemeinen Blutstrom bei. Bei einem Kaninchen hatten sich 24 Tage nach der Injektion außer hochgradiger myeloider Milzumwandlung und entsprechenden Blutveränderungen in zahlreichen erweiterten Capillarbuchten des Leberparenchyms myeloide Zellnester mit Kernteilungsfiguren angesiedelt.

Blutuntersuchungen vom Zeitpunkt der Injektion an zeigten in den meisten Fällen eine nach einigen Stunden beginnende und ca. 2 Tage anhaltende mäßige polymorphkernige Leukocytose. Ihr folgte bei an-

nähernd normalen Zahlen der Gesamtleukocyten eine Periode mit steigender Vermehrung der großen mononukleären Zellen, von 5–9% bis 18–20 und mehr Prozent, auf Kosten der kleinen Lymphocyten. Viele dieser ungranulierten Zellen zeigten die typischen Merkmale von Myeloblasten, einige von Reizformen. Normoblasten traten dazu. Bei geringerer Reizwirkung fehlte die initiale Leukocytose, die mononukleäre Blutreaktion trat aber in gleicher Weise zu Tage. Es bestanden also die Reaktionen subakuter oder chronischer Leukocytose. Ein Vergleich mit den Milzveränderungen zeigte, daß diese mononukleäre, myeloide Blutreaktion mit der myeloiden Milzwandlung parallel ging.

Milz- und Blutveränderungen waren aber zeitlich an die Dauer der chemischen Reizwirkung gebunden. Nach Aufhören derselben setzte die Restitution der Follikel mit Bildung von Keimzentren und Zellabgabe an das Pulpareticulum wieder ein. Zugleich ging im Blut die Mononukleärenzahl zurück, die Zahl der Lymphocyten stieg wieder auf normale zeitweise übernormale Werte an. Die myeloiden Milzzellen reiften zu polymorphkernigen Leukocyten aus und wurden schließlich von den lymphocytären Zellen gänzlich verdrängt. Wiederholte Injektion ergab die gleichen Milz- und Blutveränderungen.

Daß die beschriebenen Milzveränderungen durch lymphogene und nicht durch hämatogene Vermittlung der Säurewirkung verursacht waren, ergab sich daraus, daß sie nur in Erscheinung traten, wenn die säurebeladenen Fremdkörper bis zu den Lymphbahnen der Milzkapsel vorgedrungen waren. Sie fehlten, wenn die Injektionsmasse vorher, z. B. im peripankreatischen oder Netzgewebe festgehalten wurde. Sie fehlten auch bei subcutaner Injektion. Die Blutreaktion war aber in jedem Fall die gleiche. Wir sehen daraus, daß eine myeloide Umwandlung des Milzgewebes von zwei Faktoren abhängig ist, einmal entzündlich degenerativer Follikelschädigung, sodann von entzündlicher myeloider Blutreaktion. Letztere allein ist nicht maßgebend, die lokale Disposition in der Milz muß hinzukommen. Bei unbefangener Betrachtung kann es sich bei der myeloiden Umwandlung nur um Einnisten von Zellen handeln, nicht um metaplastische Wucherungsvorgänge oder Reizwirkungen auf schlummernde myelocytäre Gewebszellen. Das Material liefert das Blut bzw. das produktiv gereizte Knochenmark. Funktionelle Erholung und erneute produktive Tätigkeit der Milzfollikel bringt die Einlagerung wieder zum Schwinden. Die entzündlich-degenerative Follikelschädigung kann nicht nur hämatogen, sondern auch lymphogen durch die Kapsellymphgefäße hindurch vermittelt werden. Schädigende Wirkungen sind hierbei selbst bei kleinen Giftmengen leichter möglich als bei hämatogener Zufuhr, da sie in stärkerer Konzentration zur Wirkung kommen können, als dies bei der Verdünnung durch das Blut möglich ist.

Die Wirkung von *Argentum nitricum*.

Die Verschleppung der Fremdkörper von dem Mesenterium und Netzgewebe aus in die Lymphgefäße war zwar geringer als in den vorausgehenden Versuchen, sie war aber meist deutlich. Die leukocyitären Blutveränderungen nach den Injektionen waren die gleichen, wie oben. Einige Meer-schweinchen gingen infolge stärkerer peritonealer Reizung und Enteritis zugrunde. Am Ort der Ablagerung der Fremdkörper traten ausgiebige kernreiche Bindegewebswucherungen und zahlreiche Fremdkörperriesenzellen auf. Die Milzkapsel war in der Umgebung der Fremdkörper streckenweise oder auch diffus durch neugebildetes Bindegewebe verdickt. Im Milzgewebe wurden ebenfalls Follikelatrophie und myeloide Zelleinlagerungen in die Pulpa beobachtet. Letztere blieben aber in sehr bescheidenen Grenzen. Dagegen zeigte sich in 2 Fällen, nach anderthalb und 2 Monaten, beim Kaninchen im Anschluß an stark verdickte Kapselstrecken kernreiche Verbreiterung der angrenzenden Retikulärfasern der Pulpa, teilweise auch im Anschluß an die Trabekel. Die zugehörigen Pulparäume waren teils eng, teils weit. Eine Hundemilz wies nach 47 Tagen die gleichen Kapsel- und Retikulumveränderungen auf. Die Verbreiterung der Retikulärfasern betrug zum Teil gut das 5fache der Norm. Die Endothelien der dazwischenliegenden weiten Pulparäume sprangen deutlich in das Lumen vor. Eine weitere Kaninchenmilz zeigte 7 Monate nach der ersten und 5 Monate nach der zweiten Injektion in das Dünndarmmesenterium und das Netz eine diffuse ungleichmäßige Kapselwucherung und nahezu diffuse, wenn auch im ganzen leichte, kernreiche Wucherung der Retikulärsubstanz in Pulpa, Umgebung des Trabekel und der Gefäße, sowie der Follikelperipherie. Die Follikel waren klein, selten drangen verdickte Retikulärfasern von der Peripherie aus in dieselben ein. Das Organ war im ganzen nicht vergrößert. Zugleich bestand eine leichte Anämie.

Der erste Beginn der Retikulumwucherung im Anschluß an Wucherungsvorgänge in der Kapsel, die Abhängigkeit dieser von verschleppten Fremdkörpern als Träger der Argentumlösung, die weitere Ausbreitung von diesen Herden aus, das Ausbleiben der Veränderungen bei fehlender Kapselveränderung, bei subcutaner Injektion sprachen dafür, daß die chemische Wirkung auf das Milzreticulum von der Milzkapsel aus vermittelt wurde. Damit stimmt überein, daß in Netz, Mesenterien usw. nur in der Umgebung der Fremdkörper und zwar mit ziemlicher Fernwirkung entsprechende bindegewebige Wucherungen gefunden wurden. Die geschilderten Milzveränderungen ähneln denjenigen der fibroadenischen Banti-Milz. Sie gewinnen im Rahmen dieser Betrachtung ein erhöhtes Interesse, als sie zeigen, daß retikuläre Wucherungsvorgänge bzw. Schädigungen offensichtlich myeloiden Zelleinlagerungen entgegenwirken.

Die Säurewirkungen auf die Leber.

Bei der Leber lagen die Verhältnisse insofern einfacher, als die Veränderungen bei Chrom-, Salpetersäure und Argentinum nitricum prinzipiell gleichartig waren. Sie betrafen die äußere Kapsel, das periportale Gewebe und die angrenzende Lebersubstanz und zwar im Sinne cirrhotischer Veränderungen.

Beim Kaninchen ist allerdings bei der Deutung leichterer Grade von cirrhotischen Veränderungen große Vorsicht geboten, da die Kaninchenleber bei Anwesenheit von Cysticerken im Netz meist auch in periportalem Gewebe zum Teil ins Lebergewebe, zum Teil in erweiterte Gallengänge eindringende, eihaltige Cysticerken enthält. In ihrem Gefolge treten periportal lymphocytäre Zellanhäufungen, leichte bindegewebige Wucherungen, selten auch neugebildete Gallengänge auf, die den Anfangsstadien cirrhotischer Veränderungen gleichen. Stärkerer Leberumbau wird aber vermißt. Die Kapsel bleibt unverändert. Beim Meerschweinchen kommen diese Bildungen nicht in Betracht. Für die Kaninchenleber kommen daher nur stärkere Veränderungen für die experimentelle Prüfung in Betracht, leichtere beim Fehlen von Cysticerken. Dies war bei einigen Versuchstieren der Fall.

Bei den Versuchen mit Lykopoliumkörnern waren die Veränderungen entsprechend der Wanderung und Lagerung der Körnchen nur in einzelnen Lappen und auch hier meist teilweise ausgesprochen, bei denjenigen mit Hefezellen ziemlich diffus ausgeprägt. Die intensiveren Erkrankungszonen zeigten stets peripher abklingende Veränderungen.

Tiere, welche, wie bei einigen Hefe- und Argentinum-nitr.-Injektionen ins Netz oder die Bauchhöhle, nach 1—2 Tagen, zum Teil mehr Tagen zugrunde gingen, zeigten meist diffus oder auf einige Lappen beschränkt, oft bei guterhaltenem Serosaeipithel erweiterte und mit polymorphkernigen Leukocyten ausgefüllte Kapsellymphgefäße und geringere Infiltrationen des periportalen Gewebes, während die Acini keinerlei erkennbare Veränderungen aufwiesen. Die entzündlichen Infiltrate betrafen also im Wesentlichen die oberflächlichen und tiefen Lymphgefäße.

Bei geringerer Reizwirkung blieben die Tiere am Leben und wurden nach Wochen und Monaten, bis zu 14 Monaten, getötet. Hier fanden sich einmal der Fremdkörperablagerung entsprechende flächenhafte, zum Teil schon makroskopisch erkennbare bindegewebige Kapselverdickungen. Meist blieb das Serosadeckepithel gut erhalten. Gelegentlich, bei Katzen, fanden sich warzige Epithelwucherungen. Die bindegewebige Wucherung drang verschiedentlich im Laufe der Zeit gegen die Leber vor und erreichte nach Wochen und Monaten Anschluß an die Glissonsche Kapsel. Die Veränderungen waren meist in der Umgebung des Hilus am stärksten ausgesprochen. Waren die Fremdkörper, wie oft, bis an den scharfen Rand der Lappen gewandert, so zeigten sich auch hier starke Veränderungen.

Schon nach 2 Tagen sah man, besonders unter Chrom- und Salpetersäurewirkung, in einzelnen Lebergebeten, in der Läppchenperipherie und unmittelbar anstoßend an das periportale Gewebe Schrumpfungsercheinungen der Leberzellen mit stärkerer Protoplasmafärbung. Die Läppchen waren dadurch deutlich von einander abgegrenzt. Die Zelldegeneration blieb längere Zeit bestehen, konnte sich aber wieder zurückbilden. Gleichzeitig traten regenerationsartige Zellwucherung, Zellen mit großen, zum Teil monströsen oder mit zwei bis drei Kernen auf. Die nur fleckweise auftretende Veränderung war offensichtlich vom periportalen Gewebe aus vermittelt. In anderen Fällen leiteten sie aber weitere Veränderungen ein.

Das periportale Gewebe zeigte ziemlich kernreiche Wucherung mit oder ohne lymphatische Zellinfiltration. Die Bindegewebswucherung griff von dem lockeren Gewebe und den adventitiellen Gefäßschichten aus auf das benachbarte Lebergewebe über. Auch die pericapillären Faserzüge beteiligten sich in wechselndem Grade an der Wucherung. Die faserigen Züge zogen zwischen den Läppchen hindurch und fanden so die kürzeste Vereinigung mit den benachbarten periportalen Gewebszügen. Sie folgten dabei deutlich den beschriebenen degenerativ geschrumpften Leberzellzügen. Lymphatische Infiltration ging der Wucherung voraus oder begleitete sie. Unter zunehmender Wucherung verdickte sich das periportale Gewebe mehr und mehr, Gruppen und Bälkchen von Leberzellen wurden aus dem Zusammenhang gelöst, Läppchen und Läppchengruppen oder Teile von gewuchertem Bindegewebe umschlossen. Die abgesprengten Leberzellen blieben lange erhalten oder gingen an Atrophie zugrunde oder sie bildeten sich in Gallengänge um. Ein Kaninchen zeigte 14 Monate nach der Injektion mit Salpetersäurewirkung schon makroskopisch ein schwierig verdicktes und geschrumpftes Aussehen eines Teiles des linken Leberlappens. Stärkere Veränderungen wurden ferner zweimal 2 Monate nach wiederholter Chromsäurewirkung (Injektion ins Dünndarmmesenterium), 8 Monate nach Netzinjektion und Argentum-nitricum-Wirkung und 14 Monate nach Salpeterwirkung gefunden. Die Argentum nitricum-Wirkung war durch breitere, später mehr hyaline Beschaffenheit der neugebildeten Bindegewebsfasern gekennzeichnet. Die periportalen und von der Kapsel ausgehenden Wucherungen vereinigten sich vielfach und hatten zu einem erheblichen Umbau des Leberparenchyms geführt.

Die Neubildung von Gallengängen war zum Teil sehr stark, in einem Fall über große Teile der Leber ausgedehnt. Die Gangsysteme bildeten hier geradezu geschwulstähnliche Konvolute. Die einzelnen Phasen dieser Bildungen zeigten, daß es sich nicht um echte Neubildungen handelte. Vielmehr war deutlich zu erkennen, daß abgesprengte und isolierte Leberzellgruppen sich sekundär ringförmig zusammengeschlossen

und unter Freiwerden eines zentralen Hohlraumes in gallengangartige Schläuche umbildeten. Die Zellen nahmen ein helleres, blasiges Aussehen an, speicherten reichlich Fett, ihre Kerne waren klein. Die Zellveränderung ging der Gangbildung voraus, zeigte sich auch in einzelnen versprengten Epithelien. Mitosen fehlten stets, auch in jenen Fällen, wo die nahezu ausgebildeten Gänge noch Anschluß an wohlcharakterisierte Leberzellbälkchen hatten und so den Eindruck von zelligen Sprossungen erweckten. Offenbar handelte es sich nicht um echte epitheliale Neubildungen, sondern um eine Art regressive Fehlbildung, welche nichts mit reparatorischen funktionellen Mehrleistungen zu tun hatte.

Eine eigenartige Leberveränderung wurde 3 Monate nach Injektion von Aleuronat ins große Netz beobachtet. Das Tier wurde bei anscheinendem Wohlbefinden getötet. Vom Hilus aus hatte sich im linken Leberlappen eine Granulationswucherung entwickelt, welche ein Drittel des Lappens in eine atrophische, schwielige, weißliche Masse umgewandelt hatte, von der sich die peripheren, äußerlich normal aussehenden Lappenteile wulstartig abhoben. Mikroskopisch fand sich eine Granulationswucherung mit starker Bindegewebsbildung, begleitet von Leukocyten und Lymphocyten. In dem narbigen hiluswärts gelegenen Gebiet war das Lebergewebe bis auf die periportalen Gefäßäste und die größeren Gallengänge völlig verödet und in fibröses Gewebe umgewandelt. Einige Riesenzellen enthielten kleine Aleuronatblättchen. Peripher gegen das erhaltene Lebergewebe zu lagen zunächst einzelne zersprengte Leberzellinseln neben umgebildeten Gallengängen, nach Art schwerster cirrhotischer Veränderungen. Weiter sah man die entzündlichen Veränderungen in zweierlei Weise fortschreiten. Infiltrationszellen drangen in die pericapillären Lymphräume ein, bindegewebige Wucherung schloß sich an und umgab die Leberzellbälkchen. Daneben griffen entzündliche Infiltration und bindegewebige Wucherung periportal weiter aus und senkten sich auf diesem Wege weit über die kontinuierliche Ausbreitzungszone hinaus in die Lebersubstanz ein. Die übrigen Leberlappen und die anderen Organe zeigten keine besonderen Veränderungen. Der Fall ist erwähnenswert, weil die Art und Weise der Ausbreitung einer lymphogen im Leberhilus entstandenen kontinuierlich fortschreitenden, zu schwerster Cirrhose führenden Entzündung die gleiche war, wie sie im Vorhergehenden beschrieben wurde.

Von sonstigen Veränderungen im Gefolge der Injektionsversuche mit Lykpodium und Aleuronat in das Netz seien unter anderen erwähnt: einmal eine interstitielle Pankreatitis und Cirrhose mäßigen Grades ohne Alteration der Inselapparate und der Drüsenzellen, ferner zweimal nach 2 und 3 $\frac{1}{2}$ Monaten infolge perigastritischer Schrumpfungen typischer Sanduhrmagen, ferner ein Duodenalulcus an der Rückwand des Anfangsteils, eine Duodenalstenose mit Erweiterung des pyloruswärts gelegenen

Teils, schließlich eine saprophytische Infektion, die zu starker Mediastinaldrüsenanschwellung, zu linksseitiger Paranephritis im äußeren Kapselraum und Übergreifen einer nekrotisierenden Entzündung von der Kapsel auf die Nierensubstanz, in ihrem Gefolge zu einer Nephritis mit Polyurie, Anasarka, Hydrops und Spätalbuminurie geführt hatte.

Zusammenfassung.

Die weiteren Versuche zeigen, daß lymphogene Zuflüsse zu den Organen, vornehmlich Leber und Milz, auch für Vermittlung von Erkrankungen dieser Organe von Bedeutung sind. Die Vermittlung geschieht sowohl in den oberflächlichen wie tiefen Lymphgefäßen. Für die Leber ergeben sich hauptsächlich Beziehungen zu cirrhotischen Gewebsveränderungen. In der Milz scheint ein Austausch gelöster Stoffe aus den Lymphbahnen der Kapsel in die retikulären Saftbahnen von Pulpa und Follikeln möglich. Je nach der Intensität und Art schädlicher Einwirkungen ergeben sich Beziehungen zu myeloidem Gewebsumbau und zu fibroadenischen Retikulärwucherungen. Entzündliche Follikelschädigungen ohne Alteration der Retikulärsubstanz geben entwicklungsfähigen myeloiden Zellen des Blutes die Möglichkeit zur Einnistung, Wucherung und myeloiden Umwandlung der Milz. Regeneration der Follikel und erneute Abgabe lymphatischer Zellen an die Pulpa verdrängt die myeloiden Einlagerungen wieder. Retikuläre Gewebsschädigung und Wucherung steht der myeloiden Einnistung hindernd im Wege. Sie nimmt bei lymphogener Vermittlung ihren Ausgang im Anschluß an das veränderte Kapselgewebe, zum Teil auch der Trabekel und scheint nicht reparabel.

Die Versuche weisen darauf hin, daß neben der hämatogenen auch eine direktere lymphogene Zufuhr von im Darm in die Chylusgefäße resorbierten Substanzen zu Milz und Leber eine Rolle spielt. Im Falle der Resorption schädigender Substanzen erscheint demnach auch ein direkter pathogenetischer Zusammenhang von enteraler Giftresorption zu gewissen chronischen Milz- und Lebererkrankungen neben der hämatogenen Vermittlung möglich. Höhere Konzentration, innigerer Gewebkontakt infolge der langsamen Strömung der Lymphe im Gegensatz zu der erhöhten Strömungsgeschwindigkeit des Capillarblutes und der verdünnenden Wirkung der Blutmischung könnten eine genügende Erklärung für manche scheinbare besondere Giftaffinitäten der genannten Organe geben, ohne daß wir genötigt sind, eine besondere Organdisposition für bestimmte Giftstoffe anzunehmen.

Literaturverzeichnis.

Arnold, Unters. üb. Staubinhalation und Staubmetastase. Leipzig 1885. — Aoyama, Z. Mechanismus d. Resorption experim. in die Pleurahöhle einge-

fürter Formelemente. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **75**, 2 ff. 1913. — Aschoff, Experim. Unters. über Rußinhalation bei Tieren. Brauers Beiträge **6**. 2. H. 1906. — Aschoff, Ein Beitrag zur Lehre von den Makrophagen. Vortr. d. d. pathol. Ges. **16**, 107. 1913. — Bartels, Das Lymphgefäßsystem. Handb. der Anatomie des Menschen **4**, 3. Abt. 1909. — Baum, Können Lymphgefäße direkt in das Venensystem einmünden. Anat. Anz. **49**, 407. 1916. — Beitzke, K., Über den Verlauf d. Impftuberkulose beim Meerschweinchen. Berl. klin. Wochenschr. 1907, S. 31. — Beitzke, K., Über retrograde, lymphogene Staubmetastasen. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. **12**. 1908. — Bagomolez, Z. Frage d. Resorption a. d. Bauchhöhle u. d. Einflusses d. Bac. pyocyaneus auf diese Prozesse. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 153. — Dalbreeck - Wilkie, Üb. d. Funktionen des Netzes u. dessen Verwendbarkeit in der Chirurgie. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1984. — Daudy und Rowntree, Üb. peritoneale und pleurale Resorption in ihren Bez. zu der Lagerungsbehandlung. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. 1913, S. 87, 3. H. — Fischler, F., Die Entstehung der Lebercirrhose nach experiment. u. klinischen Gesichtspunkten. Ergebn. d. inn. Med. **3**, 240. 1909. — Fischler, F., Physiologie u. Pathologie der Leber. Berlin 1916. — Gundermann, W., Üb. d. Bedeutung des Netzes in physiolog. u. pathol. Beziehung. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **84**, 587. 1913. — Hayami, T., Üb. Aleuronathepatitis. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **39**, 280. 1906. — Heussner, L., Die physiolog. Bed. d. großen Netzes. Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 1130. — Koch, J., Üb. d. Bedeutung und Tätigkeit des großen Netzes bei der peritomalen Infektion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1911, S. 693. — Marchand, F., Üb. d. Herkunft der Lymphocyten und ihre Schicksale bei der Entzündung. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. **16**, 5. 1903. — Most, Chirurgie d. Lymphgefäße u. d. Lymphdrüsen. Neue deutsche Chirurgie **24**. 1917. — Quinke und Hoppe-Seiler, Die Krankheiten der Leber. 1912. II. Auflage. — Rose, D. Verhalten d. großen Netzes nach intraperit. Inj. körniger Stoffe. Inaug. Dissert. Straßburg 1907. — Schlodtmann, W., Ein Beitr. z. Staubinhalationslehre. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **6**, 649. 1895. — Schultze, M., Üb. d. Blut- u. Lymphcapillaren d. Milz usw. Berl. klin. Wochenschr. **45**, 546. — Schultze, W. H., Gibt es einen intestinalen Ursprung d. Lungenantrakose? Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 1702. — Schütz, R., Chronische Magendarmdyspepsie, Colitis gravis u. Lebercirrhose. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1622. — Sobotta, Anatomie d. Milz. Handb. d. Anatomie d. Menschen. 4. Abs. Anhang 1914, S. 281. — Stutzer, M. J., Z. Frage über d. Rolle d. großen Netzes im Kampf mit d. Infektion in der Bauchhöhle. Dissertation St. Petersburg 1913. Ref. Zbl. f. allg. Path. **25**, 87. 1914. — Suzuki, S., Üb. d. Resorption im Omentum majus des Menschen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1910, S. 202. — Tendeloo, N. Ph., Lymphogene retrograde Metastasen von Bakterien, Geschulstzellen u. Staub aus der Brust- in die Bauchhöhle, bes. in paraaortalen Lymphdrüsen. Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 1537. — Tendeloo, N. Ph., Lymphogene retrograde Tuberkulose einiger Bauchorgane. Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 21 u. 22. — Tendeloo, N. Ph., Handbuch der Tuberkulose **1**, 41. — Westenhöffer, Üb. d. prakt. Bed. d. Beziehung d. Lymphdrüsen zu d. benachbarten Körperhöhlen. Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 35. — Ziegler, Kurt, Die Bantische Krankheit u. ihre nosologische Stellung usw. Ergebn. d. Chirurg. u. Orthop. **8**, 625. 1914. — Ziegler, Kurt, Infektionswege experimenteller Impftuberkulose, zugleich ein Beitrag zur Lehre v. d. Lymphbewegung. Med. Klinik 1916, S. 41. — Ziegler, Kurt, Die Histogenese der myeloiden Leukämie. J. Fischer 1906.

Über parenterale Resorption und Transport von Neutralfett.

Von
Prof. Kurt Ziegler.

(Aus der medizinischen Poliklinik in Freiburg i. Br.)

(Eingegangen am 21. Juni 1921.)

In Versuchen über die Resorption von Fremdkörpern aus der Bauchhöhle konnte nachgewiesen werden, daß kleine blande, leicht gleitbare Fremdkörper schon 15–20 Minuten nach der Injektion durch die Lymphbahnen und den Ductus thoracicus in die Blutbahn gelangen können. Zugleich ergab sich, daß stets nur ein Bruchteil diesen Weg einschlägt, während ein beträchtlicher anderer Teil der Körperchen sich nach der Resorption in die Lymphbahnen in großem und kleinem Netz, Mesenterien, Zwerchfellserosa ausbreitet, in das retroperitoneale und mediastinale Gewebe und weiter gelangt und zum Teil in Lymphdrüsen abgelagert wird, zum Teil auch in die oberflächlichen und tiefen Lymphgefäße der parenchymatösen Organe, vorwiegend von Leber und Milz, eindringt.

Diese Ergebnisse machten es wahrscheinlich, daß auch ein Teil der in die Lymphbahnen übertretenden resorbierten Nährsubstanzen aus dem Darm oder parenteral aus der Bauchhöhle ähnliche Wege geht. Am geeignetsten erschien dazu der Verfolg parenteral einverleibter Neutralfette, und zwar desjenigen Anteils, der in corpusculärer Form färblich durch Sudanlösung oder Scharlachrot darstellbar war. Zwar ließ sich auf diese Weise kein Aufschluß über die quantitative Verteilung des resorbierten Fettes sowie über die Frage des gelösten Anteiles gewinnen, wohl aber mußten durch diese einseitige Betrachtung sich zeitlich die einzelnen Etappen der Fettwanderung der nicht gelösten Teile, die Art und Weise der Aufnahme in die Organzellen verfolgen lassen. Vielleicht ergab sich auch Aufschluß über die Tatsache, daß bei normaler enteraler Fettaufnahme nur ein Bruchteil des resorbierten Nahrungsfettes im Ductus thoracicus nachweisbar ist.

Das Fett kann auch außerhalb des Darmes verseift, emulgiert, zerlegt und synthetisiert werden. Allenthalben vorhandene Lipasen, Alkali und Fettsäuren gestatten in- und extracellulär Spaltung, Seifenbildung und Emulgierung und Lösung. Im Darm sind das fettspaltende Pankreasferment, die Unterstützung durch die Galle, welche außerdem die Fett-

säuren und Seifen zu lösen vermag, zwar außerordentlich wichtige Förderer der Fettspaltung, dieselbe kommt aber auch bei Ausschluß der beiden Sekrete zustande; sie ist erheblich eingeschränkt, aber keineswegs aufgehoben. Die Verhältnisse erscheinen dann nicht unähnlich denen bei extraenteraler Fettresorption. Die Aufnahme der Fette im Darm erfolgt nun in gelöster Form als Fettsäuren oder Seifen. Schon im Darmepithel findet aber wieder eine Synthese zu Neutralfett statt. Ein Teil soll gelöst direkt ins Blut gelangen und erst in der Leber synthetisiert werden. Der größere gelangt in feiner Emulsion, zum Teil wohl auch gelöst, durch den Ductus thoracicus ins Blut. Ein Teil der Autoren nimmt auch hier eine Lösung durch Fermente an; Bondi und Neumann, Wuttich und andere sahen dagegen das Fett in feinsten Emulsion dem Capillarblut zufließen. Die Aufnahme des Fettes durch Endothelien und Organzellen geschieht nach ihnen in feinkörniger Form. Andere glauben in Analogie der Verhältnisse im Darm an Übertritt in gelöster Form. Indessen ist hier zu bedenken, daß das Darmepithel in seinem Cuticularsaum ein chemisch-physikalisches Schutzorgan besitzt, das den Durchtritt körperlicher Teilchen verbietet, obgleich die Darmepithelien an sich der Phagozytose und Speicherung organischer und anorganischer Körper fähig sind. Die übrigen Organzellen dagegen besitzen denselben nicht. Eine strenge Analogie der enteralen und extraenteralen Resorptionsbedingungen ist daher nicht wahrscheinlich.

Die **Versuche** wurden so angestellt, daß die Tiere zunächst, um die Organe möglichst glykogenfrei zu machen und den Fettgehalt der Parenchymzellen zu reduzieren, einer Hungerperiode von mehreren Tagen unterworfen wurden. Dann wurden Oliven- oder Sesamöl als leicht schmelzbare Fette intraperitoneal, zum Teil per os und subcutan gegeben. Hungertiere dienten zur Kontrolle. Die Tiere der Einzelversuche waren gleichen Alters, von ähnlichem Gewicht, zum Teil von gleichem Wurf. Es wurden 70 Meerschweinchen, 12 Kaninchen und sechs junge Kätzchen verwandt und jedes Mal die einzelnen Abschnitte von Magen, Darm mit Netz und Mesenterien, Lymphdrüsen, Leber, Milz, Pankreas, Nieren, Nebennieren, Lungen und umgebendes Gewebe und Lymphdrüsen, zum Teil auch andere Organe untersucht. Fettresorption und -wanderung wurden nach 1 oder 2 und mehr bis zu 24 Stunden kontrolliert.

Die Verhältnisse beim Hungerzustand. Im Hunger schwindet in erster Linie das Glykogen, dann das vorübergehend in den verschiedensten Organen abgelagerte Fett, wie auch das Fett der eigentlichen Fettdepots, ohne daß es zu einer erneuten Fettspeicherung kommt. Nur bei pathologischer, gestörter Zelltätigkeit kann es, z. B. bei der Phosphor- und Phloridzinvergiftung, trotz Inanition zu Organverfettung, vornehmlich der Leber, kommen. Daß dabei neben sog. Fettphanerose,

nach Fr. Müller durch Abbau protagonistischer Substanzen zu einfacheren Fettkörpern, vorwiegend eine Einwanderung aus den Fettdepots statthat, ist von Rosenfeld bewiesen. Wahrscheinlich geschieht dieser Transport sowohl in gelöster wie in fein emulgierter Form.

Manche Organe halten einen gewissen Fettgehalt auch bei schwerer Inanition fest. Traina hat dies bei Mensch und Kaninchen für die Tränendrüsen, Hardersche und Meibomsche Drüsen, Schilddrüsen, Speicheldrüsen, Pankreas, Talg- und Schweißdrüsen, Hodenepithelien, Eierstock, Malpighische Schicht des Hautepithels, Epithelien der Sammelröhren und Henlesche Schleifen der Nieren, die Nebennieren, in beschränktem Maße auch für die Leberzellen nachgewiesen und dieses Fett als seßhaftes Fett in Gegensatz zu wanderndem Fett gestellt. Schwere, zum Tode führende Krankheiten und Inanitionszustände, wie in Trainas Untersuchungen, sind aber nicht ohne weiteres mit Hungerzuständen zu vergleichen. Wenn gewisse sichtbare Fettmengen zur charakteristischen Zellstruktur bestimmter Organzellen gehörten, so war zu erwarten, daß dies auch schon im spätembryonalen Leben sichtbar wird. Es wurden daher zunächst die Verhältnisse vor und kurz nach der Geburt verfolgt. Da die Verhältnisse bei den einzelnen Tierarten sich verschieden verhalten, soll im folgenden der Nachdruck besonders auf die Verhältnisse beim Meerschweinchen gelegt werden.

Beim nahezu ausgetragenen Meerschweinchenembryo fanden sich folgende Verhältnisse: In fast allen Capillargebieten feinste staubförmige Fettemulsion, ferner intra- und extravasculär Fettkörnchen führende polymorphkernige Leukocyten. Subcutanes Fettgewebe, die verschiedenen Fettkörper der Niere, Geschlechtsorgane, Wange deutlich ausgebildet. Mesenterien, omentales Gewebe, Mediastinum enthielten keine Spur von Fett. Deutlicher Fettlipoidgehalt in Nebennieren, interstitiellem Gewebe der Geschlechtsdrüsen, Knorpelzellen, ebenso Talgdrüsen. Tränen-, Meibomsche und Hardersche Drüsen wurden nicht untersucht. Hodenepithelien, Speicheldrüsen, das gesamte lymphatische System, auch die Milz, mit Ausnahme einiger fettführenden Leukocyten, fettfrei, ebenso das Pankreas, die Lunge, die Muskeln und Nierenepithelien; nur im interstitiellen Gewebe der Nierenpapillen feine Bestäubung mit Fettkörnchen, selten auch einige Körnchen innerhalb von Bindegewebszellen. Im ganzen Darm, selten auch im Magen, in der Umgebung der Zottencapillaren zahlreiche feine, teilweise bis ins submuköse Gewebe zu verfolgende Fettkörnchen, in den oberen Dünndarmabschnitten, weniger im Dickdarm, Körnchen zwischen und in den Epithelzellen. Die Lymph-Chylusgefäße völlig frei von Fett. Die Leberzellen und Gallengangsepithelien bis auf ganz vereinzelte Ausnahmen frei von Fett, dagegen die Endothelien der Blutcapillaren, die perivascularen Lymphräume mit Fett in feinen und gröbereren Körnern

voll gepfropft, besonders stark auch in der Peripherie der Läppchen entlang den periportalen Bindegewebszügen. Feine Fettbestäubung stellenweise im periportal Bindegewebe, selten intra-, meist extracellulär. Die Lymphgefäße der Kapsel und periportal keine Spur von Fett. Das reichlich eingelagerte myeloide Gewebe in Leber und Milz völlig fettfrei.

Ein Vergleich mit 7 Stunden alten neugeborenen Individuen, die gesäugt hatten, ergab ein wesentlich anderes Bild. Mit der oralen Ernährung setzt naturgemäß die enterale Verdauung und Resorption ein. Sie unterschied sich in Nichts von der des Erwachsenen: Im Magen Spuren feinsten Fettkörnchen in einzelnen Zottenspitzen und ihren Epithelzellen. Im ganzen Dünndarm, am stärksten in Duodenum und Jejunum, in und zwischen den Epithelzellen feinste Fettkörnchen. Sammlung um und unter dem Kern zu größeren Körnchen bei freiem Cuticularsaum. Weitere Wanderung in das interstitielle Papillengewebe und die zentralen Chylusgefäße. Das Bindegewebe der Umgebung, der Muskelschichten und der Serosa mit Fettstäubchen besetzt, auch zwischen und selbst in den Brunnerschen Drüsenzellen. Weitere Wege des Fettes in feiner Emulsion in die mesenterialen Chylusgefäße, in die peripheren und zentralen Sinus der Lymphknoten, weiter in den Ductus thoracicus und das Blut. Dickdarm nur in geringem Grade an der Resorption beteiligt. Submukös einzelne leukocytaire Fettkörnchenzellen. Hämatogene Resorption: In den meisten Capillargebieten der Blutgefäße eine äußerst feine Emulsion von Fettstäubchen. Erste Etappe der Fettaufnahme in der Lunge, vorwiegend in die Alveolarepithelien. Vereinigung zu kleinen Körnchen. Weitere Ablagerung im Reticulum der Milz. Stärkste Fettaufnahme in der Leber, zunächst in die Kupferschen Endothelzellen, Übertritt in die pericapillären Lymphgefäße. Von hier Züge von Körnchen zwischen die Leberzellen, Aufnahme in die Zellperipherie, schließlich das ganze Protoplasma und Zusammenfließen zu größeren Körnchen und Tröpfchen, die Hauptmenge von Fett in der Peripherie der Acini. Im periportal Gewebe ebenfalls, besonders in der Umgebung der Blutgefäße, zum Teil deutlich in den Lymphgefäßen Fettkörnchen. Im Pankreas ebenfalls Fettkörnchen in den Epithelzellen einzelner Läppchen, Beginn in der Peripherie. In den Nieren Zunahme des Fettgehaltes im Papillengebiet, vereinzelt Fettaufnahme in Epithelien der Henleschen Schleifen. Fettgewebe, Knorpel, Nebennieren, Geschlechtsdrüsen kaum erkennbare Fettzunahme. Besondere lymphogene Wege: deutliches Abströmen von Fettteilchen von den mesenterialen Chylusgefäßen aus in das mesenteriale Bindegewebe, ins Netz, Aufnahme in die Bindegewebszellen, ferner weitere Ausbreitung im lockeren Gewebe des kleinen Netzes zum Milz- und Leberhilus sowie zum retroperitonealen Gewebe hin, ferner in die Saft-

spalten der Milz- und Leberkapsel, teils fein zwischen den Gewebefasern verteilt, teils in dichter Form in den Lymphgefäßen, zum Teil Aufnahme in die Serosadeckzellen.

Vier Kaninchen zeigten am vierten Lebenstag ganz entsprechende Fettwanderung.

In späteren Entwicklungsstadien und in erwachsenem Zustand des Meerschweinchens findet man bei normaler pflanzlicher Ernährung je nach Konstitution, Temperament sehr verschiedene Ausbildung des typischen Fettgewebes und des Fettgehaltes der Organe, besonders in Mesenterien, Netz, Mediastinum, retroperitonealem Gewebe und Leber. Pankreas, Lungenalveolarepithelien enthalten konstant mehr oder weniger Fettkörner. In den Papillen der Darmzotten des Dünndarms, besonders des Duodenums, bilden sich kleine Nester lymphoider Zellen, welche neben Eisenpigment konstant auch Fettkörnchen enthalten. Die Milz enthält in sehr wechselndem Grade im Reticulum frei oder in den Reticulumzellen, nie in den kleinen Lymphocyten, Fettkörnchen; ebenso verhalten sich die mesenterialen und andere Lymphdrüsen. Tränendrüsen, Meibomsche, Hardersche Drüsen, Talgdrüsen, Nebennieren, Knorpelzellen, interstitielle Drüsen der Hoden und Ovarien, Eianlagen, Spermatozoen führen konstant reichlich Fett oder lipoider Substanz. Die Muskulatur ist meist frei. Die Nieren enthalten außer im papillären Gewebe meist auch in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen, zum Teil auch der Sammelgänge Fettkörnchen in wechselnder Menge.

Vergleicht man das embryonale und das postembryonale Entwicklungsstadium, so ergibt sich, daß man von eigentlich seßhaftem, dem physiologischen Zellcharakter entsprechendem, sichtbarem Fettgehalt der Zellen nur bei denjenigen Gewebsteilen sprechen darf, welche auch während ihrer embryonalen Ausgestaltung Fett bzw. lipoider Substanz enthalten. Als besonderes Organ steht in erster Reihe die Nebenniere, ferner gehören hierher die Talgdrüsen, die Meibom-Hardersche Drüse, die Tränendrüse, die Parotis, die Knorpelzellen und die interstitielle Drüse. In gewissem Sinne gehört auch das eigentliche Fettgewebe, besonders die eigenartigen Fettgewebkörper dazu, bei der Katze auch die Nierenepithelien. Alle übrigen genannten Organe, Lunge, Leber, Milz, Nieren, Pankreas, Magen, Darm, lockeres Bindegewebe erhalten ihr Fett mit der enteralen Ernährung als Transportfett. Sie zeigen daher auch physiologisch große quantitative Schwankungen. Es steht daher zu erwarten, daß sie auch bei Nahrungsentziehung starke Reaktionen aufweisen.

Scheinbar macht die Leber davon eine Ausnahme durch ihren Fettreichtum in spätembryonaler Zeit. Wenn man aber die Art dieser Fettablagerung bedenkt, daß nicht das typische Lebergewebe, sondern die endothelialen Zellen und Ge-

websspalten ihre Träger sind, so ergibt sich nur, daß bei der noch nicht in volle Aktion getretenen Leber diese Teile besonders für die Aufnahme und Ablagerung hämatogen zugeführten Fettes geeignet sind. Mit dem Erwachen der Funktion und der enteralen Nahrungszufuhr wandert dieses Depotfett in die Leberzellen zu weiterer Verarbeitung ab. Das Epithel des Dünndarms enthält ebenfalls schon embryonal etwas Fett. Ein Vergleich mit dem postembryonalen Leben zeigt aber, daß es sich nur um vorübergehende Fettablagerung handelt. Manche Bilder sprechen dafür, daß auch eine Ausscheidung von Fett nach dem Darmlumen statthat. Ob, bei gewissen Organen, wie Lunge, Nieren, Pankreas, die Fetтанreicherung der Zellen mit der definitiven Funktion und Inanspruchnahme im extrauterinen Leben zusammenhängt oder nur ein Reservematerial für die Ernährung darstellt, ist nicht sicher zu entscheiden. Die Reaktion auf Nahrungsentziehung wäre in beiderlei Sinne verwertbar. Das Knorpelzellularfett scheint als notwendiges Nährmaterial der an sich bezüglich der Nahrungszufuhr relativ ungünstig gestellten Zellen aufzufassen zu sein.

Betrachten wir nun kurz die **Folgen der Nahrungsentziehung**. Die Meerschweinchen wurden 3–5 Tage, abgesehen von Wasser, ganz ohne Nahrung gehalten. Manche gingen schon nach 4 Tagen zugrunde. Die Gewichtsverluste betragen 15–25%. Das Meerschweinchen ist offenbar gegen Nahrungsentziehung sehr empfindlich. Dabei spielt der Reichtum an Fettgewebe keine Rolle. Einige der verendeten Tiere wiesen noch reichliche Fettlager auf. Magen und Dünndarm waren frei von assimilierbarer Nahrung, der Dickdarm enthielt stets geformten Kot. Stets waren die Zeichen von Fettschwund deutlich. Am meisten fettige Substanz enthielten die oben als Träger seßhaften Fettes bezeichneten Organe, Nebennieren, interstitielle Drüse, Knorpelzellen und übrige drüsige Organe. Eine gewisse Verminderung gegen die Norm war aber auch hier unverkennbar. Dazu gehören auch das retikuläre Gewebe der Nierenpapillen und lymphoide Zellgruppen in den Zottenpapillen des Dünndarms. Alle anderen Organe zeigten stärkere Fettreduktion oder waren teilweise oder ganz frei von Fett, so die Leber, die Nierenepithelien, große Teile des Pankreas, die Epithelien der Darmschleimhaut, ebenso die Milz, ferner die fixen und lymphoiden Zellen von Mesenterium und Netz und Mesenterial- und peripankreatische Lymphdrüsen. Die Alveolarepithelien der Lunge waren stark im Fettgehalt reduziert, Herz- und Körpermuskeln, Bindegewebe frei von Fett.

Im eigentlichen Fettgewebe und in den Organzellen, die noch Reste von früher großtropfigem Fett enthielten, z. B. die der Leber in einigen Fällen, waren deutliche Zeichen des Abbaus zu sehen. Die Kugeln oder Körnchen waren entweder gleichmäßig verkleinert, daß Zellprotoplasma trat deutlicher zutage, oder es fand sich in Übereinstimmung mit den schon von Flemming beschriebenen Veränderungen Zerfall in mehrere kleine Kugeln oder Zerklüftung der Fettkugel. Vielfach waren verkleinerte Fettkugeln einseitig oder im Kranz von kleinen und kleinsten Körnchen umgeben. Oft gelang es, die kleinen Teilchen eine Strecke

weit längs der Fasern oder Kittleisten der Zellen zu verfolgen. Ob hier, wie Flemming meint, zunächst eine Lösung des Fettes oder aber Verseifungsvorgänge und Emulsionsbildung statthat, bleibe dahingestellt. Das letztere erscheint als das Wahrscheinlichere.

Auch die Schwankungen des Fettgehaltes dieser hungernden Normaltiere zeigen also, daß alle diejenigen Organe, welche extrauterin durch die Zufuhr von Nahrungsfett erst ihren Fettgehalt erhalten, in weitestem Maße, bis zum völligen Schwund von Fett in sichtbarer Form, durch Nahrungsentziehung beeinflußt werden. Alle typisch seßhaften Fettführenden Organzellen, die schon intrauterin Fett führen, halten zäher an ihrem Fettbestand fest.

Die beschriebenen Veränderungen durch Nahrungsentziehung gelten ebenso für Kaninchen und Katzen, nur machen sich hier graduell in verschiedenen Organen, wie schon erwähnt, erhebliche Unterschiede geltend. Junge Katzen haben in den Nierenepithelien seßhaftes Fett. Sie halten auch sonst ihren Fettgehalt viel zäher fest als die anderen Tiere. Vielleicht hängt damit auch die weit größere Zähigkeit und Widerstandsfähigkeit dieser Tiere im Hunger zusammen. Sie sind daher für unsere Untersuchungen wenig geeignet.

Wenn wir nun zu den eigentlichen Versuchen übergehen, so können wir davon ausgehen, daß viele und gerade die hier praktisch wichtigen Organe, Leber, Milz, Lymphdrüsen, Mesenterium, Netz, durch eine mehrtägige Hungerperiode frei von sichtbarem Fett werden oder doch unschwer die Zeichen erheblichen Fettschwundes aufweisen. Die Vorbedingungen für die Möglichkeit, künstlich zugeführtes Fett auf seinen Wegen zu verfolgen, scheinen darnach gegeben.

In mehreren Versuchsreihen wurde zunächst Meerschweinchen 3 ccm steriles Oliven- oder Sesamöl nach dreitägigem Hungern intraperitoneal injiziert und nach 1, 3, 5, 8, 17, 20, 23 Stunden untersucht. Bei Injektion von 3 ccm war schon nach einer Stunde ein beträchtlicher Teil des Öles zur Resorption gelangt. Mikroskopisch zeigten sich an den auf- und eingelagerten Öltröpfen und -schollen Zerklüftung, Zersprengung in kleinere Kugeln und eine fortschreitende Emulgierung. Die Resorption erfolgte in verschiedenen Graden, besonders stark im Netz, dann Mesenterium, in geringerem Grade in der Serosa des Zwerchfells, auch im parietalen Blatt des Peritoneums, vorwiegend der Umgebung des Stichkanals. Die betreffenden Lymphgefäße wurden mit Öl ausgefüllt. Als nächste wichtige Etappenorte traten die peripheren und zentralen Sinus der mesenterialen und, was besonders betont sei, der peripankreatischen Lymphdrüsen auf. Dabei zeigte sich allenthalben eine weitere, immer feinere Emulgierung des Fettes. Die genannten Lymphknoten sammelten aber keineswegs alles Fett, vielmehr wanderten feinste Körnchen auf dem Wege dahin oder gleich nach der Resorption diffus in die Saftspalten des Gewebes nach allen Richtungen hin, lagerten zunächst frei auf den Zellen und Fasern, legten sich den

atrophischen oder noch erhaltenen Resten von Fettzellen an. Im Netz schon nach 3 Stunden, bald auch im Mesenterium, sah man die feinen Stäubchen in die sessilen Bindegewebs- und eingelagerten lymphoiden Zellen eindringen, erst polständig, dann kreisförmig um den Kern gelagert, später in dichter Lagerung. Nach 17 und 20 Stunden waren nahezu alle diese Zellen mit feinsten und etwas gröberen Fettkörnchen besetzt. Die Körnchen an den Fettzellen waren ebenfalls in das Protoplasma eingedrungen und mit dem Fettrest zu größeren Kugeln verschmolzen. Nach 8 Stunden war die Resorption der 3 ccm Fett aus der freien Bauchhöhle so gut wie beendet.

Entzündliche Reaktionserscheinungen fehlten.

Ein Teil des Fettes gelangte nun in feinsten Emulsion durch den Ductus thoracicus ins Blut. Im Vergleich zu enteraler Resorption, worauf später noch einzugehen sein wird, blieb dieser Anteil in sehr bescheidenen Grenzen, zum Teil nur auf geringe Fettablagerung in Lunge und Milz beschränkt. Entsprechend traten auch meist kaum nennenswerte Zeichen von Lipämie auf. Der Weg des Fettes mußte sich also in anderer Richtung weiter verfolgen lassen.

Wie erwähnt, breitete sich ein Teil in Netz und Mesenterien aus, ein Teil in der Zwerchfellserosa, ein Teil lagerte sich in den mesenterialen und peripankreatischen Lymphknoten ab. Auch hier trat alsbald eine Aufnahme in die Reticulumzellen und in die endothelialen Elemente ein. Die Fettstäubchen verbreiteten sich aber weiter in dem lockeren Gewebe des kleinen Netzes und seinen bandartigen Duplikaturen, gelangten bis zur Leber und Milzpforte und traten in die Lymphgefäße dieser Organe, ferner in das Pankreaszwischengewebe, weiter in das retroperitoneale, periaortale Gewebe und seine Lymphgefäße. Aber auch darmwärts floß ein Teil nach der Resorption in umgekehrter Richtung dem Verlauf der Chylusgefäße folgend bis in die submukösen Lymphgefäße. Die Epithelien selbst blieben in diesen Versuchen frei. Auffallend war in einem Fall, daß nach 23 Stunden der Abfluß nach dem Dickdarm zu den im Dünndarm überwog.

Was bei Injektion von 3 ccm nur in relativ geringfügigem Umfang zu sehen war, trat bei Verwendung von 8 und 10 ccm in eindeutiger, geradezu imposanter Art und Weise hervor. Im Verlauf von 5—8 Stunden waren etwa 2,5—3,5 ccm resorbiert. Auch nach 24 Stunden war noch ein beträchtlicher, zum Teil verseifter Rest frei in der Bauchhöhle. Netz, Mesenterien und die betreffenden Lymphdrüsen zeigten die gleichen Verhältnisse, wie vorher geschildert, ebenso der Magendarmkanal. In der Leber zeigte sich in regelmäßiger Folge eine intensive Fettaufnahme in die Kapsellymphgefäße und von hier in die Leberzellen, nach 5 Stunden in wechselndem Grade, so daß man die einzelnen Phasen der Fettwanderung deutlich verfolgen konnte; einzelne Kapselteile waren

noch frei; nach 8 Stunden dagegen in ununterbrochener Fläche an der ganzen Leberoberfläche gleichmäßig. Zunächst füllten sich die Kapsel-lymphgefäße mit Fetttropfchen und Schollen. Das umgebende Bindegewebe enthielt deutlich Fettkörnchen. Nach Emulgierung traten die feinen Körnchen zwischen die Leberzellen, so daß sie von Fett umgeben erschienen. Dann kam es zu corpusculärer Aufnahme in die Leberzellen selbst. Hier erfolgte zunächst Speicherung und Anhäufung im gesamten Zelleib, zum Teil Verschmelzung der Körnchen zu Körnern und Kügelchen. Drei bis vier Zellagen füllten sich so mit Fettkörnchen, so daß schon makroskopisch ein roter subkapsulärer Saum in den gefärbten Gewebsschnitten zu erkennen war. Zwischen 8 und 20 Stunden wanderte das Fett in gleicher Weise in tiefere Zellagen bis zu einer gewissen Tiefe von etwa sechs bis acht Zellagen vor, während zum Teil die periiphersten Lagen ihr Fett verloren. Die feinen Fettstäubchen und -körnchen drangen zwischen den Zellen, besonders auch in den perivascularären capillaren Lymphräumen zugwise bald hier, bald dort vorwärts. Die Wege gingen teils zwischen den Zellbalken gegen das Läppchenzentrum zu, teils peripher um die Läppchen gegen das periportale Gewebe zu oder, wo dieses Verbindungen mit der Kapsel aufwies, in seinen Gewebsmaschen. Das gewanderte Fett wurde in wechselndem Grade von den Leberzellen aufgenommen, zum Teil offenbar sonstwie verarbeitet. Die Zentralvenen waren oft von Fett und fetthaltigen Leberzellen förmlich umsäumt. Diese Art der Fettaufnahme wies daraufhin, daß offenbar bei langsamer Wanderung rasche Aufnahme in die Zellen erfolgt; sowie die Körnchen in eine, wenn auch geringfügige Strömung geraten, ist sie deutlich behindert. Zeichen hämatogener Fettaufnahme, fetthaltige Kupfersche Sternzellen waren in kaum erkennbarer Weise und Zahl nachzuweisen. Zeichen von Lipämie wurden in der Leber vermißt. Das periportale Bindegewebe war bis zu 8 Stunden nur in Kapselnähe, nach 20 Stunden diffus längs Gallencapillaren und Gefäßen mit wechselnder Zahl von Fettkörnchen besetzt. Ob hier arterielle oder lymphogene Zuflüsse in Frage kamen, war nicht sicher zu entscheiden.

Ähnliches, aber weniger charakteristisch, war auch am Pankreas zu sehen. Einige sehr fettarme Läppchen, umgeben von fetthaltigem Stützgewebe, in dem auch mit Fettemulsion gefüllte Lymphspalten erkennbar waren, zeigten im Anschluß an den lymphogenen Zufluß vermehrten Fettgehalt der epithelialen Randzonen.

In der Milz war der staubförmige Fettgehalt der Deckzellen der Kapsel nach wenigen Stunden deutlich. Die ganze Kapselgewebsschicht war aber viel deutlicher mit Fettkörnchen besetzt, so daß bei schwacher Vergrößerung ein leicht rötlicher Scharlachton hervortrat. Schon nach 5 Stunden sah man ferner hier und dort das Reticulum der angrenzen-

den Milzpulpa eine Strecke weit mit den gleichen Stäubchen und Körnchen besetzt. Es bildete durch diesen Fettgehalt einen schroffen Gegensatz zum übrigen Milzgewebe, das nahezu frei von Fett war. Einzelne Makrophagen hatten sich in den genannten Zonen mit etwas Fett beladen, nie die kleinen Lymphocyten. In einem Falle enthielt die Pulpa diffus Fett im Reticulum, aber auch hier zeichneten sich einige Randstellen im Anschluß an die fettdurchsetzte Kapsel durch ihren höheren Fettreichtum aus. Die Bilder ließen kaum eine andere Deutung zu, als daß Fett in feinsten Emulsion aus dem Kapselgewebe auf die Retikularsubstanz und damit in das eigentliche Milzgewebe übergetreten war.

Besondere Erwähnung verdienen noch die Nieren. Retroperitoneal war das Fett von der Bauchhöhle von Mesenterien und Netz aus weiter vorgedrungen und hatte sich auch in den periaortalen Lymphknoten in Höhe der Nierengefäße abgelagert. Es war aber noch weiter zum Nierenhilus und besonders in den äußeren Kapselraum gelangt. Nach über 10 Stunden, besonders nach 20 Stunden sah man Fettkörnchen, aus aufgelagerten Fettkörnchen stammend, in die Lymphgefäße der eigentlichen Nierenkapsel eingedrungen. Sie füllten weiter pericanaliculäre Lymphgefäße und wurden bald von den benachbarten Kanälchenepithelien aufgenommen. Es entstanden so ganz parallele Bilder mit der Leber, wenn sie auch quantitativ hinter diesen zurückblieben. Die Abhängigkeit von der Fettzufuhr in den Kapsellymphbahnen, die Verfettung gerade nur der angrenzenden Abschnitte der Kanälchenepithelien bis zu bestimmter Tiefe, die flächenhafte Ausdehnung waren so ausgesprochen, daß an dem Abhängigkeitsverhältnis nicht zu zweifeln war. Gelegentlich drangen die Fettkörnchen längs der zur Kapsel durchtretenden Gefäße etwas tiefer ein. Auch vom Hilus aus trat feinkörnige Ablagerung im Bindegewebe, appositionelle Zunahme des Hilusfettgewebes, Vordringen bis an das Nierenbeckenepithel, nach 20 Stunden Übertritt in die Epithelien, zutage. Der Fettreichtum im Stützgewebe der Calices war erheblich vermehrt, capillare Gefäße waren thrombusartig von Fettstaub ausgefüllt. An Nebennieren, Hodenzwischengewebe und angrenzenden basalen Epithelzellen war eine Zunahme der fettartigen Substanz unverkennbar, die Art des Zuflusses war aber nicht deutlich. Auf die übrigen Organe soll hier nicht weiter eingegangen werden.

Um diese lymphogene Fettzufuhr zur Niere weiter zu prüfen, wurde **Fett Hungertieren retroperitoneal längs der Wirbelsäule injiziert**, bei einem Tier vor der Injektion ein Leberstück zur Kontrolle extirpiert. Einmal war etwas Öl in die Bauchhöhle geflossen, dreimal nicht. Die Verhältnisse wurden 4, 12, 24, und 30 Stunden kontrolliert. Stets waren noch Reste des Öldepots deutlich vorhanden.

Im äußeren Kapselraum der Niere war gelegentlich etwas Fett aufgelagert, Resorption in die Nierensubstanz war dagegen nicht deutlich.

Dagegen war das Vordringen in staubförmiger Form im Hilusbindegewebe bis zum Nierenbeckenepithel nach über 12 Stunden bis gegen die Umschlagestelle des Nierenbeckens auf die Calices, woselbst sich auch die Gefäße in das Nierengewebe einsenken, gut zu verfolgen. Zwischengewebe der Calices, dann auch die basalen Teile des Epithels von Nierenbecken und Sammelröhren enthielten Fettkörnchen in weit größerer Zahl als bei den übrigen Versuchen. Capillare Gefäßräume, offenbar Lymphgefäße, thrombusartig mit Fettkörnchen ausgefüllt, ließen sich, schon bei schwacher Vergrößerung sichtbar, bis in die Pyramidenschicht nachweisen. Nach 12 Stunden führten auch Epithelien der Sammelröhren daselbst Fettkörnchen. Auch die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen und Henleschen Schleifen enthielten größtenteils Fett. Die zeitliche und räumliche Verteilung des Fettes erweckten den Eindruck, daß das Fett auf dem Wege der Saftspalten und Lymphgefäße vor allem in das Gebiet der Calices gelangte und von hier aus und in Begleitung der Saftspalten längs der Nierengefäße bis in die Rindenteile befördert wurde. Wo es an die Epithelien des Kanälchensystems herantrat, wurde es von diesen aufgenommen. Mag auch eine hämatogene Zufuhr mit im Spiele gewesen sein, so sprach doch die Besonderheit der Fälle für einen weiteren direkteren lymphogenen Zufluß. Die Glomeruli waren mit einer Ausnahme, wo ganz vereinzelt eine leukocytaire intravasculäre Fettkörnchenzelle zu sehen war, völlig frei von Fett.

Des weiteren waren die Muskelfasern der Umgebung des Fettdepot zum Teil deutlich verfettet. Die Fettkörnchen waren beckenwärts gewandert, das Hodenzwischengewebe und die basalen Drüsenzellen enthielten auffallend reichlich Fett, ebenso die Epithelien der Samenblasengänge. Im Bindegewebe fanden sich auch zahlreiche leukocytaire Fettkörnchentellen. Auch nach der Bauchhöhle zu, retroperitoneal zu der peripankreatischen Lymphdrüse, im umgebenden lockeren Bindegewebe, im großen und kleinen Netz, in den Mesenterialdrüsen, im Mesenterium, war die Ausbreitung des Fettes deutlich. Die Lymphdrüsen, besonders erstere, enthielten reichlich Fett, sonst fand sich extra- und später, so besonders im Dünndarmmesenterium, intracellulär diffus eine Bestäubung mit Fettkörnchen. Die Kapseldeckzellen der Milz und der Kapsellymphgefäße trugen ebenfalls Fett. In der Leber fiel periportal und in den Epithelien der Gallengänge ein relativ erheblicher Fettgehalt auf. Über die Art der Zufuhr war hier kein sicherer Anhaltspunkt gegeben. Die Kapsellymphgefäße und angrenzenden Leberzellen enthielten nur in einem Falle etwas Fett. Hier war aber etwas Fett in die freie Bauchhöhle geflossen. Bei den übrigen Fällen war dies nicht nachweislich geschehen. Zeichen hämatogener Fettwanderung hielten sich besonders in Milz und Leber auch nach 30 Stunden in sehr geringen

Grenzen. Die Versuche ergaben also, daß auch vom retroperitonealen Gewebe aus eine lymphogene Fettwanderung in die Lymphwege der Organe der Bauchhöhle möglich ist.

Im Anschluß an diese Versuche wurde bei Hungertieren der Einfluß wiederholter intraperitonealer Fettzufuhr untersucht. Während Meer-schweinchen bei ausschließlicher Wasserdarreichung meist am 4. oder 5. Tage zugrunde gingen, gelang es durch täglich oder jeden dritten Tag wiederholte Ölinjektionen die Tiere bis zu 14 Tagen am Leben zu erhalten. Die Gewichtsabnahmen blieben nach dem raschen Sturz in den Hungervortagen in relativ geringen Grenzen. Auffallend war eine zunehmende Verschlechterung der Resorption bei wiederholter Injektion. In den Netz- und Mesenterialfalten waren selbst bei kleinen Injektionen von 2 ccm und 36 und 48 Stunden nach der letzten Injektion meist noch deutliche Fettmassen von weißlichem verseiften Aussehen vorhanden. Nach einmaliger Injektion der gleichen Menge war sonst die Bauchhöhle nach 24 Stunden frei von Fett. Einige Tiere erhielten mehrmals 2, andere mehrmals 4 und 5 ccm Öl. Die Resorptions- und Transportwege boten meist nichts besonders Abweichendes. Nur einmal war eine ausgesprochene Lipämie mit erheblichem Fettgehalt der Lunge, dichter Bestäubung der Milz und der Leberendothelien und Epithelien deutlich bei relativ geringer lymphogener Zufuhr durch die Kapsel-lymphgefäße der Leber. Auffallend in allen Fällen war der relative Fettreichtum in den Darmzotten. Mesenterien und Netz enthielten nur fleckweise intra- und extracelluläre Fettkörnchen. In den meisten Capillargebieten, ferner auch im Darm, Mesenterien und Netz, Mesenterialdrüsen, fanden sich fetthaltige Leukocyten. Gerade wo diese reichlich vertreten waren, blieben die Zeichen der Fettaufnahme und -wanderung in sehr bescheidenen Grenzen. Ursache war offensichtlich eine entzündliche Reaktion im Anschluß an die wiederholten Injektionen. Sie wirkte allem Anschein nach auch resorptionshinderlich und war so die Ursache der erheblichen freien Fettreste in der Bauchhöhle.

Selbst bei 2 Fällen, welche 34 ccm Öl in 13 Tagen und 22 ccm in 7 Tagen erhielten, waren aus den gleichen Gründen die Zeichen hämatogener Fettwanderung minimal. Dagegen trat die lymphogene Fettwanderung besonders im ersten Fall sehr deutlich zutage. Die Leber bot das gewohnte Bild der kapsulären Fettaufnahme. Die Endothelien waren mit seltenen Ausnahmen frei von Fett. Sehr auffällig war in beiden Fällen der Reichtum von periportalen Fettkörnchen extra- und intracellulärer, in Bindegewebszellen, adventitialen Zellen, auch Gallengangsepithelien, ferner in lymphoiden Makrophagen.

Im 1. Fall, der 14 Tage nach Versuchsbeginn starb, war der Magendarmkanal durch außergewöhnlich starke retrograde Fetteinwanderung ausgezeichnet. Die Serosazellen waren mit Fett bestäubt, ebenso die

äußere, teilweise auch die innere glatte Muskelschicht. Die Lymphbahnen sah man als fetthaltige Kanäle die Darmschichten durchziehen. Im Magen besonders gegen den Pylorusteil zu waren streckenweise die Lymphbahnen bis zu den Zottenspitzen fetthaltig, und die obersten Zottenepithelien enthielten zahlreiche Fettkörnchen. Noch deutlicher war dies im Duodenum und übrigen Dünndarm. Hier war ein solcher Fettreichtum, alle Lymphbahnen und Spalten, die Bindegewebsfasern, aber auch die Epithelien der Darmzotten waren bis an den freien Cuticularsaum derartig mit Fettkörnern und -körnchen und kleinen -schollen bedeckt oder ausgefüllt, daß man zunächst an eine intensive enterale Fettresorption erinnert wurde. An vielen Stellen der Magen- und Darmserosa fanden sich fibrinöse Fetttropfen einschließende entzündliche Auflagerungen. Sehr deutlich war in diesen Fällen auch die Ausbreitung des Fettes im retroperitonealen Gewebe, in periaortalen Lymphknoten, aber auch aufwärts im lockeren Gewebe zwischen den Zwerchfellschenkeln, ins vordere und hintere Mediastinum bis hinauf in das peritracheale Bindegewebe. In einer Halslymphdrüse fand sich vom Hilus aus in Rand- und Innensinus eingedrungenes Fett. Zum Teil war diese Fettwanderung von leukocytären Fettkörnchenzellen begleitet. Auch die quergestreiften Muskelfasern von Zwerchfell längs der Wirbelsäule zeigten fleckweise feinste Fettbestäubung in der Umgebung der wandernden Fettemulsion. Die Bronchialdrüsen führten auffallenderweise kein Fett. Die Verhältnisse entsprachen im großen und ganzen den Befunden bei Injektion feinsten Carminaufschwemmungen.

Wenn wir nun kurz auf die Versuche bei Kaninchen eingehen, so brachten sie im wesentlichen eine Bestätigung der Meerschweinchenversuche. Sie wurden z. T. nach Hunger, z. T. ohne Hungerperiode intraperitoneal, auch retroperitoneal, einmal oder bis zu zehnmal injiziert. Ein anscheinend etwas größerer Teil als beim Meerschweinchen gelangte durch den Ductus thoracicus in das Blut. Ablagerung in Lunge, Milzreticulum, Leberendothelien und Leberzellen waren entsprechend. In den Nieren waren die ersten Ablagerungen ebenfalls im papillären Bindegewebe, dann in den Epithelien der großen Sammelgänge und der Beckenepithelien. Die Rindenteile blieben meist frei. Der lymphogene Abstrom feiner Fettstäubchen und die Aufnahme in die Netz- und Mesenterialzellen, in die mesenterialen und peripankreatischen Lymphknoten, die retroperitonealen Saftbahnen und Lymphdrüsen, zum Nierenhilus, ferner zum Leberhilus, in die Kapsellymphgefäße, Übertritt zwischen und in die Leberzellen, in die Milzkapsel und ihre serösen Deckzellen, ferner retrograd in die Lymphbahnen des Darms waren ebenfalls deutlich. Retroperitoneal injiziertes Fett wanderte ebenfalls zum Teil in die Saftbahnen der Bauchhöhle, der Mesenterialdrüsen usw. Wo entzündliche Reizerscheinungen auftraten, beteiligten sich ebenfalls die polymorphkernigen Leukocyten ausgiebig an der Fettaufnahme.

In den bisher beschriebenen Versuchen beim Meerschweinchen mit intraperitonealer Fettzufuhr überwog die lymphogene Ausbreitung und Wanderung der hämatogene. Bei mehrfacher Injektion schienen ent-

zündliche Veränderungen der Resorption und Abwanderung durch den Ductus thoracicus stärker hinderlich. Es war nun noch zu untersuchen, ob bei **oraler Fettzufuhr** nicht auch ein Teil des aufgenommenen Fettes ähnliche Wege durch die Lymphbahnen geht. Angedeutet war dies schon durch die beschriebenen Verhältnisse beim neugeborenen Meer-schweinchen. Noch deutlicher wurde es bei mehreren erwachsenen Tieren, die nach 3tägigem Hungern 8 und 10 ccm Öl per os mit einem Katheder erhielten.

Bezüglich der Resorption im Magendarmkanal ist dem Bekannten nichts zuzufügen. Die Hauptmenge des emulgierten Fettes ging durch den Ductus thoracicus in das Blut, nachdem die Mesenterialdrüsen einen Bruchteil erhalten hatten. Nach 2–3 Stunden war allenthalben eine Lipämie in feinsten, eben erkennbarer Emulsion deutlich, die noch nach 24 Stunden nachweisbar war. Fettaufnahme aus dem Blut erfolgte zunächst in den Lungen in die Alveolarepithelien, das bindegewebige Zwischengewebe, auch die Knorpelzellen, wenige Stäubchen in die Bronchialdrüsen. Ferner lagerte es sich in der Milzpulpa im Reticulum, in der Umgebung und im Reticulum der Follikel ab, wo es von retikulären und endothelialen Zellen und Makrophagen, auch Leuko-cyten, nie von kleinen Lymphocyten, aufgenommen wurde. In der Leber wurden die Resorptionsvorgänge schrittweise zum Teil durch Propeexcisionen am gleichen Tier verfolgt. Bis zu 2 Stunden zeigten sich keine Resorptionsvorgänge. Nach 5–6 Stunden waren sie deutlich an der Fettaufnahme der Kupferschen Endothelien. Alsbald erfolgte Übertritt in die pericapillären Lymphräume, in die Kittleisten zwischen den Leberzellen. Das Fett strebte vorwiegend der Läppchen-peripherie zu. Dann folgte Aufnahme in die Randzonen, schließlich die ganze Zelle und Verschmelzen der Stäubchen zu Körnern und Fett-kugeln. Erst speicherten die peripheren, dann auch die zentralen Läppchenteile. Von sonstigen Organen ist nur noch eine geringe Fett-aufnahme in den Epithelien der Sammelgänge, weniger und wechselnd der gewundenen Harnkanälchen, besonders typisch die Vermehrung staubförmigen Fettes in den Blut- und Lymphcapillaren und dem Reticulum der Papillen der Niere hervorzuheben.

Außer dieser hämatogenen Fettzufuhr zeigten sich aber auch lympho-gene Fettransporte, welche ganz den Verhältnissen bei intraperitonealer Fettzufuhr entsprachen. Sie waren verschieden, gelegentlich sehr deutlich ausgeprägt. Es wiederholte sich also die Abwanderung und spätere intracelluläre Speicherung in Mesenterien und Netz, Ablagerung und Speicherung in den peripankreatischen Lymphdrüsen und dem umgebenden lockeren Gewebe, auch im Pankreaszwischengewebe, ferner das Eindringen in das Hilusgewebe der Leber, das angrenzende periportale Gewebe und besonders die Kapsellymphgefäße. Die angren-

zenden Leberzellen fielen durch vermehrten Fettgehalt auf. Gelegentlich war auch die Milzkapsel, einmal dicht von Fettkörnchen durchsetzt, und die peritonealen Deckzellen hatten reichlich Körnchen aufgenommen. Das angrenzende Pulpareticulum enthielt auffallend mehr Fettkörnchen als die übrige Pulpa. Retroperitoneales Gewebe und peri-aortale Lymphdrüsen zeigten ebenfalls geringe, aber deutliche Fettzufuhr.

Wir sehen also, daß auch bei enteraler Fettresorption in allen Phasen des postembryonalen Lebens emulgiertes Fett nicht nur auf dem Blutweg, sondern auch auf dem Lymphweg den Geweben und Organen zugeführt und von diesen wie der hämatogene Anteil aufgenommen wird. Bei behinderter Passage des Ductus thoracicus kann so auf dem Lymphweg trotzdem eine reichliche Fettresorption stattfinden.

Im vorhergehenden wurde nur die Blut- und Lymphströmung als **Transportmittel für die feinen Fettstäubchen** berücksichtigt. Es war aber mehrfach von Fettkörnchenzellen die Rede. Bekanntlich ist den Leukocyten als Fettvermittler auch eine besondere Rolle zuge-dacht worden. Zusammenfassend läßt sich nach den Untersuchungen folgendes sagen: Die polymorphkernigen Leukocyten spielen als Fett-träger und Vermittler bei der physiologischen Fettresorption vor und nach der Geburt nur eine geringe Rolle. Konstant und in nennens-werter Zahl findet man sie in der Submucosa des Magendarmkanals, gelegentlich in der Milz, seltener in anderen Capillargebieten. Für die Aufsaugung des Fettes in den wichtigsten fettspeichernden Organen, z. B. der Leber, spielen sie sicher keine Rolle. Das Fett wird hier in freier feinsten Emulsion zugeführt. Vermehrt finden sie sich dagegen dann, wenn die Fettaufsaugung von entzündlichen Reizerscheinungen begleitet ist. Da hierbei meist gleichzeitig die hämatogene Fettzufuhr stark behindert zu sein pflegt, kann es vorkommen, daß die fettragenden Leukocyten in bemerkenswerter Zahl als alleinige Fettträger im Blut erscheinen und den Eindruck erwecken, als ob durch sie der Fetttransport in die Organe besorgt würde. Ob die Leukocyten für die Fettvermitt-lung überhaupt eine nennenswerte Rolle spielen, ob nicht vielmehr das aufgenommene Fett im Stoffwechsel der Leukocyten selbst ver-wendet wird, ist eine zum mindesten offene Frage. Groß ist ihre Be-deutung auch unter pathologischen Verhältnissen nicht. Ein Teil gibt in der Milz beim Zerfall Fett frei.

Die kleinen Lymphocyten spielen als fettspeichernde **Zellen** gar keine Rolle. Dagegen können die ihnen wohl nahe verwandten, aber weiter differenzierten histioiden lymphoiden Wanderzellen Fett auf-nehmen und speichern, so in den serösen Häuten, in dem fibrillären Gewebe der Darmzotten, in der Milz, unter pathologischen Bedingungen gelegentlich auch anderwärts, z. B. in der Leber.

Um auch zu der Frage der Fettassimilation im Zellprotoplasma Stellung zu nehmen, wurde in drei Fällen vor und gleichzeitig mit den Fettversuchen eine Trypanblauspeicherung und vitale Färbung vorgenommen. Es ergab sich, daß die dadurch färbbaren Protoplasma-teilchen in keinerlei Beziehung zur Fettspeicherung stehen. Das Transportfett der Nahrung wird offenbar frei ohne jegliche Bindung in den Zelleib aufgenommen und gelagert.

Bemerkenswert ist noch, daß unter der Einwirkung von Äther ein weit rascheres und extensiveres Eindringen und vermehrte Speicherung und beschleunigte Tropfenbildung in den betreffenden Zellen zu beobachten war. So waren z. B. bei oraler Fettzufuhr nach 20 Minuten dauernder Äthereinatmung die Zottenepithelien des Darmes schon nach $3\frac{1}{2}$ Stunden mit mittelgroßen Fetttropfen erfüllt, wie sie sonst kaum nach 24 Stunden nachzuweisen waren. Auch Epithelzellen der Brunnerschen Drüsen enthielten Fett. Die Alveolarepithelien der Lunge zeigten abnorm reichlich und relativ großtropfiges Fett, ferner im Gegensatz zu nicht narkotisierten Tieren auch die Bronchialepithelien. Übermäßige Fettmästung führte zur Abstoßung der betreffenden Zellen. Auch in Leber-, Gallengangsepithelien, Pankreas und anderen Organen zeigte sich die abnorm rasche und ausgiebige Fettaufnahme. Auch bei intraperitonealer Fettzufuhr und wiederholter Ätherinhalation waren den besonderen Transportverhältnissen entsprechend ähnliche Verhältnisse festzustellen.

Die bisher beschriebenen Fütterungs- und Injektionsversuche waren fast durchwegs nach vorausgeschickter Hungerperiode vorgenommen. Schon hier traten graduelle Unterschiede zutage. Versuche an nicht hungernden Tieren zeigten noch größere Unterschiede. Aber die lymphogenen, vom Ductus thoracicus abführenden Wege innerhalb und außerhalb der Bauchhöhle waren ebenfalls deutlich nachzuweisen. Hämatogene Zufuhr überwog gegenüber den Hungertieren. Die Fettspeicherung in den Organzellen blieb stark gegen diese zurück, auch bei wiederholter Injektion. Sie ging auch rascher vorüber. Offenbar wurde das Fett rascher verbraucht oder umgesetzt im Stoffwechsel des nicht hungernden Tieres. Nach Rosenfelds und Gierkes Untersuchungen ist anzunehmen, daß hierbei der Glykogenreichtum der Zellen und die Verbrennung der Kohlenhydrate von wesentlicher Bedeutung waren.

Auf Versuche über Fettgehalt in durch degenerative Gewebsveränderungen oder künstlich narbig veränderten Gewebselementen, in parasitären Einlagerungen des Lebergewebes soll nicht weiter eingegangen werden. Es zeigte sich, daß in ihrer Vitalität geschädigte, aber noch lebende Zellen reichlich Fett speichern und auch im Hungerzustand

zäh festhalten. Ebenso speichern auch nicht geschädigte, aber durch mangelhafte Gefäßversorgung unter ungünstigen Ernährungsbedingungen stehende Zellen, epitheliale wie bindegewebige wie lymphoide makrophagäre Zellen oder protoplasmatische Zellprodukte leicht und ausgiebig Fett und halten es ziemlich zäh fest. Sie ähneln darin parasitären Eibildern sowie den normalen Knorpelzellen. Durch reichliche Fettzufuhr läßt sich der Fettgehalt steigern. In allen diesen Fällen handelt es sich in Bestätigung der Rosenfeldschen Untersuchungen um Transportfett.

Schließlich wurden noch vergleichende Untersuchungen über die **Fettresorption bei subcutaner Injektion** von 5 ccm Olivenöl in der linken Axillarlinie nach 4, 7, 10 und 24 Stunden angestellt. Die Emulgierung des Fettes geschah wie in der Bauchhöhle bis zu feinsten Fettstäubchen. Die lymphogene Abwanderung in das Blut war gegenüber der peritonealen Injektion außerordentlich verzögert. Nach 10 Stunden war nichts von Lipämie oder hämatogener Zufuhr zu bemerken. Sie trat später ein, und erst nach 24 Stunden ließen sich deutlich in Lungen, Milz, Leber die charakteristischen Zeichen erkennen. Am Herd der Injektion war am bemerkenswertesten das Eindringen der feinen Fettstäubchen zwischen die Faserbündel, dann zwischen die Fasern, dann durch das Sarkolemm in die Fasersubstanz der Muskeln. Sie legten sich hier nie diffus, sondern fleckweise in dieser oder jene Faser oder Fasergruppe eine Strecke weit zwischen die Fibrillen. Das war schon nach 4 Stunden deutlich ausgeprägt. Die weitere Wanderung geschah ebenfalls sehr langsam. Auch nach 24 Stunden waren größere Reste Öl noch an Ort und Stelle nachzuweisen. Erst nach 10 Stunden, deutlich nach 24 Stunden zeigten die Lymphknoten der Halsregion mäßige Fettaufnahme. Die Resorption und Wanderung des Fettes aus dem subcutanen Bindegewebe geschieht demnach sehr langsam, um ein Mehrfaches langsamer als von der Peritonealhöhle oder vom Magendarmkanal aus.

Zusammenfassung.

Die Versuchsergebnisse geben eine Bestätigung der Fremdkörperversuche, indem sie zeigen, daß auch Fett in feinsten Verteilung aus der Bauchhöhle resorbiert und sowohl auf dem Blutweg durch Vermittlung des Ductus thoracicus als auf dem Lymphweg in Zirkulation gebracht wird. Auch hier ist das Netz der Ort der lebhaftesten Resorption. Sie geben einen erneuten Beweis für die allseitige Verbindung der Lymphgefäßsysteme und den pendelstromartigen Wechsel der Richtung des Lymphstromes und die Tatsache lymphogener Zuflüsse in die oberflächlichen und tiefen Lymphgefäße der Organe.

Sie zeigen ferner, daß diese lymphogenen Zuflüsse bzw. Abströmungen von den resorbierenden Chylusgefäßen auch bei der normalen enteralen

Resorption eine wichtige Rolle spielen. Die Organe, vornehmlich Leber und Milz, evtl. auch entferntere extraperitoneale Organe, erhalten so und assimilieren tatsächlich nicht nur auf dem Blut, sondern auch auf kürzestem Weg durch die Lymphgefäße wertvolles Nährmaterial, ebenso wie die verschiedenen Zwischengewebe und die Muskulatur.

Der Übertritt von Fett in den Ductus thoracicus und das Blut geschieht um so rascher und ausgiebiger, je rascher und feiner die Emulgierung des Fettes vor sich geht. Der Brustlymphgang ist nur für fein emulgiertes, blutgerechtes Fett rasch passierbar. Die übrigen Lymphbahnen nehmen auch nicht emulgiertes Fett auf. Für die Aufnahme in Zellen ist feinste Emulgierung Voraussetzung. Da bei der enteralen Verdauung mit Hilfe der Galle und des Pankreassekretes die Emulgierung sehr rasch und vollständig geschieht, bzw. nach Passieren des Cuticularsaumes momentan wieder hergestellt ist, überwiegt bei normaler Fettresorption im Darm die hämatogene Fettzufuhr. Bei intraperitonealer bzw. parenteraler Resorption geschieht dieselbe ohne Hilfe jener Drüsensekrete relativ langsam, daher tritt die hämatogene Zufuhr sehr stark zurück. Es überwiegt die lymphogene Verbreitung und Zufuhr, besonders zu der Leber, während diese im ersten Fall in bescheidenen Grenzen bleibt.

Beim Abbau des Fettes im Hunger treten die gleichen Veränderungen an den Fetteinschlüssen der Zellen auf wie an künstlich eingeführten flüssigen Neutralfetten. Als einer Zelle eigentümliche Fettsubstanz, als seßhaftes Fett kann jenes angesehen werden, das schon intrauterin mit der typischen Zellausgestaltung auftritt, wie im eigentlichen Fettgewebe, in Talg- und verwandten Drüsen, Nebennieren, Zwischengewebe der Geschlechtsdrüsen, Knorpelzellen, bei Katzen der Nierenrinde. Da diese mit Ausnahme der Knorpelzellen in nächsten Nachbarschaftsbeziehungen zum eigentlichen Fettgewebe und zu besonderen Fettkörpern stehen, ist anzunehmen, daß sie zum Teil, besonders bei Inanitionszuständen direkt aus diesem auf dem Lymphweg ihren Fettbedarf beziehen und so erhalten. Zellen unter ungünstigen Ernährungsbedingungen oder mit pathologisch verminderten stofflichen Umsetzungen speichern reichlich Fett und halten es mit Zähigkeit fest.

Die Resorptionsvorgänge im Blute zirkulierender Fettemulsion lassen sich am deutlichsten in Lunge, Milz und Leber, sodann in den Nierenkelchen nachweisen. Sie treffen sich in den letzteren Organen mit den lymphogenen Zuflüssen. Wo pericapilläre Lymphgefäße vorhanden sind, vermitteln diese stets die Resorption in die Parenchymzellen. Die Strömungsrichtung der Lymphe ist, wenigstens in der Leber, bei hämatogener Zufuhr der lymphogenen entgegengesetzt, im ersten Falle gegen die Acinusperipherie, im zweiten gegen die Zentralvene gerichtet. Vorbehandlung der Zellen mit fettlösenden Mitteln, z. B. durch

Ätherinhalation, beschleunigten Durchtritt und Speicherung des Fettes bedeutend.

Fetttransport durch wanderungsfähige Zellen spielt nur eine untergeordnete Rolle. Die polymorphkernigen Leukocyten sind zwar stets in geringem Grade an der Fettaufnahme beteiligt, in vermehrtem Maße bei entzündlichen Reaktionen am Ort der Fettaufnahme. Ihre Rolle als Fettüberträger ist ungewiß. Die kleinen Lymphocyten stehen weder zur Resorption noch zum Transport von Fett in Beziehung. Die histioiden Wanderzellen können reichlich Fett aufnehmen. Verschleppung durch sie spielt keine nennenswerte Rolle. Die Capillarendothelien spielen bei der hämatogenen Fettresorption, Vermittlung und Verteilung an die Organzellen eine wichtige Rolle. Die Möglichkeit ausgiebiger Fettresorption direkt auf dem Lymphweg unter Umgehung dieser Zellen spricht aber gegen ein aktive vorbereitende und notwendige intermediäre Funktion dieses Zellsystems im Fettstoffwechsel.

Der Ablauf der enteralen und parenteralen Fettresorption bestätigt die aus den Versuchen über Fremdkörpertransport gezogenen pathogenetischen Schlußfolgerungen bezüglich der lymphogenen Entstehung von Organerkrankungen.

Literaturverzeichnis.

- Abderhalden u. Brahm, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **65**, 330. 1911. — Aschoff, *Morphologie d. lipoiden Substanzen. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat.* **47**, 1. 1910. — Bang, J., *D. biolog. Bed. d. Lipoidstoffe. Ergebn. d. inn. Med.* **3**, 447. 1909. — Bondi u. Neumann, *Üb. d. Weg d. Fetteilchen im Blut. Wien. klin. Wochenschr.* 1910, H. 20. — Cohn, Julie, u. Heymann, *Weitere Unters. über Verdauungslipämie. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap.* **18**, 213. 1916. — Connstein, W., *Über fermentative Fettspaltung. Ergebn. d. Physiol.* **3**, 194. 1904. — Ernst, Paul, *Pathologie d. Zelle. Handb. d. allg. Pathol.* **3**, 1. 1915. — Freund, W., *Physiol. u. Pathol. d. Fettstoffw. im Kindesalter. Ergebn. d. inn. Med.* **3**, 139. 1909. — Gierke, Edgar, *Das Glykogen in der Morphol. d. Zellstoffwechsels. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat.* **37**, 502. 1905. — Glaessner u. Singer, D. *Beteiligung d. Leber an der Fettresorption. 81. Vers. d. Naturf. u. Ärzte* 1909. — Gräff, *Die Naphtholblau-Oxydasereaktion der Gewebszellen. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* **11**, 358. 1912. — Hayashi, A., *Üb. d. Verhalten d. Fettes in d. Leber bei atroph. Säuglingen und bei Inanition. Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig.* **12**, Nr. 4. 1913. — Holt-husen, H., *Üb. d. histolog. Nachweis verschied. Fettarten usw., Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat.* **49**, Nr. 3. 1915. — Kischensky, D., *Z. Fr. üb. d. Fettresorption im Darmrohr u. d. Transport usw. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat.* **32**, 197. 1902. — Leathes, I. B., *Die Synthese der Fette im Tierkörper. Ergebn. d. Physiol.* **8**, 356. 1909. — Mansfeld, G., *Hamburger u. Verzar, Stud. über Physiol. u. Pathol. der Fettwanderung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **129**, 46. 1909. — Munk, *Ergebn. d. Physiol.* **1**, 296. 1902. — Porges, Otto, *Üb. d. Abbau d. Fettsäuren im Organismus. Ergebn. d. Physiol.* **10**, 1. 1910. — v. Recklinghausen, *Zur Fettresorption. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **26**, 172. 1863. — Rosenfeld, G., *Fettbildung. Ergebn.*

d. *Physiol.* **1**, 651. 1902 u. **2**, 50. 1903. — Rosenfeld, G., Über Fettbildung aus Kohlenhydraten. *76. Vers. d. Naturf.* 1904. — Rosenfeld, G., Zur Verfettung der Niere. *23. Kongr. f. innere Med.* 1906, S. 540. — Rosenfeld, G., Studien über Organverfettung. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* **55**. 1906. — Segawa, M., Über die Fettarten der Niere usw. *Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat.* **58**, H. 1. 1914. — Surbeck, K., Über d. Verfettung der Skelettmuskeln. *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* **19**, 447. 1917. — Traina, Über d. Verhalten d. Fettes u. d. Zellgranula bei chron. Marasmus u. akuten Hungerzuständen. *Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat.* **35**, 1. 1903. — Weber, S., Über Hungerstoffwechsel. *Ergebn. d. Physiol.* **1**, 701. 1902. — Weiss, O., Die Resorption des Fettes im Magen. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **144**, 540. 1911. — Winternitz, Über subcutane Fettzufuhr. *23. Kongr. f. innere Med.* 1906, S. 528. — Wuttig, Hans, *Exper. Unters. über Fettaufnahme und Fettablagerung.* *Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat.* **37**, 378. 1905.

Über die Beeinflussung der Harnsäureausscheidung durch Röntgenbestrahlung der Thymusdrüse.

Von

Dr. Julius Rother und Dr. Eugen Szegö.

(Aus der II. med. Klinik der Charité, Berlin [Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. F. Kraus].)

(Eingegangen am 4. Juni 1921.)

Es entzieht sich bisher der Beurteilung, welche Rolle dem Thymus in der Pathogenese und Symptomatologie des Basedow zukommt. Sicher ist nur, daß — wie bei verschiedenen anderen pathologischen Zuständen und Erkrankungen — auch beim Morbus Basedowii eine Thymusvergrößerung häufig vorhanden ist.

Von pathologisch-anatomischer Seite¹⁾ wurde die Thymusdrüse in 74% aller Basedowsektionen vergrößert vorgefunden. Intra vitam und ohne operative Freilegung des Organs lassen sich aber im einzelnen Falle auf Grund der üblichen physikalisch-diagnostischen Methoden nur höchst ungenaue Feststellungen über die Größe des Thymus treffen. Wegen der relativen Kleinheit des Organs, seiner Lage hinter dem Brustbein und seiner uncharakteristischen Abgrenzung gegen die Nachbarschaft liefern Perkussion und Auscultation völlig unzuverlässige Ergebnisse; die Röntgendurchleuchtung gibt zwar bei erheblicher Vergrößerung der Drüse ein etwas besseres Resultat, in den meisten übrigen Fällen aber liefert auch sie keinen eindeutigen Befund.

Hierzu kommt, daß die Topographie des Thymus Lageverschiedenheiten aufweist. In der Mehrzahl solcher Fälle handelt es sich — wohl auch bei Basedow — um sog. „Brustthymen“, die eine Sanduhrform haben und über das Manubrium sterni hinausreichen²⁾.

Aus diesen Schwierigkeiten erklärt es sich, daß die am Lebenden getroffenen Feststellungen über die Häufigkeit einer Thymusvergrößerung bei Basedow hauptsächlich von chirurgischer Seite stammen³⁾. Daß die Angaben der einzelnen Chirurgen hierüber stark voneinander abweichen, beruht auf der verschiedenen Auswahl der operierten Fälle. Zudem sind diese Statistiken als einseitig zu bezeichnen, da, wenn auch nicht ausschließlich, so doch meistens schwere Basedowfälle zur Operation gelangen.

Dieser Mangel an ausreichenden Mitteln zur Beurteilung der Größenverhältnisse des Thymus gab uns Veranlassung zu dem Versuch, auf

dem Wege biologischer Feststellungen einen Aufschluß über das Verhalten des Thymus bei verschiedenen in Betracht kommenden Krankheiten zu gewinnen.

Als biologischen Reiz verwandten wir die Röntgenstrahlen, gegen die ja, wie bereit; 1903 von Heineke^{3a}) festgestellt worden ist, das Thymusgewebe außerordentlich empfindlich ist. — Beobachtungen⁴), wonach Bestrahlungen der Thymusgegend einen günstigen Einfluß auf den Verlauf der Basedowschen Krankheit ausüben, gaben die Grundlage dazu, auf der hiesigen Klinik die therapeutische Strahlenbehandlung der Basedowkranken im allgemeinen so vorzunehmen, daß neben der Schilddrüsengegend auch die Thymusgegend bestrahlt wird. Wir blieben also mit den Thymusbestrahlungen durchaus im Rahmen der unabhängig von der gegenwärtigen Fragestellung aus praktischen Erwägungen hergeleiteten therapeutischen Indikationen.

Um eine greifbare Manifestation der biologischen Strahlenwirkung zu erlangen, untersuchten wir die Ausscheidungsverhältnisse der Harnsäure bei der Strahlenbehandlung des Thymus der Basedowkranken. Dieser Weg erschien aussichtsreich, denn es ist bekannt, daß bei gesteigertem Abbau kernreichen Gewebes eine Steigerung der Harnsäureausfuhr stattfindet. — Bei Bestrahlung von Leukämie liegen diesbezüglich viele Angaben vor; auch bei Polyarthritus rheumatica, Carcinom und malignen Lymphomen sind Untersuchungen angestellt worden⁵). Die Beobachtung einzelner Autoren⁶), daß sogar beim normalen Menschen nach intensiver Bestrahlung eine geringe Harnsäuremehrausscheidung von 10—12% stattfindet, wurde von anderer Seite allerdings abgelehnt.

Da nun die Röntgenbestrahlung der Thymusdrüse entsprechend der großen Strahlenempfindlichkeit dieses Organs mit einem besonders reichlichen, rapiden Kernzerfall einhergeht, so lag die Möglichkeit vor, bei Basedowkranken aus einer etwa beobachteten Harnsäuremehrausscheidung die Beteiligung des Thymus herzuleiten.

Die Nucleoproteide des Zellkerns ergeben bei der hydrolytischen Spaltung mittels geeigneter chemischer Methoden zunächst ein Molekül Eiweiß und einen ebenfalls noch eiweißhaltigen Restbestandteil, das Nuclein. Durch intensivere Hydrolyse läßt sich auch das restliche Eiweiß noch abspalten, und es bleibt die eiweißfreie Nucleinsäure zurück, deren chemische Konstitution weitgehend geklärt ist. Die Nucleinsäuren enthalten an Phosphorsäure gebundene glucosidartige Komplexverbindungen, die Nucleoside, die ihrerseits wieder aus einem Molekül Zucker und einem Molekül verschiedener Basen aus der Pyrimidin- bzw. aus der Puringruppe bestehen. Die Purinbasen werden vom Körper auf fermentativem Wege in Harnsäure übergeführt, welche mit dem Urin ausgeschieden wird. Bei einer purinarmen Kost scheidet

der menschliche Körper eine von Individuum zu Individuum zwar wechselnde, beim einzelnen Menschen unter gleichen Bedingungen aber nahezu konstante tägliche Harnsäuremenge, die sogenannte endogene Harnsäure, aus. Schafft man nun durch die Thymusbestrahlung eine neue Quelle für das Hineingelangen von Purinen in den intermediären Stoffwechsel, so wird sich die Harnsäuremenge des Urins erhöhen müssen, solange der Kernzerfall anhält. Eine Erhöhung wird man erfahrungsgemäß als solche ansprechen dürfen, wenn die Differenz gegen die vorhergehenden Tageswerte mehr als 0,1—0,2 g Harnsäure in 24 Stunden beträgt. Bei kleineren Unterschieden könnte es sich auch um normale Tagesschwankungen des endogenen Harnsäurewertes handeln.

Die Harnsäuremehrausscheidung nach Bestrahlung der Thymusgegend ist nicht nur auf die große Röntgenstrahlenempfindlichkeit der Thymusdrüse zurückzuführen, sondern auch darauf, daß dieses Organ unter allen Geweben der Nachbarschaft bei weitem den größten Purinkörpergehalt aufweist.

Da die Thymusdrüse des jungen Rindes in der Form von Kalbsbriesel als menschliches Nahrungsmittel in Betracht kommt, sind über deren Puringehalt vom Gesichtspunkte der Gichtforschung aus besonders zahlreiche Untersuchungen angestellt worden. Der Gehalt des Kalbsthymus an Purinstickstoff wird durchschnittlich zu 0,4% angegeben. In der Thymusnucleinsäure sind etwa 10% Purinbasenstickstoff enthalten. Aus den 0,4% Purinbasenstickstoff läßt sich demnach auf das 10fache, d. h. auf 4% Nucleinsäuregehalt schließen. Um von der Menge der Nucleinsäure den weiteren Schluß auf die Menge des Nucleoproteids zu ziehen, kann man sich nicht der direkten stöchiometrischen Unrechnung bedienen, da das Molekulargewicht der Eiweißkomponenten nicht bekannt ist; indirekt bietet aber der Phosphorgehalt der Thymusnucleinsäure einerseits, welcher etwa 9% beträgt, und des Nucleoproteids aus Thymusdrüse andererseits, welcher nur 0,9% ausmacht, eine Handhabe für die Berechnung, daß der Gehalt an Nucleoproteid wiederum etwa das 10fache des Nucleinsäuregehaltes ausmacht. Es ergibt sich also insgesamt für den Kalbsbriesel der stattliche Gehalt von etwa 40% an Nucleoproteiden.

Um den besonderen Purinreichtum der Thymusdrüse noch weiter hervorzuheben, sei erwähnt, daß z. B. ein anderes kernreiches Organ, die Leber, im Vergleich zum Thymus nur etwa den dritten Teil an Purinbasen enthält.

Im großen und ganzen wird man die Verhältnisse von dem Rinderthymus auf den menschlichen übertragen dürfen. Ob feinere Unterschiede bestehen, und ob insbesondere eine pathologisch vergrößerte Drüse andere Purinwerte aufweist als das kindliche Organ, läßt sich vorerst nicht entscheiden.

Unter der Voraussetzung, daß die durch die Bestrahlung aus dem Zellkerne mobilisierten und in den intermediären Stoffwechsel gelangten Purinsubstanzen quantitativ als Harnsäure im Urin erscheinen, läßt sich also ein ungefährer Rückschluß aus der Harnsäuremehrausscheidung auf den Umfang des Nucleoproteidabbaues durchführen. Da drei Teile Harnsäure einem Teile Purinstickstoff entsprechen, würde aus vorstehendem zu folgern sein, daß eine Mehrausscheidung von einem Gewichtsteil Harnsäure im Urin etwa der 80fachen Menge Thymusgewebe entspricht.

Die vorstehenden Berechnungen erheben keineswegs den Anspruch auf Genauigkeit, sie sollen lediglich den Versuch einer Versinnbildlichung der quantitativen Beziehungen zweier so differenter Vorgänge darstellen, wie es die Thymusbestrahlung einerseits und die Harnsäureausscheidung andererseits ist.

Bevor Betrachtungen über Harnsäuremehrausscheidung bei Basedowkranken angestellt wurden, mußte noch die Frage geklärt werden, ob diese Kranken bei purinfreier Kost überhaupt einen gleichmäßigen endogenen Harnsäurewert aufweisen. Die von uns untersuchten Fälle zeigten stets Konstanz innerhalb der gewöhnlich beobachteten Schwankungen. Was die absolute durchschnittliche Höhe des endogenen Harnsäurewertes der Basedowkranken anbelangt, so war sie bei unseren Untersuchungen stets normal, während Literaturangaben über vermehrte und auch über verminderte Harnsäureausscheidung vorliegen⁷⁾.

Die Versuchsanordnung war so, daß regelmäßig mindestens 3 Tage vor der ersten Harnuntersuchung bereits purinfreie Kost eingehalten wurde. Während der Schilddrüsenbestrahlung wurde die Thymusdrüse sorgfältig abgedeckt. Die Bestrahlung erfolgte mit Veifa-Reformapparat, Coolidgeöhre, 25 cm Fokus-Haut-Abstand, Filterung mit 3,0 mm Al und 0,2 mm Cu. Die elektroskopische Messung ergab mit dieser Filterung im Durchschnitt eine Ablaufszeit von 91 Sekunden und unter denselben Bedingungen nach Zusatz eines weiteren 1 cm Al-Filters 173 Sekunden; aus weiteren elektroskopischen Messungen ging hervor, daß die angewandte Strahlung als praktisch homogen betrachtet werden kann. Unsere Strahlung entspricht also einer prozentualen Abschwächung von 15% in 1 cm Wasserschicht, ohne Berücksichtigung der Sekundärstrahlung. Nimmt man die durchschnittliche Tiefe des Thymus zu 3 cm an, so gelangen bis dorthin 62% der auf die Haut applizierten Dosis, die ihrerseits in jedem Falle $\frac{4}{5}$ der Hauterythemdosis — 40 Minuten — betrug. Der Thymus wurde also mit etwa 50% HED bestrahlt; dies reicht auch nach den Erfahrungen von Klose und Holfelder sicherlich aus, um das Thymusgewebe zu vernichten. Vorwegnehmen möchten wir, daß diese Dosis niemals auch nur den geringsten Schaden angerichtet hat.

Um bei der wechselnden Lage und Ausdehnung der Thymusdrüse womöglich das ganze Thymusgewebe zu treffen, wurde ein rundes Einfallsfeld von 6 cm Durchmesser in der Medianlinie gewählt, welches nach oben 2 cm über das Manubrium sterni hinausreichte.

Die Harnsäurebestimmungen erfolgten nach der Methode von Krüger und Schmid.

Versuch 1. Fr. Sch., 21 Jahre, Körpergewicht 65 kg. — Vor 8 Monaten im Anschluß an Grippe erkrankt. Glanzaugen, Tränenträufeln, Haarausfall, Schweiß, Durchfälle, Herzklopfen, wechselnde Stimmungslage. Objektiv: Weite Lidspalten, glänzende Conjunctiven, Graefe +, Moebius +, Struma mit vasculärem Schwirren. Fingertremor, Puls: 100.

Harnsäureausscheidung		
21. IX. 1920	0,373 g	Thyreoid. Bestrahl. rechts
22. IX. 1920	0,354 „	„ „ links
23. IX. 1920	0,388 „	Thymusbestrahlung
24. IX. 1920	0,584 „	
25. IX. 1920	0,365 „	

Aus früheren Untersuchungen hatte sich der endogene Harnsäurewert bei der Patientin zu 0,350 g ergeben. Aus dem Versuch geht hervor, daß die Thyreoidabstrahlung ohne Einfluß auf die Harnsäureausscheidung ist. An dem auf die Thymusbestrahlung folgenden Tage findet eine Mehrausscheidung von 221 mg Harnsäure statt. Einen Tag später wird bereits wieder die gleiche Menge wie vor der Bestrahlung ausgeschieden.

Versuch 2. Herr G., 47 Jahre, Körpergewicht 55 kg. Vor 3 Jahren infolge von Kriegsstrapazen erkrankt. Aufregungszustände, rascher Stimmungswechsel, Hervortreten der Augen, Abmagerung, Schwäche, Schlaflosigkeit. Schweiß, Trockenheit im Munde, Polyurie, Herzklopfen, Kopfschmerzen. Appetit gut, häufige Durchfälle, Tränenträufeln. Objektiv: Glänzende Conjunctiven. Graefe: ++, Joffroy: +, feinschlägiger Fingertremor, Struma, Exophthalmus, Puls: 114.

Harnsäureausscheidung		
13. I. 1921	0,390 g	Thyreoid. Bestrahl. rechts
14. I. 1921	0,283 „	„ „ links
15. I. 1921	0,386 „	
16. I. 1921	0,386 „	Thymusbestrahlung
17. I. 1921	0,515 „	

Auch hier bleibt die Schilddrüsenbestrahlung ohne Einfluß; dagegen erfolgt wiederum am Tage nach der Thymusbestrahlung eine Harnsäuremehrausscheidung, diesmal indessen nur von 130 mg; dieser Wert überschreitet kaum die Grenze der auch normalerweise vorkommenden Schwankungen der Tageswerte der endogenen Harnsäure. Das Versuchsergebnis ist unbestimmt.

Versuch 3. Herr St., 23 Jahre, Körpergewicht 55 kg. Vater und Großvater Basedow. Seit einem Jahre Halsschwellung, Aufregungszustände, Fingertremor. Neigung zu Schweiß. Appetit gut. Objektiv: Struma, glänzende Conjunctiven, mäßiger Exophthalmus. Puls: 72.

Harnsäureausscheidung		
26. I. 1921	0,250 g	Thyreoid. Bestrahl. rechts
27. I. 1921	0,273 „	„ „ „
28. I. 1921	0,364 „	Thymusbestrahlung
29. I. 1921	0,286 „	

Die am Tage der Thymusbestrahlung auftretende Mehrausscheidung von etwa 90 mg Harnsäure liegt noch innerhalb der Grenzen, in denen überhaupt Schwankungen des endogenen Harnsäurewertes beobachtet werden. Der negative Ausfall dieses Versuches läßt darauf schließen, daß durch die Bestrahlung kein erhöhter Kernzerfall stattgefunden hat.

Versuch 4. Fr. L. Kontrollversuch. Keinerlei Basedowsymptome. Palpitatio cordis. In Beobachtung.

Harnsäureausscheidung		
13. XI. 1920	0,355 g	
14. XI. 1920	0,402 „	Thymusbestrahlung
15. XI. 1920	0,347 „	
16. XI. 1920	0,379 „	

Das Ergebnis ist negativ. Über die geringe Mehrausscheidung von etwa 40 mg am Bestrahlungstage gilt das beim vorigen Versuch Gesagte.

Versuch 5. Fr. Z., 20 Jahre, Körpergewicht 60 kg. Seit 2 Jahren krank. Exophthalmus, Struma, Graefe ++, Haarausfall, Schweiß, Durchfälle. Vor 6 Monaten operative Schilddrüsenverkleinerung. Nach vorübergehendem Wohlbefinden von kurzer Dauer erneute Verschlimmerung, jedoch mit anderen Symptomen: Deprimierte Stimmungslage, völlige Arbeitsunfähigkeit, Fettansatz. Objektiv: Extreme Protrusio bulborum, Gesichtshaut stark gedunsen. Thymus röntgenologisch mit großer Wahrscheinlichkeit als erheblich vergrößert feststellbar.

Harnsäureausscheidung		
27. XII. 1920	0,303 g	
28. XII. 1920	0,243 „	
29. XII. 1920	0,642 „	Thymusbestrahlung
30. XII. 1920	0,690 „	
31. XII. 1920	0,388 „	

Der Durchschnittswert der endogenen Harnsäure vor der Bestrahlung ist 0,273, also ein niedrig normaler Wert. Am Bestrahlungstage selbst erfolgt prompt eine Mehrausscheidung von 369 mg, am folgenden Tage von weiteren 417 mg Harnsäure, so daß als Bestrahlungseffekt eine auf zwei Tage verteilte Harnsäuremehrausscheidung von 786 mg zu verzeichnen ist. Am zweiten Tage nach der Bestrahlung kehrt der Harnsäurewert wieder annähernd auf normale Höhe zurück.

Bei Fall 5 haben wir nach einiger Zeit eine nochmalige Untersuchung mit derselben Anordnung vorgenommen, um Anhaltspunkte für die Beurteilung der Regeneration des Thymusgewebes nach Bestrahlung zu gewinnen. Zu dieser Angabe liegen Angaben von Rudberg⁸⁾ vor, der unter dem Einflusse der Bestrahlung eine Degeneration und spätere Regeneration annimmt, sowie von Bordet und Aubertin⁹⁾,

welche Autoren bei histologischen Studien im Stadium der Regeneration eine Hypertrophie der Hassalschen Körperchen beobachteten.

Versuch 6. Frl. Z. (Vgl. Vers. 5.) Zweite Bestrahlung 4 Wochen nach der ersten. Bei der Röntgendurchleuchtung ist kein auf eine vergrößerte Thymusdrüse beziehbarer Schatten mehr wahrnehmbar.

Harnsäureausscheidung		
23. I. 1921	0,336 g	
24. I. 1921	0,455 „	Thymusbestrahlung
25. I. 1921	0,380 „	
26. I. 1921	—	
27. I. 1921	0,214 „	
28. I. 1921	0,353 „	

Der Harn vom 26. I. ist verlorengegangen. — Die Thymusbestrahlung hat diesmal keinen Einfluß auf die Harnsäureausscheidung, die geringe Mehrausscheidung von etwa 120 mg steht jedenfalls in gar keinem Verhältnis zu der enormen Mehrausscheidung bei der ersten Bestrahlung (damals 786 mg). In Übereinstimmung mit dem röntgenologischen Befunde der Thymuseinschmelzung erklärt sich der negative Ausfall dieses zweiten Versuches ungezwungen durch die Annahme, daß hier tatsächlich kein Plus an Thymusgewebe mehr vorhanden war.

Wir beabsichtigen, den Beziehungen zwischen Röntgenbestrahlung und Purinstoffwechsel weiter nachzugehen, insbesondere auch bei anderen Krankheitsbildern, zu deren Symptomen ein vergrößerter Thymus gehört.

Zusammenfassung.

Durch die Untersuchung der Harnsäureausscheidung bei der Röntgenbestrahlung der Thymusgegend gewinnt man ein Mittel zur Beurteilung der Größe des von den Strahlen getroffenen Thymus. Bestimmte quantitative näher erörterte Beziehungen zwischen Harnsäureausscheidung im Urin und Kernzerfall in der Thymusdrüse werden angenommen.

Ein Fall von Basedow ergab eine Harnsäuremehrausscheidung von 200 mg. Die endogenen Harnsäurewerte bei einem leichten Basedowfall und einem weiteren Falle mit andeutungsweise vorhandenen basedowoiden Symptomen wiesen keine über den Rahmen des Normalen hinausgehenden Tagesschwankungen auf. Ein Kontrollfall ohne Beziehung zu Morbus Basedowii hatte ein völlig negatives Ergebnis. Dagegen wurde bei einem Falle von Basedow, der nach einer Strumaoperation schwere Ausfallserscheinungen aufwies, und bei dem eine große Thymusdrüse röntgenologisch deutlich nachgewiesen werden konnte, eine gewaltige Harnsäuremehrausscheidung von 786 mg beobachtet. Dieser Fall zeigte nach einer zweiten Bestrahlung keine Erhöhung der Harnsäureausscheidung; übereinstimmend damit wurde auch röntgenologisch ein Verschwinden des vordem deutlich vorhandenen Thymusschattens beobachtet.

Literaturverzeichnis.

- 1) E. v. Gierke in Aschoff, Lehrb. d. pathol. Anat. 3. Aufl. Jena 1913. Band II. Seite 934. — 2) Klose und Holfelder, Med. Klinik, Nr. 8, 1921. — 3) Chvostek, F., Morbus Basedowi und die Hyperthyreosen. Berlin 1917. S. 194—195. — 3a) Heineke M. m. W. Nr. 18, 1904. — 4) Störck, Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Nr. 15. 1913. — 5) Heile, Zeitschr. f. klin. Med. 1904, S. 55. — Quadrone, Zentralbl. f. inn. Med. 1905, S. 21 und 24. — Rosenberger, Zentralbl. f. inn. Med. 1905, S. 40. — Rosenstern, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 21 und 22. — 6) Bloch, Dtsch. Arch. f. klin. Med. — 7) Chvostek, F., l. c. S. 109—110. — 8) Rudberg, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1907. — 9) Aubertin u. Bordet, Zentralbl. f. inn. Med. Nr. 40, 1909.

Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Magensaftsekretion.

Von

Dr. Eugen Szegö und Dr. Julius Rother.

(Aus der II. med. Klinik der Charité, Berlin [Direktor: Geh. Rat Professor Dr. F. Kraus].)

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. Juni 1921.)

Im Juli vorigen Jahres haben wir Untersuchungen begonnen mit dem Ziele, die Wirkung, insbesondere die Reizwirkung der Röntgenstrahlen auf das Drüsengewebe experimentell festzustellen. Hierbei faßten wir den Reiz als Funktionssteigerung ins Auge.

Stephan¹⁾ weist in einer kürzlich erschienenen Arbeit ausdrücklich auf die Verschiedenheit hin, die in dem Begriffe des Röntgenstrahlenreizes liegt, je nachdem man ihn als wachstumsförderndes Agens — es wird entweder größeres Wachstum oder intensivere Kernteilung hervorgerufen — oder als funktionssteigerndes Etwas darstellt. Bei der Behandlung dieser Probleme versucht nun Stephan, die Beeinflussung verschiedener Krankheitsbilder durch Röntgenstrahlen als eine Funktionssteigerung zu deuten. Er weist auf die Möglichkeit hin, tierexperimentelle Belege zu dieser Frage zu liefern, und erwähnt im speziellen auch die Magensaftuntersuchung. Miescher²⁾ behandelt die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf den Magen zwar in anderer Hinsicht, bemerkt aber in einer Fußnote seiner Arbeit, daß er am Pawlowschen „kleinen Magen“ beim Hunde die Röntgenstrahlenwirkung auf das Magendrüsengewebe studierte und hierbei Herabsetzung der Drüsensekretion erzielte; er macht jedoch keine weiteren Angaben.

Es ist hieraus zu ersehen, daß ein Bedürfnis vorliegt, die Aufgabe zu lösen, die wir uns gestellt hatten, als wir unabhängig von den genannten Autoren und vor dem Erscheinen ihrer Mitteilungen die Funktionssteigerung als möglichen Ausdruck der Reizung beim Hundemagen hervorzurufen versuchten.

Schon früher ist eine Reizung im Sinne der Wachstumsförderung bei den malignen Neoplasmen beobachtet worden. Weiterhin liegen Untersuchungen vor, welche darlegen, daß auch eine Reizwirkung im Sinne der Funktionssteigerung bei vielen Gewebsarten hervorzurufen ist. Hierher gehören die Beobachtungen Stephans, welcher eine Steigerung

der hemmenden Funktion des Pankreas auf die Glykosurie durch Bestrahlungen beobachtete, sowie eine Vermehrung der blutgerinnungsfördernden Bestandteile der Milz durch Bestrahlung hervorrief. Viele therapeutische Wirkungen der Röntgenstrahlen lassen auch die Deutung zu, daß eine Förderung der Bindegewebstfunktion durch Bestrahlung stattgefunden hat. — Bei Thymusbestrahlungen haben zahlreiche Autoren (Regaud und Cremieu^{2a}), Eggers und andere) eine auffallend rasche regressiv Veränderungs, darauf aber eine ebenso auffallend rapide Wucherung des Thymusgewebes, insbesondere der Hassalschen Körperchen, beobachtet. — Eine Reizwirkung auf das Nebennierenmark beobachtete Dresel³), indem er durch Bestrahlung eine vorübergehende Steigerung des Blutzuckerspiegels erzielte.

Bei den verschiedenen röntgenempfindlichen Geweben wird diese Reizwirkung — es wird im folgenden immer die Funktionssteigerung gemeint — jedenfalls durch ganz verschiedene Bestrahlungsdosen hervorzurufen sein; es ist auch anzunehmen, daß die Variationsbreite der Qualität und Quantität der Reizdosis je nach Gewebsart eine verschiedene sein wird.

Bei unserem Bestreben, biologisch-experimentelle Beiträge zur Reizwirkung der Röntgenstrahlen zu liefern, haben wir zunächst die Beeinflussung der Magensaftsekretion untersucht. Über die Eignung der Magendrüsen als Versuchsobjekt sagt Rosemann⁴), indem er einen Vergleich zwischen dem Magen und den übrigen Drüsen zieht, folgendes aus: „Bei den Magendrüsen liegen die Verhältnisse einfacher, da hier das Sekret nur einer einzigen, im wesentlichen sich stets gleichbleibenden Bestimmung zu dienen hat und dementsprechend einfacher zusammengesetzt sein kann. Wenn wir überhaupt hoffen können, in die Vorgänge bei der Drüsentätigkeit etwas weiter einzudringen, so dürfte dafür eine Drüse, bei der die Aufgaben und Bedingungen ihrer Tätigkeit vergleichsweise so einfach liegen, wie bei den Magendrüsen, in besonderem Maße geeignet erscheinen.“ Es dürfte also bei dieser Drüse am ehesten möglich sein, bei entsprechender Versuchsanordnung eine Änderung der Saftsekretion als Wirkung der Röntgenstrahlen, also eine erhöhte Sekretion als Reizung aufzufassen.

Wir fahndeten in der Literatur vergebens nach Arbeiten, die sich mit der Beeinflussung der Magensaftsekretion durch Röntgenstrahlen im Tierversuche befaßten. Ghilarducci⁵) bestrahlte Kaninchenmägen, wobei er den Magen mit Wismutbrei füllte. Hierbei erzielte er epitheliale Geschwüre, die er auf die Sekundärstrahlung, vom Wismutbrei ausgehend, zurückführte. Auf die Sekretionsverhältnisse konnte er natürlich bei diesem Versuchsobjekt nicht eingehen. Regaud, Nogier und Lacassagne⁶) beobachteten nach Bestrahlung des Abdomens beim Hundemagen atrophische Veränderungen, wie Reduktion der Hauptzellen, Abnahme der Drüsen-schläuche und Wucherung der Binde-substanzen.

An therapeutische Beeinflussung der Magensaftsekretion dachte Bruegel⁷), der in seinen zwei Arbeiten auf Grund der Untersuchung der ausgeheberten Magen-

säfte zu dem Schlusse kommt, daß die Röntgenstrahlen bei geeigneter Dosierung imstande sind, den Magenchemismus zu beeinflussen. Die Einwirkung soll meistens im Sinne einer Sekretionsbeschränkung erfolgen, so daß die Säurewerte eine Verminderung erfahren. Im allgemeinen findet er Herabminderung der Gesamtacidität und freien Salzsäure. Normale Säuremengen verlieren vorübergehend an Höhe, Sub- und Anaciditäten lassen sich in der Regel durch Röntgenbestrahlung nicht beheben.

Aus diesen Angaben wäre zu folgern, daß mit therapeutisch in Frage kommenden Dosen eine Wirkung auf die Magendrüsen zu erzielen ist, und zwar im Sinne der Zerstörung. Miescher erzielte bei Bestrahlung des Magens mit geringen Dosen erhöhte und verminderte Werte, glaubt jedoch, daß in Analogie zur leichten Beeinflußbarkeit der Speichel- und Talgdrüsensekretion im Sinne der Herabsetzung auch beim Magen eine Verminderung der Saftsekretion die Regel sein dürfte.

Nun sagt das Bergonié-Tribondeausche Gesetz aus, daß dasjenige Gewebe, welches am wenigsten differenziert ist und die meisten Genozeporen besitzt, den Röntgenstrahlen gegenüber die größte Empfindlichkeit aufweist. Hieraus folgt, daß das Drüsengewebe im allgemeinen den Röntgenstrahlen gegenüber wenig empfindlich sein muß. Es könnte also erwartet werden, daß auch eine Reizwirkung auf die Magendrüsen erst mit hohen Dosen zu erreichen ist. Demgegenüber weisen die Untersuchungen Stephans darauf hin, daß die Reizung des Drüsen- sowie Bindegewebes schon mit sehr geringen Dosen zu erzielen ist. Auch Miescher versucht, den Röntgenkater als Reizwirkung sehr geringer Dosen auf den Magen zu deuten. Weitere Experimente müssen entscheiden, ob zur Erzielung einer Reizwirkung eine Dosierung innerhalb enger oder weiter Grenzen erforderlich ist, sowie ob diese Wirkung ohne nachträgliche Schädigung der Drüsensubstanz hervorzurufen ist; wissen wir doch, daß eine Reizung der Zerstörung vorangehen kann. Es muß auch klargestellt werden, welche Bestrahlungsdosis eine direkte Schädigung hervorruft.

Zunächst galt es zu versuchen, ob eine Reizung der Magendrüsen mit Bestrahlungsdosen von der Qualität und Quantität, wie sie in der Tiefentherapie in Anwendung kommen, zu erreichen ist; sodann schritten wir zu größeren Strahlenmengen, wie sie in der Therapie nicht mehr angewendet werden können, und zuletzt verwandten wir Dosen in der Höhe, wie es mit dem Leben nicht mehr vereinbar war.

Da uns also daran gelegen war, auch große Strahlenmengen in ihrer Wirksamkeit auf die Magenfunktion zu prüfen, kam von vornherein nur das Tierexperiment in Frage. Unter den Tieren mußte die Wahl auf den Hund fallen, einmal, weil durch die klassischen Untersuchungen Pawlows⁸⁾ und seiner Schule die Physiologie des Hundemagens am besten geklärt ist und man sich auf gesicherter experimenteller Grundlage bewegen konnte, und zum andern, weil in der Literatur Mitteilungen

vorliegen, daß auch beim Menschen in vereinzelt Fällen, die aus klinischen Indikationen die Reproduktion der Pawlowschen Versuchsanordnung erheischten, die beim Hunde gewonnenen Ergebnisse in allen grundlegenden Punkten bestätigt werden konnten^{9, 10}).

Ein grundsätzlicher Unterschied zwischen den Fragestellungen bei den Pawlowschen Versuchen einerseits und der unsrigen andererseits liegt insofern vor, als die Röntgenstrahlen nach allem, was bisher beobachtet wurde, ihre Wirkung, wenigstens zum Teil, erst geraume Zeit nach ihrer Applikation entfalten, während die von Pawlow studierten Reaktionen des Hundemagens auf verschiedenartige Beeinflussung der Sinnesorgane und der Psyche prompt und kurzfristig erfolgen.

Es liegt hierin eine bedeutende Erschwerung der Versuchsanordnung und der Auswertung der zu erwartenden Ergebnisse, denn man ist gezwungen, sich zunächst ein klares Urteil darüber zu verschaffen, wie sich der gesamte Ablauf der Magenfunktion auf einen beliebig oft und hinreichend genau reproduzierbaren Reiz hin abspielt, und alsdann erst ist man in der Lage, etwaige Änderungen festzustellen, welche dieser Reaktionsverlauf nach der Bestrahlung der Magengegend aufweist.

Als stets wieder anzuwendender Reiz zur Ingangbringung der Magensekretion kommt nur die Darreichung von Speisen in Frage. Das Studium des Funktionsablaufes selbst wurde bisher experimentell aus folgenden Richtungen in Angriff genommen: 1. Untersuchung des mittels der Sonde ausgeheberten Mageninhaltes; 2. Untersuchung des Mageninhaltes frisch getöteter Tiere; 3. Untersuchung der aus operativ angelegten Duodenalfisteln gewonnenen Flüssigkeit; 4. Untersuchung des reinen Magensekrets, das sich an operierten Tieren a) nach der Methode des „kleinen Magens“ oder b) aus einer Magenfistel bei nebenher vorgenommener Oesophagotomie mittels der „Scheinfütterung“ gewonnen werden kann.

Für unsere Zwecke schien die letztgenannte Methode der Untersuchung des unvermengten Mageninhaltes die aussichtsreichste zu sein. Die Anlegung eines „kleinen Magens“ hätte zwar den Vorteil gehabt, daß ein Hineingelangen irgendwelcher Beimengungen aus dem Oesophagus oder rückläufig aus dem Duodenum gänzlich ausgeschlossen gewesen wäre, es hätte aber der Nachteil bestanden, daß man sichere Aussagen über die Änderungen der Saftmengen kaum machen kann, wenn die absolute Saftmenge, wie es bei einem „kleinen Magen“ der Fall ist, selbst nur gering ist; ferner hätte eine unerwünschte Komplikation darin gelegen, daß es technisch sehr schwierig sein dürfte, die Bestrahlung so zu leiten, daß gerade der „kleine Magen“ getroffen wird.

Wir entschlossen uns also für die Wahl des Magenfistelhundes mit Oesophagotomie und mußten die Nachteile dieser Methode in Kauf nehmen, die in folgenden Punkten bestehen: Zunächst läßt sich eine gelegentliche Regurgitation von Galle nicht vermeiden; ferner lehrt die Erfahrung, daß bei längerer Versuchsdauer die Fistelöffnungen am Halse infolge von Narbenkontraktion sich zunehmend verengern; schließlich muß man auf die Gewinnung desjenigen Magensaftes verzichten, der von der Magenschleimhaut auf den Reiz der im Magen befindlichen Speisen abgesondert wird.

Zu diesen Einwänden ist zu bemerken, daß der Rückfluß von Galle ein seltenes Ereignis ist, und es kann aus unseren Versuchen vorweg genommen werden, daß sich die gewonnenen Resultate auch aus denjenigen Saftportionen erklären lassen, die eine solche Beimengung nicht zeigen. Der zweite Übelstand ließ sich durch gelegentliche manuelle Erweiterung der Fistelöffnung ohne Schwierigkeit überwinden. Was schließlich das dritte Moment betrifft, so möchten wir die Beschränkung auf den sogenannten „psychischen Magensaft“ im Gegenteil bei unserer Fragestellung als einen Vorteil betrachten, denn sie ermöglicht eine genauere Dosierung des Reizes und die Beeinflussung der Sekretion, welche auf das Konto einer unkontrollierbaren Verschiedenheit in der Dauer des Verweilens des Speisebreies im Magen zu setzen wäre, kommt in Fortfall.

Die Durchsicht eines sich über mehrere Monate hinziehenden Versuches Rosemanns⁴⁾ mit 25 Scheinfütterungen ermutigte zunächst nicht zu der Hoffnung, daß sich die für unser Problem notwendige Einstellung eines Hundes in der Weise würde erzielen lassen, daß die Säfte der einzelnen Scheinfütterungen die erforderliche Gleichmäßigkeit aufweisen würden, schwanken doch die einzelnen Saftmengen bei Rosemann um das Dreifache. Für die Ziele der genannten Arbeit war nun aber eine Konstanz hinsichtlich der einzelnen Scheinfütterungen gar nicht erforderlich, und so wurde auch von Rosemann kein Gewicht darauf gelegt, sämtliche bestimmenden Faktoren bei allen Fütterungen gleichmäßig zu halten. Der Rosemannsche Hund erhält manchmal fortwährend frisches Fleisch, manchmal frißt er das bereits gekaute und eingespeichelte Fleisch zu wiederholten Malen, wobei an einigen Tagen ein Aufkochen der eingespeichelten Bissen notwendig ist, um den Hund zu ihrem nochmaligen Fressen zu bewegen. An einigen Tagen erhält der Hund Brot und Semmel, oft trinkt er große Mengen Wasser bei der Scheinfütterung. Auf die Dauer der Scheinfütterung wurde anscheinend kein Gewicht gelegt; es finden sich wenigstens keinerlei Angaben über diesen Punkt. Auch der Ernährungszustand, d. h. das Gewicht des Tieres, übt einen großen Einfluß auf die Saftmenge aus, wie dies Rosemann aus seinen Versuchsergebnissen entnimmt.

Der bekannte „Ärgerversuch“ Bickels¹¹⁾ lehrt, daß psychische Einflüsse die Magensaftsekretion auch herabmindern können, mögen diese psychischen Reize nun vor der Scheinfütterung ausgeübt werden, oder zu einer Zeit, wenn die Saftsekretion schon im Gange ist.

Annähernd konstante Resultate konnten demnach nur erwartet werden, wenn von vornherein auf strengste Gleichheit der folgenden Momente geachtet wurde: Ernährungszustand (Körpergewicht) und Freßlust des Tieres, Qualität und Quantität des Scheinfutters, Tageszeit und Dauer der Scheinfütterung, ferner der seit dem letzten Einbringen von Nahrungsmitteln in den Magen und seit der letzten Tränkung verstrichene Zeitraum sowie sämtliche äußere Versuchsbedingungen, die sich auf die Umgebung beziehen, als da sind Wahl des Versuchszimmers, Art der Befestigung des Tieres, Fernhalten von Gerüchen jeglicher Art, Vermeidung der Annäherung anderer Personen oder Tiere usw.

Unsere Versuchsergebnisse lehren nun, daß nach Auffindung der rechten Einzelbedingungen in der Tat eine überraschende Konstanz der einzelnen Scheinfütterungsergebnisse zu erzielen war.

Verlauf des Versuches.

Versuchstier: Rüde, etwa $1\frac{1}{4}$ Jahr alt, Schäferhundkreuzung, starkknochig, Gewicht 11,5 kg. Auffallend ruhiges, gutmütiges Tier, zutraulich zu Menschen, hat niemals gebissen.

25. VII 1920 Magenfisteloperation. Heilung per primam intentionem. Nach völliger Erholung des Tieres am 18. IX. 1920 Oesophagotomie. In der nächsten Zeit kommt der Hund stark herunter. Das Körpergewicht nimmt zwar nur auf etwa 10,4 kg ab, doch entwickelt sich im Anschluß an die ständige Durchnässung der vorderen Extremitäten mit dem aus der Halswunde fließenden Speichel ein markstückgroßes, trichterförmiges Geschwür am rechten Vorderfußwurzelgelenk. Weiterhin sieht man im Gesicht und am Hinterkopf zahlreiche nässende und schuppende Hautstellen. Die Ernährung des Tieres erfolgt anfangs mit Fett, Fleischresten, Reisbrei, Kartoffeln und ähnlichem; bisweilen wurde ein Zusatz von 10—20 g Larosan vorgenommen, welches Präparat sich uns überhaupt gut bewährt hat, um den Ernährungszustand geschwächter Tiere zu heben. Im Laufe des Oktobers erfolgt eine allmähliche Besserung des Allgemeinbefindens. Die Wunden heilen unter Behandlung mit Silbernitrat-Perubalsam-Salbe völlig ab, das Körpergewicht erreicht wieder den Stand vor der ersten Operation.

Da anfangs mit einem vorzeitigen Exitus des Hundes gerechnet werden mußte, wurde mit den Scheinfütterungen bereits am 21. September begonnen. Bei dieser ersten und den folgenden elf Scheinfütterungen erheischte der erst allmählich besser werdende Appetit des Tieres Wechsel in der Wahl des Scheinfutters, ferner variierte die Dauer des Fressens zunächst beträchtlich; sie betrug im Beginn nur wenige Minuten, und schließlich mußten die günstigsten äußeren Bedingungen für einen glatten Ablauf der Scheinfütterung erst durch Erproben herausgefunden werden.

Zwecks richtiger Durchführung der Bestrahlung wurde die Lage des Magens mittels mehrfach wiederholter Röntgendurchleuchtung nach Einbringen einer schweren Mahlzeit ermittelt. Es ergab sich, daß die Fistel am tiefsten Teile des Fundus angelegt worden war. Um die Schleimhaut des Magenfundus noch zu treffen, wurde das Bestrahlungsfeld unmittelbar kranialwärts von der Magenfistelöffnung in der Mediamlinie angelegt. Dieses Feld wurde auch für alle folgenden Bestrahlungen beibehalten, denn die Wahl weiterer seitlicher Einfallfelder schien aus dem Grunde nicht günstig, weil vordere und hintere Magenwand dicht aneinanderliegend in ihrer Flächenausdehnung der vorderen Bauchwand etwa parallel liegen, so daß von der Seite her nur die schmale Umschlagsstelle der vorderen auf die hintere Magenwand getroffen werden könnte. Ein Einfallfeld vom Rücken aus kam vollends wegen der großen Entfernung des Magens vom Rücken gar nicht in Frage.

Über die einzelnen Daten, die für die Beurteilung der angewandten Strahlenmengen erforderlich sind, gibt nachstehende Zusammenstellung Aufschluß.

Bestrahlungsmodus und Dosenberechnung.

Bestrahlt wurde auf den leeren Magen. Die Lage des Magens erwies sich in mehrfach vorgenommenen Durchleuchtungen als gleichbleibend. Das Tier wurde während der Bestrahlungen in Rückenlage durch Anschlingen der Extremitäten fixiert. Es lag ruhig, so daß eine Verschiebung des Bestrahlungsfeldes nicht eintrat.

Technische Daten für die 1. Bestrahlung. — Symmetrieinstrumentarium; selbsthärtende Siederöhre mit Regenerierautomat. Filterung: 0,5 Zn, 1,0 Al. Fokus-Haut-Abstand 23 cm. Feldgröße 10×14 cm. Sekundärspannung 100 000 Volt, Sekundärstromstärke 2,0 Milliampere. HED in 120 Minuten. Praktisch homogene Strahlung. Dosis in 3 cm Tiefe nach elektroskopischen Messungen etwa 46% der Oberflächendosis.

Technische Daten für die 2. bis 4. Bestrahlung. — Veifa-Reform Instrumentarium, Coolidgeröhre. Filterung: 0,2 Cu, 3,0 Al. Fokus-Haut-Abstand 24 cm. Rundes Feld von 6 cm Durchmesser. Parallelfunkenstrecke 21 cm. Sekundärstromstärke 2,5 Milliampere. HED in 45 Minuten. Prozentuale Abschwächung durch 1 cm Wasser 18%. Dosis in 3 cm Tiefe ungefähr 44% der Oberflächendosis.

Technische Daten für die 5. Bestrahlung. — Dieselben Bedingungen wie bei der 2. bis 4. Bestrahlung, jedoch keine Filterung.

Dosenberechnung.

1. Bestrahlung am 16. XI. 1920. Dauer 100 Minuten = 83% HED an der Oberfläche, mithin in 3 cm Tiefe $83 \times 0,46 = 38\%$ HED.

2. Bestrahlung am 3. XII. 1920. Dauer 48 Minuten = 107% HED an der Oberfläche, mithin in 3 cm Tiefe $107 \times 0,44 = 47\%$ HED.

3. Bestrahlung am 2. I. 1921. Dauer 90 Minuten = 200% HED an der Oberfläche, mithin in 3 cm Tiefe $200 \times 0,44 = 88\%$ HED.

4. Bestrahlung am 16. I. 1921. Dauer 120 Minuten = 265% HED an der Oberfläche, mithin in 3 cm Tiefe $265 \times 0,44 = 116\%$ HED.

5. Bestrahlung am 24. I. 1921. Dauer 90 Minuten. Die Oberflächen- und die Tiefendosis sind nicht angebbar infolge Wegfallens der Filterung; die Dosen betragen jedenfalls ein Vielfaches der Werte bei den vorhergehenden Bestrahlungen.

Infolge von Narbenschrumpfung an der Halswunde wird am 22. X. 1920 eine nochmalige Operation nötig, bei der die kraniale Fistelöffnung gehörig erweitert wird. In der Folgezeit passierten die Bissen stets mühelos; es genügte, daß am Abend eine geringe, kaum schmerzhaft manuelle Erweiterung vorgenommen wurde. Da sich unter der Hautbrücke zwischen den beiden Speiseröhrenfistelöffnungen eine kleine Kommunikation gebildet hatte, durch die man mit einer bleistiftdünnen Sonde von der oberen Fistelöffnung nach der unteren gelangen konnte, wurde in der Folgezeit stets vor Beginn der Scheinfütterung der untere Oesophagusabschnitt von der Fistel aus zur Sicherheit ausgiebig tamponiert, was dem Hunde keinerlei Unbehagen verursachte.

Alle diese abändernden Maßnahmen fallen in die Zeit vor dem 1. XI. 1920, also zwischen die ersten zwölf Scheinfütterungen. Von den einzelnen zahlenmäßigen Versuchsergebnissen aus dieser inkonstanten Vorperiode seien nur die hauptsächlichsten Daten wiedergegeben (Tabelle I). In der Folgezeit ist es gelungen, sowohl das Körpergewicht des Hundes innerhalb enger Grenzen konstant zu erhalten als auch alle störenden Momente, die eine Beeinträchtigung der Freßlust des Tieres hervorrufen könnten, zu vermeiden, so daß sich von nun ab sämtliche Scheinfütterungen sozusagen mit automatischer Gleichmäßigkeit abspielten.

Tabelle I. Vorperiode.

Datum	Gesamte Saftmenge in ccm	Aciditätsgrade für freie HCl (2. Portion)	Gewicht des Hundes kg
21. IX. 1920	116	95	10,4
24. IX. 1920	129	89	11,0
29. IX. 1920	117	62	11,6
2. X. 1920	80	62	10,7
6. X. 1920	154	118	11,3
8. X. 1920	101	112	11,1
12. X. 1920	155	93	11,5
15. X. 1920	105	70	11,3
19. X. 1920	180	113	11,3
22. X. 1920	227	80	11,4
15. X. 1920	98	71	11,4
29. X. 1920	111	91	11,4

Im folgenden sei der Verlauf einer solchen Scheinfütterung geschildert.

Der in einem Einzelstalle untergebrachte Hund wird täglich vormittags mit einem Gemenge aus 100 g gekochtem Fleisch, 250 g gemahlenen Küchenabfallknochen und 400 g Kartoffelbrei durch die Magenfistel gefüttert. Am Abend erhält er $\frac{3}{4}$ Liter Wasser mit einem von der Halsfistel aus eingeführten Magenschlauche eingegossen. Von diesem Schema wird auch am Tage vor den Scheinfütterungen nur insofern abgewichen, als vor der abendlichen Tränkung der die Magenfistelkanüle verschließende Stopfen für kurze Zeit entfernt und der Magen vom Oesophagus her durch den Schlauch gründlich leergespült wird. Am Morgen der Scheinfütterung wird zunächst $\frac{1}{2}$ Pfund frisches rohes Pferdefleisch in kleine Würfel geschnitten. Danach wird der Hund, an dessen Stall vorher noch niemand herangetreten war, in das Scheinfütterungszimmer, einen großen, luftigen Raum, in dem sonst nichts vor sich geht, geführt, rasch gewogen, zur Sicherheit und zwecks Gleichmäßigkeit stets tamponiert und auf dem Gestell vorerst nur lose aufgebunden. Das Fleisch wird ihm nun in kleinen Stücken mit der Hand dargereicht. Die Bissen fallen aus der Halsfistel in eine untergehaltene Schüssel und werden von dem Hunde sofort wieder aufgenommen. Während der Hund so mit großer Gier ununterbrochen frißt, wird ihm das frische Fleisch zwischen durch portionsweise angeboten, so daß er nach 20 Minuten das halbe Pfund Fleisch restlos durchgekaut hat. Genau nach 20 Minuten wird sodann die Scheinfütterung unterbrochen, der Hund wird fester aufgebunden, doch so, daß er keine Schmerzen empfindet, und für die Folgezeit wird jede Einwirkung auf die Sinnesorgane und die Psyche des Tieres peinlichst vermieden. Bezüglich des Beginnes des Saftflusses fanden wir die Angaben der Literatur vollauf bestätigt. Die ersten Tropfen stellten sich stets pünktlich 5 Minuten nach Beginn der Fütterung ein. Nach dem Vorgange Rosemanns wird der Magensaft in vier Portionen abgenommen, und zwar die erste Portion $\frac{1}{4}$ Stunde nach Beginn des Saftflusses (mithin 20 Minuten nach Scheinfütterungsbeginn), die folgenden drei Portionen in jeweils stündlichen Abständen. Im ganzen stand das Tier also 3 Stunden und 20 Minuten auf dem Gestell. Nach dieser Zeit war nur noch eine ganz spärliche Saftsekretion zu bemerken. Darauf wird das inzwischen verwahrte eingespeichelte Scheinfutter, vermengt mit 100 g Knochenmehl und 400 g Kartoffelbrei dem Tiere in den Magen gebracht. Am Abend erfolgt die gewohnte Tränkung. Die Scheinfütterungen und Saftentnahmen hat der Hund stets sehr gut vertragen. Er war hernach so frisch wie zuvor.

Aufarbeitung der Magensäfte.

Zunächst wird Menge und Beschaffenheit der einzelnen Saftportionen festgestellt. In der Regel war der Saft farblos und klar, bisweilen zeigte er schwächere oder stärkere Opaleszenz, in seltenen Fällen war seine Farbe, offenbar infolge leichter Gallebeimengung, unmittelbar nach der Gewinnung gelblich, um etwa eine halbe Stunde später in blaßgrün umzuschlagen. Ständig schwammen einige wenige schleimige Flöckchen in den Säften, die mittels Glaswolle abfiltriert wurden.

Zur Ermittlung der Aciditätsverhältnisse wurde jeweils mit $\frac{n}{50}$ Natronlauge unter Verwendung von Dimethylamidoazobenzol und Phenolphthalein als Indicatoren titriert. Nach den Angaben von Michaelis¹²⁾ wurden notiert: 1. der Umschlagspunkt von orangerot in lachsfarben, 2. das Auftreten der rein zitronengelben Farbe und 3. die beginnende Rotfärbung durch Phenolphthalein. Punkt 1 ergab die freie Acidität, aus dem Mittel zwischen 2 und 3 entnahmen wir die Gesamtacidität. Herr Professor Michaelis hatte die Liebenswürdigkeit, einige Saftportionen mittels der Gaskettenmethode auf den Wasserstoffionengehalt zu untersuchen. P_H war von der Größenordnung 1,05. Es ergab sich, daß die direkte Bestimmung der aktuellen Wasserstoffionenkonzentration keine feineren Abstufungen der Aciditätsverhältnisse aufzudecken vermochte, als die Titration. Deshalb wurde im allgemeinen nur die Titration ausgeführt.

Von den vier stets gesondert untersuchten Saftportionen sind in der weiter unten gegebenen tabellarischen Zusammenstellung nur die Aciditätsgrade für freie Acidität der zweiten Portion aufgenommen, da dies der Zeit des größten Saftflusses entspricht. Daneben aber wurde für jede Scheinfütterung aus Saftmenge und Titrationswerten berechnet, wieviel mg freie und gebundene Salzsäure die Magenschleimhaut insgesamt produziert hat.

Außerdem wurde noch stets der Gesamt-Chlorgehalt titrimetrisch nach Volhard ermittelt. In 100 ccm Magensaft waren mit auffallender Konstanz fast stets 0,52 (0,49—0,56) g Gesamtchlor (als Salzsäure und als Chloride) vorhanden. Von einer Wiedergabe dieser Zahlen ist Abstand genommen worden.

Die Untersuchungen der Fermente Pepsin und Lab unternahmen wir nach mehreren Methoden. Über die Erfahrungen, die wir hierbei gesammelt haben, werden wir an anderer Stelle berichten. Hier möchten wir nur betonen, daß wir die bisherigen Methoden der Labbestimmung im Magensaft, die — sowohl die Kälte-, als auch die Wärmemethoden — (Wohlgemuth¹³⁾ ein genaues Neutralisieren vorschreiben, als ungenau und fehlerhaft bezeichnen müssen, wie dies schon Michaelis¹⁴⁾ nachgewiesen hat. Es werden eben ganz beträchtliche Labmengen durch das hinzugefügte Alkali mit nicht meßbarer Geschwindigkeit zerstört. An Stelle dieser Methoden wählten wir die Michaelissche, die bei peinlichster Einhaltung der Vorschrift Vorzügliches zu leisten imstande ist. Wir können dem Autor zustimmen, indem wir konstatieren, daß bei der Labbestimmung die Fehlergrenze innerhalb 5% liegt, bei Fermentmethoden eine ganz erhebliche Genauigkeit. Bezüglich der Beschreibung verweisen wir auf die ausführliche Darstellung bei Michaelis und Rothstein¹⁵⁾.

Wir arbeiteten während unseres ganzen Versuches mit derselben Kontrolllösung, die immer nach ungefähr derselben Zeit gerann (20 Minuten); die Milch bereiteten wir jedesmal frisch aus dem Trockenpräparat „Milfix“, das sich uns als gleichmäßig zusammengesetzt und nicht mit störenden Beimengungen behaftet erwiesen hat. Wir erwärmten destilliertes Wasser auf 50 Grad, fügten hierzu $\frac{1}{10}$ Gewichtsteil Trockenmilch, alsdann nach dem Erkalten zur fertigen

Milch den zehnten Teil hiervon einer 10 proz. Chlorcalciumlösung. Die Versuche selbst nahmen wir in sorgfältig gereinigten, sterilisierten Reagensgläsern vor; nach einem Vorversuch setzten wir die Hauptreihe mit 2,0; 1,6; 1,3 und 1,0 ccm der Saftverdünnung an, mit destilliertem Wasser stets auf 2,0 ccm aufgefüllt, dann hierzu 2,0 ccm der Milchsuspension. Die Kontrolle, die wir aus Pepsin Grüber laut Vorschrift bereiteten, stellten wir immer mit derselben Pipette genau auf dieselbe Weise 10 000fach verdünnt her. Hiervon nahmen wir 2 ccm und ebenfalls 2 ccm der Milchsuspension; nun beobachteten wir mittels Stoppuhr die Gerinnungszeiten, die bei einiger Übung unter vorsichtigem Schwenken des Reagensglases auf die Sekunde erkennbar sind. Betonen möchten wir, daß bei der Verdünnung der Lablösungen ein heftiges Schütteln oder auch ein allzu häufiges Umschwenken unter allen Umständen zu vermeiden ist, da sonst sehr leicht (auch im sauren Magensaft) eine Erscheinung zutage tritt, die man die „Schüttel-inaktivierung des Labfermentes“ nennt und die schon nach ganz kurzer Schütteldauer (z. B. 15 Sekunden) erhebliche Fehler bedingen kann. (Schmidt-Nielsen¹⁶.)

Zu der Pepsinbestimmung verwandten wir ebenfalls mehrere Methoden, von denen die Fuld'sche Edestin-Methode¹⁷) und die Michaelis'sche Sulfosalicylsäure-Fällungsmethode¹⁸) uns gleich gute Resultate lieferten. — Da wir ausnahmslos mit Kontrollen arbeiteten, konnten wir den Fehler, der durch fließende Übergänge bei der Fuld'schen Methode bedingt ist, auf ein Minimum reduzieren; wir haben die Überzeugung gewonnen, daß die Methode bei exakter Arbeit gut vergleichbare Werte liefert. Wir verdünnten mittels einer Salzsäurelösung der Acidität 30 den Magensaft 40- bzw. 80fach und stellten geometrische Reihen auf (0,57; 0,4; 0,28; 0,20; 0,14 und 0,1 ccm), wobei wir auf 1 ccm mit Salzsäure Acidität 30 auffüllten; sodann fügten wir 2 ccm einer frisch bereiteten 1⁰/_∞ Edestinlösung zu (nach unseren Erfahrungen wird die Edestinlösung nach einiger Zeit häufig unbrauchbar); wir ließen bei Zimmertemperatur 30 Minuten lang stehen und setzten nun genau 10 Tropfen einer gesättigten Kochsalzlösung zu. Die Menge des Kochsalzes ist wichtig. Als Grenze nahmen wir das letzte völlig klare Glas der Reihe. Unsere Kontrollen stimmten ganz vorzüglich überein.

Die Michaelis'sche Pepsinmethode arbeitet zwar nicht innerhalb der engen Fehlergrenzen wie die Labmethode, ist aber immerhin mit hinreichender Genauigkeit brauchbar. Die Aufhellung ist bei einiger Übung sehr gut zu beobachten und zu vergleichen.

Wir haben, abweichend von der Originalvorschrift, statt der 100fachen Verdünnung der Pepsinstandardlösung eine nur 15fache zur Anwendung bringen müssen, um eine Aufhellung innerhalb der Zeit zu erhalten, wie sie laut Ansicht von Michaelis am ratsamsten erscheint. Ein gewichtigerer Grund für die Verkürzung der Ablesungszeit war der Umstand, daß beim Verstreichen einer längeren Zeitdauer nach Beginn des Versuches ganz regelmäßig eine neuerliche intensive Trübung auftritt, die der Sulfosalicylsäuretrübung durchaus ähnlich ist und die wir Sekundärtrübung nannten. Man muß die Versuchsbedingungen jedenfalls so wählen, daß vor dem Einsetzen dieser Trübung die Aufhellung durch die Pepsinwirkung schon vollständig stattgefunden hat. Dies erreicht man eben durch Verwendung von wirkungsfähigeren, d. h. konzentrierteren Pepsinlösungen. Wir sind bemüht, diese „Sekundärtrübung“, die allem Anscheine nach durch Plasteine bedingt ist, mittels der Sörensen'schen Formoltitration greifbar zu machen. — Bei dieser Pepsinmethode arbeiteten wir während der ganzen Versuchsdauer mit derselben, auch für die Labbestimmung benutzten Standardlösung, die für Monate hindurch als unverändert haltbar betrachtet werden kann.

Der Einfachheit halber bringen wir in dem Versuchsergebnis die Labwerte, gewonnen mit der Michaelis'schen Methode, und die Pepsinwerte, gewonnen mit

der Fuld'schen Methode, die im übrigen eine gute Übereinstimmung mit der Michaeli'schen Pepsinmethode zeigt. Die Berechnung erfolgte, indem bei Lab die Kontrolllösung als die Einheit hingestellt wurde, bei der Fuld'schen Methode wie bei Wohlgemuth dargestellt ist. Die so gewonnene Anzahl der Einheiten multipliziert man mit der Saftmenge, um ein brauchbares Maß für die Leistungsfähigkeit des Magens bezüglich der Fermentproduktion zu gewinnen.

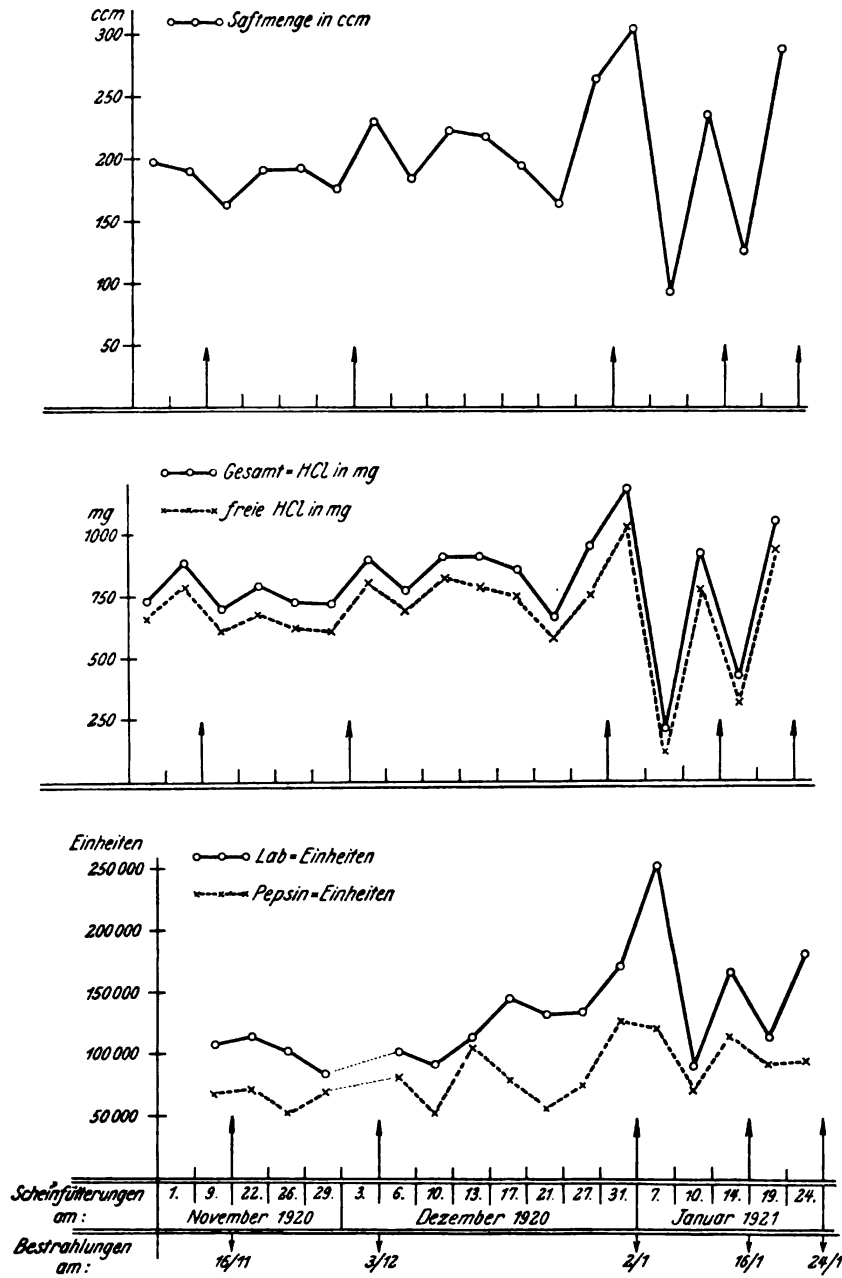
Tabelle II. Hauptperiode.

Datum	Gesamte Saftmenge	Aciditätsgrade für freie HCl	Ausgeschiedene mg		Pepsin-Einheiten	Lab-Einheiten	Gewicht des Hundes kg
			freie HCl	freie und gebund.HCl			
1. XI. 1920	199	124	669	739	(53 000)	(49 000)	12,2
9. XI. 1920	192	131	786	880	71 000	110 000	11,4
16. XI. 1920. Erste Bestrahlung							
22. XI. 1920	164	139	612	712	73 000	117 000	11,4
26. XI. 1920	192	107	686	795	54 000	105 000	11,6
29. XI. 1920	193	96*)	617	730	71 000	87 000	11,6
3. XII. 1920	178	119*)	610	720	(40 000)	(48 000)	11,5
3. XII. 1920. Zweite Bestrahlung							
6. XII. 1920	232	115	805	900	84 000	105 000	11,4
10. XII. 1920	186	121	709	775	56 000	93 000	11,4
13. XII. 1920	224	116	837	910	109 000	117 000	11,3
17. XII. 1920	219	119*)	793	910	82 000	147 000	11,7
21. XII. 1920	196	119*)	756	860	60 000	135 000	11,7
27. XII. 1920	163	120	591	666	78 000	137 000	11,9
31. XII. 1920	265	99*)	766	960	130 000	172 000	11,8
2. I. 1921. Dritte Bestrahlung							
7. I. 1921	307	110	1043	1180	123 000	255 000	11,4
10. I. 1921	94	45	132	223	65 000	94 000	10,7
14. I. 1921	238	114	779	910	118 000	169 000	10,9
16. I. 1921. Vierte Bestrahlung							
19. I. 1921	128	79*)	318	435	94 000	117 000	11,0
24. I. 1921	289	110	937	1050	98 000	182 000	11,2
24. I. 1921. Fünfte Bestrahlung							
Durchschnittswerte**) für die Zeit vom:							
1. XI. 1920 bis 27. XII. 1920	194	—	706	800	73 800	—	—
1. XI. 1920 bis 13. XII. 1920	—	—	—	—	—	105 000	—

*) In dieser Spalte ist der jeweils höchste Aciditätsgrad der stets untersuchten vier Einzelportionen angegeben; das war bei sämtlichen Scheinfütterungen die zweite Portion ($\frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{4}$ Stunden), bei den mit *) bezeichneten Scheinfütterungen jedoch die dritte Portion ($1\frac{1}{4}$ — $2\frac{1}{4}$ Stunden).

**) Für die Durchschnittsberechnung wurden die in der Tabelle eingeklammerten Werte für Pepsin und Lab vom 1. XI. und 3. XII. 1920, die aus der Reihe der übrigen stark herausfallen, außer acht gelassen.

Die Ergebnisse der Saftuntersuchungen aus 18 Scheinfütterungen vom Beginne der oben erwähnten Konstanzperiode bis zum Abschluß des Versuchs sind in Tab. II und außerdem graphisch in Kurvenform dargestellt (siehe Tab. II und Kurve).



Generated on 2019-10-05 13:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.319510027651750
Public Domain in the United States; Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wir sehen, daß bei den Bestrahlungen am 16. XI. sowie 3. XII., die wir von einem Einfallsfelde aus mit Dosen durchführten, welche die therapeutisch möglichen nicht bzw. nicht erheblich überschritten, eine greifbare Änderung in den Funktionen des Magens nicht stattgefunden hat. Die Aciditäts-, Chlor- und Fermentwerte schwanken um Höhen herum, wie sie beim Versuchstier auch ohne Bestrahlung erzielt worden sind; auch die Menge des Magensaftes zeigt keinen irgendwie eindeutigen Gang. Im Gegenteil: Wir sehen, daß vom 1. XI. bis 27. XII. eine Periode einsetzt, die sowohl was Saftmenge, wie auch was Aciditäts-, Chlor- und Pepsinwerte anbelangt, eine ganz erhebliche Konstanz aufweist. Auf peinlich gleichmäßig gehaltene Versuchsbedingungen antwortet das eingewöhnte Tier mit derselben Saftproduktion. Diese zwölf Scheinfütterungen beweisen einerseits, daß die applizierten Bestrahlungen vorderhand keine Wirkung ausgeübt haben, andererseits, daß die Möglichkeit besteht, die Magensaftsekretion innerhalb enger Grenzen konstant zu gestalten. Wenn wir nämlich den Durchschnittswert aus den zwölf Scheinfütterungen berechnen, indem wir das arithmetische Mittel nehmen, so bekommen wir keine erheblichen Abweichungen der Einzelergebnisse von diesem Durchschnittswerte. Für die Menge des Saftes ergibt sich eine größte Abweichung von 15,5% nach unten und 19% nach oben, auf den Mittelwert bezogen, für die freie Acidität von 16,3% nach unten und 19% nach oben, endlich für die Gesamtsäure von 16,7% nach unten und 13% nach oben, Werte, die für biologische Versuche sicherlich als ausreichend konstant bezeichnet werden müssen. Auch die Pepsinwerte zeigen eine ganz auffallende Gleichmäßigkeit; wird doch bei derselben Berechnungsart eine Abweichung vom arithmetischen Mittel nach unten bis 27%, nach oben bis 47% beobachtet; wenn man die Subtilität der Methodik und Schwierigkeit der zahlenmäßigen Darstellung der Fermentwerte bedenkt, so ist dies als eine gute Gleichmäßigkeit zu bezeichnen. Beim Labferment konnten wir eine Konstanzperiode nur vom 9. XI. bis 13. XII., also bei neun Scheinfütterungen, feststellen; — die Schwankung nach unten beträgt hierbei in maximo 17%, nach oben in maximo 11%. — Nachher steigt die Labwirksamkeit und deutet somit eine Erhöhung der Wirksamkeit des Saftes an.

Boas und Michaelis¹⁴⁾ stehen auf dem Standpunkte, daß, während die Pepsinproduktion eine Funktion der freien Salzsäure ist, — was auch unsere Ergebnisse bestätigen, — zur Beurteilung der Magentätigkeit das Labferment gesondert beachtet werden muß, da es unabhängig von den anderen Substanzen Rückschlüsse auf die Magenfunktion, bzw. den Grad einer etwaigen Störung erlaubt. So folgert Michaelis bei geringer freier Salzsäure aus dem Vorhandensein des Labs auf eine geringgradige Störung, bei fehlender Salzsäure aus dem Fehlen des

Lab's auf eine irreparable Störung der Magenfunktion. Von diesem Gesichtspunkte aus, wenn wir neben der freien Salzsäure das Lab als Gradmesser der Magenfunktion annehmen wollen, können wir behaupten, daß die von uns applizierten Bestrahlungsdosen vom 17. XII. angefangen einen funktionstüchtigeren Magensaft produzieren lassen. Die Labwerte übersteigen den mittleren Wert um 40, bzw. 28 und 30%.

Bei den darauffolgenden zwei Bestrahlungen überschritten wir die therapeutische Maximaldosis — immer ein einziges Einfallsfeld genommen — um das Doppelte bzw. beinahe das Dreifache, wobei wir noch den Magen zwecks Erzeugung von Sekundärstrahlen mit Bariumbrei füllten. Das Resultat war ein Höhersteigen der Saftmenge; Acidität und Chlorwerte blieben unverändert. Eine Erhöhung der Salzsäurekonzentration sowie der prozentualen Chlormenge war auch kaum zu erwarten, da wir ja wissen, daß der Magen auch unter pathologischen Verhältnissen nie einen saureren Saft als von Acidität 150 produziert (die übrigens ein Optimum der Pepsinwirkung darstellt). Die Erhöhung der Saftmenge bei gleicher Acidität würde natürlich klinisch einer Hyperacidität gleichkommen; es kommt eben zur Beurteilung der Magenfunktion einerseits auf Menge, andererseits auf die Acidität bzw. Anzahl der Fermenteinheiten an; in der Darstellung bedienten wir uns also des Produktes aus diesen Größen, und stellten somit die Gesamtleistung des Magens ziffernmäßig dar.

Nunmehr folgen Saftmengen sowie Labwerte, die eine Erhöhung im Vergleich zu dem bisherigen darstellen. Die Erhöhung am 31. XII. müssen wir auf Rechnung der Bestrahlung vom 3. XII. setzen. Hierbei ergibt sich eine Erhöhung der Saftmenge im Vergleich zum Mittelwert um 37%, der freien Salzsäure um 9%, der Gesamtacidität um 20%. Pepsin zeigt 76%, Lab 64% Erhöhung. — Die Bestrahlung am 2. I., die mit sehr großen Dosen vorgenommen wurde, ergibt eine Erhöhung der Saftmenge um 53%, der freien Salzsäure um 48%, der Gesamtacidität um 48%, des Pepsins um 67% und des Labs um 143%.

Wir erreichen hier eine Menge, die die bis dahin gewonnenen Werte erheblich überschreitet; außerdem erreicht bei hohen Pepsinwerten das Lab eine ganz besondere Höhe. In diesem Falle scheuen wir uns nicht auszusprechen, daß es sich nach unserem Dafürhalten um eine Reizwirkung, d. h. Funktionssteigerung handelt, die sich in einer Erhöhung der Saftmenge, sowie zugleich Erhöhung der Chlorauscheidung und Produktion eines höchst wirksamen Labfermentes äußert.

Gleich bei der nächsten Scheinfütterung erfolgt ein Rückschlag, den wir als Schädigung der Magendrüsen auffassen müssen; eine Reizung,

die dann in eine Schädigung ausgeht, liegt ja durchaus im Bereiche der Möglichkeit, wenn man sich die auch sonst beobachtete Wirkung der Röntgenstrahlen vor Augen hält. Die Saftmenge ist bei dieser Schädigung um 51,5%, die freie Salzsäure um 81%, die Gesamtacidität um 72%, Pepsin um 12% und Lab um 12% geringer als in der Konstanzperiode.

Hierauf erholt sich der Magen auffallend rasch (Scheinfütterung am 14. I.); jedoch wird diese Erholung durch die nächste Bestrahlung wieder unterbrochen (16. I.); es tritt eben zu der noch wirkenden, aber sich sonst kaum mehr äußernden Schädigung eine weitere Dosis, die zunächst auf Grund der Kumulation eine geringere Menge und Wirksamkeit des Saftes in Erscheinung treten läßt. Diese Schädigung klingt aber rasch ab, und am 24. I. haben wir wieder einen besonders wirksamen Saft.

Wir möchten noch einmal betonen, daß wir bei der sonstigen relativen Konstanz der Qualität und Quantität des Magensaftes wohl das Recht in Anspruch nehmen können, die letzten zwei Bestrahlungen als Ursache der merkwürdigen Abweichungen der Menge und Qualität des Saftes anzusehen, um so mehr, da eine andere Erklärungsmöglichkeit bei den sonst genau gleichen Versuchsbedingungen nicht zugänglich erscheint.

Es folgt also aus unseren Versuchen, daß geringere Strahlendosen keinerlei Wirkung auf die Magendrüsen auszuüben imstande sind; sowohl die Menge, wie auch Säure- und Fermentwerte sind beinahe 2 Monate hindurch bei zwölf Scheinfütterungen konstant. — Bei erheblich intensiveren Bestrahlungen folgt ein verdauungskräftigerer Saft, was sich durch erhöhte Saftmenge und stark erhöhten Labwert äußert. — Dieser Wirkung folgt eine Hemmung der Saftsekretion, die aber nur von ganz kurzer Dauer ist. — Zuletzt unternahmen wir eine Bestrahlung am 24. I., die eine mit dem Leben kaum vereinbare Bestrahlungsdosis darstellen sollte. Daraufhin wurde der Hund, der bis dahin die Eingriffe sehr leicht und gänzlich ohne merkbare Reaktionen vertrug, apathisch, erbrach tagelang die zugeführten festen und flüssigen Speisen aus der Oesophagusfistel am Halse und bekam eine blutige Diarrhöe. Dieser Zustand dauerte an. Das Tier magerte ständig ab, behielt die Speisen kaum mehr, sondern erbrach immer wieder; die blutigen Stühle wurden zwar geformt, blieben aber pechschwarz. Unsere Bemühungen, den Hund wieder in die Höhe zu bringen, erwiesen sich als erfolglos. An eine Scheinfütterung war natürlich nicht zu denken, zumal er auch die spontane Nahrungsaufnahme verweigerte. An der Haut stellte sich eine Röntgendermatitis zweiten Grades ein. — Es fiel uns die große Unempfindlichkeit der Haut schon bei den früheren Bestrahlungen auf, noch überraschender war diesmal die verhältnis-

mäßig geringe Reaktion trotz der hohen zur Anwendung gebrachten Dosen.

Um eine ungefähre Vorstellung von der Saftzusammensetzung auch in diesem Zustande zu gewinnen, benutzten wir einen Tag, an dem der Hund etwas munterer war und boten ihm Pferdefleisch an. Das Tier kaute einen oder zwei Bissen, entleerte trotzdem innerhalb von etwa 45 Minuten 99 ccm einer stark gallig gefärbten Flüssigkeit, die ganz niedrige Werte ergab und freie Salzsäure gar nicht enthielt. Wir glauben, daß eine erhebliche Regurgitation von alkalischem Darmsaft und Galle stattgefunden hat. An diesen letzten Versuch können wir naturgemäß keine Betrachtungen knüpfen.

Nunmehr töteten wir das Tier mittels Chloroforminjektion in das Herz und stellten durch Einstechen von langen Nadeln die genauen topographischen Verhältnisse des Magens und der Bestrahlungsrichtung fest. Dabei stellte sich heraus, daß der allergrößte Teil des Magens, vordere und hintere Wand, der Bestrahlung unmittelbar ausgesetzt war. (Zahlenmäßig: Gesamte Oberfläche der Magenschleimhaut etwa 120 qcm; hiervon intensiv bestrahlt etwa 60 qcm). Die größte Entfernung des Magens von der Haut betrug 4 cm, die geringste 2 cm.

Die Magenschleimhaut wies stark atrophische Stellen im Bestrahlungsbereiche auf, sowie am Rande zahlreiche, etwa stecknadelknopfgroße Petechien. An mehreren Darmpartien fehlte auf längere Strecken die Schleimhaut; ausgedehnte Hämorrhagien. An der Serosa keine Veränderungen.

Histologischer Befund.

Vorbemerkung. Nach Ellenberger¹⁸⁾ und Fröhlich¹⁹⁾ hat man im Bereiche der Fundusdrüsen der Hundemagenschleimhaut zwei Zonen zu unterscheiden, eine an die Cardiaregion anschließende dunklere und eine an die Pylorusregion anschließende hellere Zone. Die erste macht etwa $\frac{3}{5}$, die letzte etwa $\frac{2}{5}$ des Gesamtbereichs der Fundusdrüsen Schleimhaut aus.

Die dunklere Zone zeichnet sich hauptsächlich aus durch mächtigere Bindegewebsentwicklung in der Lamina propria der Mucosa, so daß die Drüsen schläuche in einzelnen Gruppen oder Paketen angeordnet erscheinen, während der Zwischenraum durch reichliches Bindegewebe ausgefüllt ist. Die Ausführungsgrübchen an der Schleimhautoberfläche sind hier weit und tief. Die Drüsenkörper erscheinen kurz und stark geschlängelt. Die Belegzellen sind im ganzen spärlicher und gleichmäßig über alle Abschnitte der Drüsenkörper verteilt.

Im Gegensatz hierzu bildet in der helleren Zone das Drüsenlager ein zusammenhängendes Ganzes mit nur spärlichem dazwischenliegendem Bindegewebe. Die Ausführungsgrübchen sind eng, dicht aneinanderliegend und nicht tief. Die Drüsenkörper verlaufen gestreckt. Die Belegzellen sind reichlicher und besonders am Halsteile der Drüsen schläuche als kugelige Zellen angeordnet.

Zur mikroskopischen Untersuchung gelangten Teile der bestrahlten Partie an der vorderen und hinteren Fläche des Magens, sowie der nicht bestrahlten Partien, welche zu beiden Seiten der Fistelöffnung gelegen der Umschlagslinie der vorderen auf die hintere Magenwand entsprechen.

An den unbestrahlten Stellen bietet die Schleimhaut im großen und ganzen das von Ellenberger beschriebene Bild dar. Die einzelnen Zellelemente sind deutlich erkennbar. Demgegenüber weisen die bestrahlten Partien sowohl der vorderen als auch der hinteren Fläche des Magens Veränderungen auf, die weit über die erwähnten Unterschiede zwischen dunkler und heller Zone hinausgehen.

Die gesamte Schleimhaut ist an den bestrahlten Stellen im allgemeinen weniger als halb so dick wie an den nicht bestrahlten Stellen. Am stärksten reduziert ist die Lamina propria der Mucosa, doch ist auch die Dicke der Muscularis mucosae und der Submucosa herabgesetzt. Das Epithel der Ausführungsgrübchen und der Oberfläche ist bis auf kleine, locker aufsitzende Zellreste verschwunden, so daß das Bindegewebe an der Mageninnenfläche bloßliegt. In der Tiefe der Schleimhaut hat eine mächtige Bindegewebswucherung stattgefunden; die gesamte Schleimhaut ist sklerosiert. Zahlreiche, prall gefüllte Gefäße sind in das Bindegewebe eingelagert. Das Epithel der Drüenschläuche ist atrophisch; statt der normal gestalteten Drüsenkörper finden sich cystische Gebilde, deren weites Lumen mit einem flachen Epithel ausgekleidet ist; an diesem Epithel kann man keinerlei Haupt- oder Belegzellen unterscheiden. Die einzeln liegenden Cysten sind durch mächtige Bindegewebslager voneinander getrennt. Zeichen von Entzündung, insbesondere Rundzelleninfiltration, fehlen vollkommen.

Die veränderten Darmabschnitte zeigen bei der mikroskopischen Untersuchung einen völligen Schwund des Drüsenepithels. Hier besteht an der Oberfläche eine sehr reichliche Rundzellenanhäufung, in der Tiefe ist das Bindegewebe von der Muscularis mucosae ausgehend etwas gewuchert. Die Sklerosierung tritt indessen am Darm gegenüber den Befunden am Magen zurück.

Die Haut weist an der bestrahlten Stelle das mikroskopische Bild einer Dermatitis pseudomembranacea auf.

Was nun die aus unserem Versuche folgenden allgemeinbiologischen Resultate anbelangt, so können wir aussagen, daß unsere Untersuchungen als Beitrag zur allgemeinen Röntgenwirkung aufgefaßt werden können. Das Drüsengewebe wird durch sehr große Bestrahlungsdosen gereizt; auf dieses Reizstadium folgt unmittelbar ein Stadium der Hemmung der Drüsenfunktion, die aber bei den angewandten Dosen ebenfalls nur kurz andauert.

Ein zweiter Hund, den wir zur Kontrolle unserer Ergebnisse auf die gleiche Weise vorbereitet hatten, ging wenige Tage nach der Speiseröhrenoperation ein. Aus äußeren Gründen sind wir gegenwärtig nicht in der Lage, den Versuch zu wiederholen.

Unsere Resultate stehen nun mit denen der eingangs erwähnten Forscher insofern im Gegensatz, daß wir eine dauernde Schädigung der Drüsenfunktion nicht zu erzielen vermochten, weder mit therapeutischen noch mit darüber hinausgehenden Dosen, abgesehen von der letzten Bestrahlung, die aber nicht zum Vergleiche herangezogen werden kann. Jedenfalls bieten unsere Ergebnisse keine Unterlagen zur Behandlung

der Hyperacidität mittels Röntgenstrahlen, ebensowenig zur Verminderung der Sekretion durch geringe Dosen. Im Gegenteil, wir haben bei hohen Dosen, die beim Menschen bei einem Einfallsfelde nicht in Betracht kommen, eine Funktionserhöhung beobachten können. — Es war ja von vornherein kaum wahrscheinlich, daß das verhältnismäßig wenig strahlenempfindliche Drüsengewebe mit kleinen Dosen zur Erhöhung oder auch zur Verminderung der Funktion zu bringen ist.

Wie wir uns nun diese Funktionserhöhung vorzustellen haben, ob hier der „Röntgenimpuls“ Hemmungen fortschafft und direkt an der Zelle angreift, oder auf nervösem Umwege, entzieht sich unserer Beurteilung. Uns kam es darauf an, am Tierexperimente die Möglichkeit einer Reizwirkung bzw. überhaupt einer Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Magen festzustellen. Aus den Resultaten ist zu folgern, daß die Möglichkeit einer Funktionssteigerung des Drüsengewebes durch Röntgenstrahlen ganz im allgemeinen durchaus besteht; es kommt in erster Linie auf ein unzweideutiges Testobjekt, dann auf die richtige Dosierung an, wobei wir uns bezüglich der zu erwartenden, d. h. anzuwendenden Höhe der Dosen bei anderen Drüsen des Urteils vorläufig noch enthalten möchten.

Zusammenfassung.

1. Die Röntgenstrahlen ergeben bei therapeutisch in Frage kommenden Dosen keine Änderung der Saftsekretion des Hundemagens.
2. Bei therapeutisch nicht mehr in Frage kommenden hohen Dosen ist eine Funktionssteigerung, beurteilt an der Saftmenge und dem Labwerte, festzustellen. Dieser Funktionssteigerung folgt eine schnell vorübergehende Funktionsverminderung.
3. Noch höhere Strahlendosen auf den Magen bewirken zunehmende Kachexie, Atrophie der Magenschleimhaut, sowie Darmschleimhautverbrennungen.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Stephan, Über die Steigerung der Zellfunktion durch Röntgenstrahlen. Strahlentherapie **11**, Heft 2, S. 517. 1920. — ²⁾ Miescher, Die Röntgenempfindlichkeit des Magens als Ursache des Röntgenkaters. Strahlentherapie **11**, Heft 3, S. 980. 1920. — ^{2a)} Regaud u. Cremieu, Strahlentherap. Bd. 4. — ³⁾ Dresel, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1240. — ⁴⁾ Rosemann, Die Eigenschaften und die Zusammensetzung des durch Scheinfütterung gewonnenen Hundemagensaftes Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **118**, 467. 1907. — ⁵⁾ Ghilarducci, Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Kaninchenmagen. La radiologia medica, August 1916. — ⁶⁾ Regaud, Nogier, Lacassagne, Arch. d'Elektr. med. 1912, Nr. 343. — ⁷⁾ Bruegel, Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 670; ebendort 1917, S. 379. —

- ⁸⁾ Pawlow, Die Tätigkeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898. — ⁹⁾ Kaznelson, Helene, Scheinfütterungsversuche am erwachsenen Menschen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **118**, 327. 1907. — ¹⁰⁾ Röder und Sommerfeld, Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft 1905. — ¹¹⁾ Bickel, Dtsch. med. Wochenschr. 1905, S. 1829. — ¹²⁾ Michaelis, Biochem. Zeitschr. **79**, 1. 1917. — ¹³⁾ Wohlgemuth, Grundriß der Fermentmethoden, Berlin 1913, S. 165 ff. — ¹⁴⁾ Michaelis, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 25. — ¹⁵⁾ Michaelis und Rothstein, Biochem. Zeitschr. **105**, 60. 1920. — ¹⁶⁾ Schmidt-Nielsen, Hoppe-Seylers, Zeitschr. f. physiol. Chem. **60**, 426. 1909. — ¹⁷⁾ Fuld und Levinson, Biochem. Zeitschr. **6**, 473. 1907. Vgl. auch Wohlgemuth, l. c. S. 147. — ¹⁸⁾ Ellenberger, Handbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie **3**. — ¹⁹⁾ Fröhlich, Inaug. Diss. Leipzig 1907.

Zur Ätiologie des Herpes febrilis.

Von

Dr. A. Luger und Dr. E. Lauda.

(Aus der II. medizinischen Universitätsklinik. [Vorstand: Hofrat Prof. Ortner].)

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen¹⁾ am 4 Juni 1921.)

Nachdem Grüter die Übertragung der Keratitis herpetica des Menschen auf die Kaninchencornea gelungen war, haben sich Kraupa und insbesondere Löwenstein mit der Übertragung des Herpes febrilis und mit Studien über die Ätiologie desselben eingehend beschäftigt. Das Ergebnis der Untersuchungen Löwensteins, das Baum, Dörr, Dörr und Vöchting, Koog, Luger und Lauda in seinen Hauptpunkten bestätigen konnten, war der interessante Befund, daß der Herpes febrilis des Menschen verschiedenster Ätiologie auf die Kaninchencornea übertragbar ist und daß er auf dieser eine der Keratitis herpetica des Menschen ähnliche Erkrankung der Hornhaut hervorruft, die nach ihrem Abheilen eine lokale Immunität zurückläßt. Das dem Herpes zugrunde liegende Virus, welches vom zitierten Autor supponiert wird, verliert auch bei der Tierpassage von Kaninchen zu Kaninchen seine Wirksamkeit nicht und ist gegen äußere Schädlichkeiten, insbesondere höhere Temperaturen wenig widerstandsfähig. Sowohl in Ausstrichen von Herpesblasen des Menschen als auch in histologischen Schnitten der erkrankten Hornhaut des Kaninchens fand Löwenstein polymorphe, mit Methylenblau, Giemsa und May-Grünwald-Giemsa-Färbung leicht darstellbare, an der Grenze der Sichtbarkeit stehende Körnchen oder Doppelkokken in großer Zahl, die in Form und Größe den Elementarkörperchen vom Molluscum contagiosum und der Vaccine erinnern. Wenn auch für die Erregerrollen dieser Gebilde vorläufig nichts Sicheres spricht, so scheinen dieselben für den Inhalt von Herpesbläschen nach Löwenstein doch charakteristisch. Schließlich nimmt Löwenstein trotz negativen Ausfalles der Filtrationsversuche an, daß wahrscheinlich ein das Berkefeld-Filter passierendes Virus vorliegen dürfte.

Gegenstand vorliegender Arbeit nun war es, zunächst die Angaben Löwensteins betreffs der Übertragbarkeit des Herpes febrilis des

¹⁾ Abgeschlossen im Februar 1921 und von der inzwischen eingestellten Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. zum Druck angenommen.

Menschen auf die Kaninchencornea und der Übertragbarkeit des Impferpes von Kaninchen auf Kaninchen zu überprüfen. Wir haben außerdem, wie wir an anderer Stelle mitgeteilt haben, ohne Kenntnis früherer gleichartiger Versuche Dörrens, das Meerschweinchen als Versuchstier herangezogen, auch bei diesem die Tierpassage des Virus versucht und uns durch die kreuzweise Überimpfung vom Kaninchen auf Meerschweinchen und umgekehrt uns vorerst durch die grob makroskopische Reaktion von der Identität der Affektion bei Kaninchen und Meerschweinchen überzeugt.

Bevor wir an der Hand unserer Versuchsprotokolle über die Ergebnisse dieser Untersuchungen berichten, wollen wir die angewandte Technik der Entnahme des Herpesmaterails und der Impfung in Kürze beschreiben.

Die Herpesblasen werden vorerst durch Betupfen mit 90proz. Alkohol gereinigt, dann werden einige Minuten bis zur Abtrocknung und Verflüchtigung des Alkohols zugewartet. Hierauf werden die Bläschen mit einer sterilen Impflanzette oder einem sterilen spitzen Skalpell angestochen, wobei gleichzeitig das Instrument mit dem aus dem Bläschen austretenden Inhalt beschickt wird. Entweder wird nun sogleich mit diesem Instrument die Kaninchencornea geimpft, oder es wird der so gewonnene Herpesbläscheninhalt durch Einbringen des Instrumentes in 2 ccm sterile physiologische Kochsalzlösung in dieser aufgeschwemmt, von wo aus nach kürzerem oder längerem Intervall die Weiterimpfung auf die Kaninchencornea erfolgt. Erstere Form wollen wir als direkte, letztere als indirekte Impfung bezeichnen; welche von beiden im gegebenen Fall angewandt wurde, ist aus unseren Protokollen ersichtlich. Die Übertragung auf das Kaninchen erfolgt nun so, daß nach Anästhesierung der Cornea durch Eintropfung einer 4proz. Cocainlösung in den Conjunctivalsack nach Eintritt der Anästhesie mit dem mit Material beschickten Instrument über die Cornea quere, zueinander parallele Impfstriche gezogen werden, wobei der Bulbus an der Conjunctiva mittels Pinzette fixiert wird. Die Impfstriche wurden im allgemeinen so tief geführt, daß die gesetzte Schnittwunde das Epithel, die Bowman'sche Membran und die oberste Schicht des Stratum proprium corneae durchdrang. Nach der Impfung wurden die Lider eine Zeitlang geschlossen gehalten, um einer Schädigung der Cornea durch Austrocknen infolge Cocainwirkung vorzubeugen.

Wir lassen nun die Versuchsprotokolle auszugsweise folgen, und zwar vorerst die der direkten Übertragungen auf Kaninchen und Meerschweinchen, ferner die der indirekten Übertragungen auf Kaninchen und Meerschweinchen und schließlich die der Tierpassagen.

Direkte Übertragung des Herpes febrilis auf die Kaninchencornea.

1. Herpes II. Tier Nr. 60. Noch nicht ganz 24 Stunden alter Herpes der Wange bei croupöser Pneumonie.

21. V. 1920. Am linken Auge geimpft.

22. V. Nach 15 Stunden reaktionsloser Epitheldefekt längs der Impfstelle. Nach 24 Stunden weißliche Infiltrationsstreifen längs der Impfstriche.

23. V. Die weißgrauen Streifen längs der Impfstriche sind deutlicher und breiter geworden und verlieren sich unscharf gegen die Umgebung. Die Impf-

striche erscheinen in einem etwas höherem Niveau als die Umgebung. Die Conjunctiva akut entzündlich verändert, sezerniert reichlich eitrig-schleimiges Sekret.

24. V. Die Lider sind durch Sekret verklebt; nach gewaltsamer Öffnung entleert sich reichlich Eiter. Zwischen oberstem und unterstem Impfstrich besteht ein Epitheldefekt von großer Ausdehnung, im Bereich der Impfstriche dichtes Infiltrat. Die übrige Hornhaut gestichelt, diffus hauchartig getrübt, besonders in den oberen Quadranten. Lebhaftes Ciliarinjektion.

25. V. Die Erscheinungen haben an Intensität zugenommen. Hypästhesie der Cornea. (Überimpfung auf Kaninchen Nr. 63 rechts und Meerschweinchen Nr. 22 rechts durch direkte Übertragung.)

26. V. Iris hyperämisch, Zeichnung verschwommen, durch die trübe Cornea kaum sichtbar. Cornea anästhetisch, Conjunctiva hypästhetisch. Cornea diffus getrübt, Impfstriche sind nicht mehr zu erkennen. Schwere eitrig-conjunctivitis, es beginnen vornehmlich von oben her kleinste Gefäße in die Cornea einzuwachsen. (Neuerliche direkte Übertragung auf Kaninchen Nr. 63 links und Meerschweinchen Nr. 22 links.)

27. V. Die Entzündungserscheinungen beginnen abzuklingen.

28. V. Conjunctiva noch stark hyperämisch, geschwollen, Sekretion bedeutend geringer. Die in die diffus getrübt Cornea einwachsenden Gefäße dringen von oben und unten gegen die Mitte der Cornea vor. (Neuerliche direkte Übertragung auf Kaninchen Nr. 63 rechts und Meerschweinchen Nr. 22 rechts.)

29. V.—1. VI. Die akut entzündlichen Veränderungen geschwunden. Ein dichtes Gefäßnetz durchzieht die ganze Cornea, die in allen ihren Anteilen gleichmäßig getrübt erscheint.

18. VI. Die Randpartien der Cornea haben sich zum Teil nach Resorption des Infiltrates aufgehellt.

In der Mitte der Cornea bleibt dauernd eine dichte Narbe.

Das Tier zeigte während der ganzen weiteren Beobachtungszeit keine Allgemeinerscheinungen, nur die Freßlust war während der akuten, lokalen Erscheinungen etwas vermindert.

Die am 4., 7. und am 8. Tage der Affektion erfolgten Übertragungen auf Kaninchen 63 und Meerschweinchen 22 hatten negativen Erfolg.

2. Herpes III. Tier Nr. 63. 2 Tage alter Herpes am Hals mit noch frischen Bläschen bei leichtem Fieber und Abgeschlagenheit und sonst negativem objektiven Befund.

9. VI. 1920. Impfung der rechten Cornea. Gleichzeitig wird Kaninchen Nr. 461 am rechten Auge indirekt mit einer 1 Stunde bei Zimmertemperatur gestandenen Aufschwemmung von Bläscheninhalt in 2 ccm physiologischer NaCl-Lösung geimpft.

10. VI. Nach etwa 20 Stunden typische Veränderung im Impffeld: Trübung des Impfstreiches und Auftreten kleinster Bläschen am Rande desselben. Conjunctivitis leichten Grades.

11. VI. Deutliche kleine Bläschen am Rande der Infiltrate. Zunehmende eitrig-conjunctivitis. Ciliarinjektion.

12. VI. Stark geschwollenes, verklebtes Auge, eitrig-conjunctivitis schweren Grades. Epithelverlust über dem zentralen Anteil der Corneainfiltration, die an Ausdehnung zugenommen hat, neue Bläschen peripherwärts. Cornea diffus hauchartig getrübt. (Direkte Übertragung auf Kaninchen Nr. 64 rechts und Meerschweinchen Nr. 3 rechts, letzteres mit steriler Kontrolle am linken Auge.)

13. bis 15. VI. Hornhaut diffus, dicht getrübt, keine Bläschen. Die undeutlich sichtbare Iris stark gerötet, geschwollen, mit verwaschener Zeichnung. Schwere eitrig-conjunctivitis. Analgesie der Cornea.

19. VI. Rückgang der akuten Erscheinungen. Beginn des Einwachsens der Gefäße in die Cornea.

25. VI. Dichtes Gefäßnetz über der ganzen Cornea.

In der Folgezeit hellen sich die peripheren Corneaabschnitte allmählich auf, zentral bleibt dauernd eine dichte Narbe zurück.

Die ersten 6 Tage der Affektion zeigte das Tier bis auf etwa verminderte Freßlust keine Allgemeinerscheinungen. Am 7. Tag macht es einen schwerkranken Allgemeineindruck: Es reagiert nicht, frißt nicht, liegt regungslos im Stall. Auffallend ist, daß es stets längs einer Wand desselben liegt, das kranke Auge an dieses anpressend. Ins Freie getragen, beginnt es langsam und unbeholfen zu laufen, wobei es die rechte hintere Extremität entweder nachschleppt oder mit dieser ruckweise Laufbewegungen zu machen versucht. Es macht den Eindruck, als wäre die rechte hintere Extremität zeitweise spastisch gestreckt. Passiv ließ sich ein Spasmus nicht konstatieren. Auch die rechte vordere Extremität ist unbeholfen, ohne aber jene spastischen Phänomene zu zeigen. Das Tier ist außerstande gerade vorwärts zu laufen; scheinbar in der Absicht geradeaus zu laufen, bewegt es sich in einem Kreis von etwa $\frac{1}{2}$ m Radius nach rechts, und es scheint, als würde es dabei über seine rechten Extremitäten stolpern, fällt auch tatsächlich oftmals während eines Laufversuches auf die rechte Seite um. Längs einer Mauer gestellt, mit dem kranken Auge zu dieser, schiebt es sich ihr entlang vorwärts, den Schädel an die Wand anpressend mit dem sichtlichen Bestreben, die erwähnten kreisförmigen, manegeartigen Bewegungen auszuführen. Aus den Nasenlöchern entleert sich gelbes, serös-eitriges Sekret, welches zum Teil zu Borken eintrocknet. Am folgenden Tage waren die Erscheinungen die gleichen; hinzu kam noch, daß es den Schädel im Liegen nach rechts hinten fixiert hielt, so zwar, daß dieser auf die vordere obere rechte Brustseite zu liegen kam. Eine Nackensteifigkeit ließ sich nicht nachweisen. Innerhalb der nächsten 4 Tage schwanden alle diese Symptome vollständig. Das Tier war trächtig und warf während des Abklingens der schweren Allgemeinerscheinungen 6 gesunde Junge.

Die Impfung der Tiere 461, 64 und 3 hatte positiven Erfolg.

3. Herpes XIV. Tier Nr. 136. Herpes mit frischen Bläschen auf Lippe, Wange und Hals bei eitriger Meningitis.

7. IX. 1920. Direkte Impfung des rechten Auges; gleichzeitig negative sterile Kontrolle am linken Auge und Immunitätsprüfung des Kaninchens Nr. 461.

8. IX. Nach 20 Stunden Infiltrate längs der Impfstiche. Keine Bläschen, aber kleinste Dellen im Epithel am Rande der Impfzone.

9. IX. Eitrige Conjunctivitis, verklebtes Auge, Zunahme des Infiltrates, diffuse, hautartige Trübung der Cornea. Am Kontrollauge besteht nur ein Epitheldefekt entsprechend dem Impfstrich.

10. bis 13. IX. Typischer Ablauf des Impfherpes: Analoger Hornhautprozeß wie bei Herpes III; Tier Nr. 63 bei schwerster eitriger Conjunctivitis.

16. IX. Rückgang der akut entzündlichen Veränderungen; das Einwachsen der Gefäße in die Cornea ist schon stark vorgeschritten.

22. IX. Dichtes Gefäßnetz über der ganzen Cornea.

In der Folgezeit langsame teilweise Aufhellung der Cornea, es bleibt eine zentrale Narbe.

In der dritten Woche der Hornhautaffektion zeigt das Tier, welches bis dahin vollkommen munter war, Allgemeinerscheinungen mit den oben bei Herpes III, Tier 63 beschriebenen manegeartigen Bewegungen; sie verschwinden innerhalb dreier Tage.

Während das linke Kontrollauge die ersten 4 Tage keine Reaktion zeigt, tritt am fünften eine eitrig Conjunctivitis und Keratitis leichten Grades ohne

Bläschen oder Dellenbildung auf, die innerhalb von 3 Tagen restlos abheilt. Am Immuntier 461 am 8. IX. stürmische Reaktion, die stärkeren Grad zeigt als die am rechten Auge von Tier Nr. 136; am nächsten Tag sind die Symptome aber bereits wesentlich geringgradigere als am Tag vorher und schwächer als bei Tier 136. Am 10. IX. beginnen Gefäße in die Cornea einzuwachsen, am 13. IX. ist die Reaktion ganz abgeklungen.

4. Herpes Nr. XV. Tier Nr. 25. 1—2 Tage alter Lippenherpes bei chronischer Lungentuberkulose.

28. IX. 1920. Impfung beider Augen.

29. IX. Nach 20 Stunden geringgradige Infiltrate in den Impfstrichen. Bläschen?

30. IX. Rechtes Auge: Typische Herpesaffektion ohne Bläschen, aber mit Dellen. Stark eitriges Conjunctivitis. Das Auge wird zwecks histologischer Untersuchung enucleiert. Links Zunahme der Infiltration im Impfstrich.

2. X. Typische Impfherde der linken Cornea.

3. X. Das Tier wird zwecks histologischer Untersuchung des linken Auges getötet.

Das Tier zeigte keine Allgemeinerscheinungen.

Gleichzeitig mit Tier Nr. 25 war Kaninchen Nr. 143 am rechten Auge mit filtrierter Aufschwemmung, das linke Auge mit nicht filtrierter Aufschwemmung von Bläscheninhalt und Kaninchen Nr. 60 zur Immunitätsprüfung am linken Auge geimpft worden. Letzteres zeigte keine Reaktion. Am rechten Auge vom Kaninchen 143 ist die Reaktion nicht sicher positiv, am linken geht ein typischer Impfherpes leichter Form auf.

5. Herpes Nr. VXII. Tier Nr. 36. Frische Herpesbläschen der Nase ohne Allgemeinerscheinungen.

9. XI. 1920. Impfung des linken Auges. Gleichzeitig wird das rechte Auge mit Herpes zoster geimpft.

10. XI. Nach 24 Stunden deutliches Infiltrat im Impfstrich, beginnende Conjunctivitis.

11. XI. Verklebtes Auge, gestichelte Cornea, Infiltrat im Impfstrich, keine Bläschen. Zwecks histologischer Untersuchung getötet.

Keine Allgemeinerscheinungen. Das rechte mit Zoster beimpfte Auge zeigt keine Reaktion.

6. Herpes Nr. XIX. Tier Nr. 62. Frische Bläschen der Oberlippe bei Otitis media mit Sinusthrombose.

20. XII. 1920. Auf beiden Augen geimpft. Nach 8 Stunden wird 1 Auge enucleiert; nach 23 Stunden zeigt das andere Auge eine beginnende Reaktion. Das Tier wird zwecks histologischer Untersuchung getötet.

Gleichzeitig werden mehrere Tiere, Kaninchen und Meerschweinchen auf lokale Immunität geprüft (siehe Immunreaktion). Ferner wird Meerschweinchen Nr. 65 mit positivem Erfolg geimpft.

7. Herpes Nr. XXVIII. Kaninchen Nr. 75. Fast ganz eingetrockneter Lippenherpes bei Pleuritis exsudativa.

29. I. 1921. Direkte Impfung des linken Auges. Gleichzeitige Passage von Meerschweinchen Nr. 104 auf das rechte Auge.

30. I. Nach 24 Stunden typischer Initialprozeß. — Überimpfung auf Immunkaninchen Nr. 60, zur histologischen Untersuchung getötet. Keine Allgemeinerscheinungen. Auch das rechte Auge zeigte typische Impferatitis. Beim Immuntier Kaninchen 60 keine Reaktion.

8. Herpes Nr. XXIX. Kaninchen Nr. 4. Zum Teil eingetrocknete Herpesbläschen der Lippe bei Urthritis gonorrhoea, Fieber und Schnupfen.

1. II. 1921. Am rechten Auge direkt geimpft. (Gleichzeitig Hitzeversuch [siehe d.] bei Kaninchen Nr. 38 und Impfung beider Augen des Meerschweinchens Nr. 36, bei dem auf dem einen Auge durch Verbrennung, auf dem anderen durch 25 proz. Salzsäure künstliche Hornhautnarben gesetzt waren.)

2. II. Beginnende Reaktion nach 24 Stunden.

3. II. Typischer Impfherpes mit Bläschen. 54 Stunden nach der Impfung wird das Auge zur histologischen Untersuchung enucleiert.

Nach 24 Stunden zeigt Kaninchen 38 am linken Auge beginnende, am rechten keine Reaktion; Meerschweinchen Nr. 36 auf beiden Augen starke Reaktion. Beide Tiere wurden nach 24 Stunden zur histologischen Untersuchung der Cornea getötet.

9. und 10. Herpes Nr. XXX. Kaninchen Nr. 59 rechts und Nr. 4 links. 1 Tag alte frische Bläschen am Ohr bei Lues nach Salvarsaninjektion.

3. II. 1921. Direkte Impfung, gleichzeitig Hitzeversuch (s. d.), bei Kaninchen 8, Immunitätsprüfung bei Kaninchen Nr. 64 und 461 und Meerschweinchen Nr. 83, Passage auf das linke Auge von Kaninchen Nr. 59 vom Kaninchen Nr. 4 (Herpes Nr. XXIX) und direkte Impfung vom Meerschweinchen Nr. 136, bei dem durch Kalilauge auf dem einen Auge eine künstliche Hornhautnarbe gesetzt war und beim anderen mit Pneumokokkenreinkultur der Versuch der Erzeugung einer künstlichen Hornhautnarbe gemacht war.)

4. II. Beginnende Reaktion. Getötet nach 24 Stunden zwecks histologischer Untersuchung. Kaninchen Nr. 4 zeigt am linken Auge beginnende Reaktion.

5. II. Kaninchen Nr. 4 zeigt typische Impfkeratitis mit Bläschen. Zur histologischen Untersuchung nach 72 Stunden getötet.

Keine Allgemeinerscheinungen.

Beim Hitzeversuch nach 24 Stunden Kaninchen Nr. 8 rechts keine Reaktion, links typischer Hornhautprozeß mit Bläschen. Immunkaninchen Nr. 64 und 461 keine Reaktion. Meerschweinchen Nr. 83 zeigt nach 24 Stunden diffuse Trübung des Corneaparenchyms, doch scheint die Reaktion nicht charakteristisch. Meerschweinchen Nr. 136 nach 24 Stunden auf beiden Augen positive Reaktion. Kaninchen 64, 461 und Meerschweinchen 83 und 136 werden nach 24 Stunden zur histologischen Untersuchung getötet.

11. Herpes Nr. XXXI. Kaninchen Nr. 19. Eingetrocknete Bläschen eines Lippenherpes bei hämolytischem Ikterus mit leichtem Fieber.

12. II. 1921. Direkte Impfung des rechten Auges.

13. II. Typische, beginnende Reaktion nach Passage auf Kaninchen Nr. 14, rechts wird das Auge nach 24 Stunden enucleiert. Es folgt ein weiterer Passageversuch von Kaninchen Nr. 14, rechts auf Kaninchen Nr. 54 rechts und von diesem auf Kaninchen Nr. 89 rechts.

Direkte Übertragung auf die Meerschweinchencornea.

1. Herpes IV. Tier Nr. 22. 24 Stunden alter Lippenherpes nach Milchinjektion bei Arthritis gonorrhoea.

9. VI. 1920. Rechtes Auge geimpft.

10. VI. Leichte Conjunctivitis. Epitheldefekt der Cornea entsprechend den Impfstriehen.

11. VI. Diffuse, parenchymatöse Trübung der Cornea. Keine Bläschen. Starke Conjunctivitis. Verklebte Lider. Es wird auf Meerschweinchen Nr. 73 und Kaninchen Nr. 100 weiter überimpft.

15. VI. Beginn des Einwachsens der Gefäße in die Cornea.

17. VI. Fast keine Sekretion der Conjunctiva, Cornealtrübung etwas aufgehellt.

19. VI. Cornea noch etwas matt, im übrigen normal, die Gefäße haben sich rückgebildet.

Es bleibt in der Mitte der Cornea eine leichte Trübung, die in den nächsten 3 Wochen verschwindet. Keine Allgemeinerscheinungen.

Bei Tier Nr. 73 und 100 geht der Impfherpes an.

2. Herpes Nr. IX. Tier Nr. 22. Einige Stunden alter Lippenherpes, ohne sonstige Erscheinungen.

1. VII. Linkes Auge geimpft. Keine Reaktion.

3. Herpes Nr. XII. Tier Nr. 33. 2 Tage alter Herpes mit frischen Bläschen.

17. VII. 1920. Rechtes Auge geimpft.

18. VII. Infiltrate der Impfstriche, die in einem höheren Niveau zu liegen scheinen als die Umgebung, an ihren Rändern kleinste circumscribte Infiltrate, Bläschen? (). Daneben diffuse parenchymatöse Trübung.

19. VII. Kleinste Epitheldefekte (geplatzte Bläschen?), dichte Trübung der ganzen Cornea. — Es wird auf das linke Auge des gleichen Tieres überimpft.

20. VII. Diffuse parenchymatöse Trübung.

21. VII. Zur histologischen Untersuchung getötet.

Der Herpes am linken Auge war angegangen. — Keine Allgemeinerscheinungen.

4. Herpes Nr. XIX. Tier Nr. 65. Frische Bläschen der Oberlippe bei Otitis media mit Sinusthrombose.

20. XII. Beide Augen geimpft. Nach 8 Stunden wird 1 Auge enucleiert. Nach 23 Stunden das Tier getötet. Die Cornea zeigte beginnende Reaktion.

Gleichzeitig war Kaninchen Nr. 62 mit positivem Erfolg geimpft worden, Kaninchen 143, 461 und 63 (Immunreaktionen) zeigte keine oder Abortivreaktionen. Meerschweinchen Nr. 83 gab auf beiden Augen positive Reaktion.

5. Herpes Nr. XXVII. Tier Nr. 103. 24 Stunden alter Lippenherpes ohne Allgemeinerscheinungen.

28. IX. Direkte Impfung beider Augen. Nach 24 Stunden typische Reaktion. Das Tier wird nach Ausführung eines Passage- und Hitzeversuches (s. d.) auf Meerschweinchen Nr. 104 nach 24 Stunden getötet (vom linken Auge des Meerschweinchens Nr. 104 folgt ein Passageversuch auf Kaninchen Nr. 75).

6. Herpes Nr. XXIX. Meerschweinchen Nr. 36, bei dem durch Verbrennung und durch 25proz. Salzsäure künstliche Hornhautnarben gesetzt waren. Zum Teil vertrockneter Lippenherpes bei Urethritis gonorrhoeica, Fieber, Schnupfen.

1. II. Direkte Impfung. Nach 24 Stunden typische Impferkeratitis; zur histologischen Untersuchung getötet.

7. Herpes Nr. XXX. Meerschweinchen Nr. 136, bei dem auf einem Auge mit Kalilauge eine künstliche Hornhautnarbe gesetzt war, während dies am anderen Auge mit Pneumokokkenreinkultur nicht gelungen war.

3. II. Impfung.

4. II. Nach 24 Stunden beginnende Reaktion. Zur histologischen Untersuchung getötet.

Indirekte Übertragung auf die Kaninchencornea.

1. Herpes Nr. I. Tier Nr. 60. 1—2 Tage alter Herpes im Gesicht, am Hals und am Ohr bei croupöser Pneumonie.

2. V. 1920. Indirekte Impfung nach $\frac{3}{4}$ stündigem Stehen der Aufschwemmung bei Zimmertemperatur am linken Auge.

3. V. Nach 24 Stunden deutlicher Epitheldefekt längs der Impfstriche ohne Infiltrat.

4. V. Glatt abgeheilt.

2. Herpes III. Tier Nr. 461. 2 Tage alter Herpes mit frischen Bläschen bei Fieber und allgemeinem Unwohlsein.

9. VI. 1920. Indirekte Impfung nach 1stündigem Stehen der Aufschwemmung bei Zimmertemperatur. Impfung der rechten Cornea.

10. VI. Keine Reaktion.

11. VI. 50 Stunden nach der Impfung geringgradiges Infiltrat, kleinste Bläschen?

12. VI. Auge verklebt, eitrige Conjunctivitis. Typischer Impfherpes mit Bläschen.

13. bis 14. VI. Zunehmen der Affektion an Intensität, das dichte Infiltrat breitet sich nur wenig über die Impfstriche aus.

15. VI. Es kommt nicht zu den schweren Erscheinungen, die akut entzündlichen Veränderungen beginnen zu schwinden.

18. VI. Geringe Trübung in den Impfstrichen, keine Conjunctivitis, nur spärliche, zarte Gefäße sind in die Cornea eingewachsen.

20. VI. Restitutio ad integrum.

Keine Allgemeinerscheinungen. Gleichzeitig war Kaninchen Nr. 63 mit Herpes Nr. III geimpft worden; hier folgten schwere, länger dauernde Veränderungen.

3. Herpes Nr. IV. Tier Nr. 17. 24 Stunden alter Lippenherpes mit frischen Bläschen nach Milchinjektion bei Arthritis gonorrhoeica.

9. VI. 1920. Indirekte Impfung nach 3stündigem Stehen der Aufschwemmung bei Zimmertemperatur.

10. VI. Keine Reaktion.

11. VI. 48 Stunden nach der Impfung Beginn der Corneaaffektion.

12. bis 17. VI. Typischer Impfherpes leichten Grades, nur die oberen Quadranten der Cornea zeigen Reaktion. Am 16. Beginn des Einwachsens der Gefäße.

18. bis 20. VI. Allmähliche Aufhellung.

26. VI. Restitutio ad integrum.

Keine Allgemeinerscheinungen. — Gleichzeitig war Meerschweinchen Nr. 22 mit positivem Erfolg geimpft worden.

4. Herpes Nr. VI. Tier Nr. 13. Frischer Lippenherpes bei florider Apicitis mit leichten Temperatursteigerungen.

16. VI. 1920. Indirekte Impfung mit einer 4 Stunden bei 37° gehaltenen Aufschwemmung am rechten Auge, mit steriler Kontrolle am linken. Keine Reaktion.

5. und 6. Herpes Nr. VII. Tier Nr. 13. 12 Stunden alter Lippenherpes nach Milchinjektion.

23. VI. Aufschwemmung des Bläscheninhaltes in 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Impfung des rechten Auges nach 1/2stündigem Stehen dieser im Eisschrank und des linken nach 14stündigem Stehen im Eisschrank. Mit der 1/2stündig am Eis gestandenen Aufschwemmung wird auch Tier Nr. 461 zur Immunitätsprüfung geimpft.

Rechtes Auge:

24. VI. Keine Reaktion.

25. VI. Geringes Infiltrat am Impfstrich.

26. VI. Geringe Conjunctivitis, dichteres Infiltrat im Impfstrich.

27. VI. Verklebtes Auge, dichtes Infiltrat, welches sich zu beiden Seiten des Impfstriches ausbreitet, kleinste Bläschen?

30. VI. Diffuse Trübung der Cornea.

3. VIII. Beginn des Einwachsens der Gefäße bei Fortbestehen der schweren akuten, entzündlichen Erscheinungen. Exitus an intercurrenter Coccidiose.

Linkes Auge:

4. VI. Impfung.

5. VI. Leichte Trübung in den Impfstichen.

6. bis 27. VI. Langsame Zunahme der Trübung im Strich, leichte Conjunctivitis.

8. bis 29. VI. Starke eitrige Conjunctivitis, hauchige Trübung der ganzen Cornea.

30. VI. Die Reaktion beginnt bereits abzuklingen, um in den nächsten Tagen bis zum am 3. VII. erfolgten Exitus vollkommen zu verschwinden. Am 6. Krankheitstag treten Allgemeinerscheinungen schweren Grades mit dem bei Herpes III, Tier Nr. 63 beschriebenen manegearartigen Bewegungen auf. Am 2. VII. besteht Lähmung der rechten Körperseite. Die Obduktion des Tieres ergibt Coccidiosis (Leber, Milz); das Gehirn zeigt weder makro- noch mikroskopisch irgendwelche Veränderungen.

Beim gleichzeitig zur Immunitätsprüfung geimpften Tier Nr. 461 tritt eine Abortivreaktion auf.

7. Herpes Nr. XI. Tier Nr. 64. 18 Stunden alter Lippenherpes. 15. VII. 1920 Impfung des linken Auges mit einer $\frac{1}{2}$ Stunde bei Zimmertemperatur gehaltenen Aufschwemmung.

Geringgradige Reaktion, positiv? Das gleichzeitig zur Immunitätsreaktion geimpfte Kaninchen Nr. 60 und Meerschweinchen Nr. 33 haben keine Reaktion.

8. Herpes Nr. XV. Tier Nr. 143. 2 Tage alter Lippenherpes bei chronischer Tbc. pulmonum.

28. IX. 1920. Impfung des linken Auges mit einer 40 Minuten bei Zimmertemperatur gestandenen Aufschwemmung. (Gleichzeitig wird das rechte Auge mit einer durch eine Filterkerze geschickten Aufschwemmung geimpft.)

29. IX. Keine Reaktion.

30. IX. Etwa 40 Stunden nach der Impfung beginnende Reaktion.

1. bis 2. X. Typischer Impfherpes leichteren Grades mit vereinzelt Bläschen. Starke Conjunctivitis.

3. X. Die akut entzündlichen Veränderungen im Rückgang.

10. X. Die Reaktion im Abklingen.

Keine Allgemeinerscheinungen. Ob die Reaktion am rechten Auge positiv ist, bleibt fraglich. Gleichzeitig war Kaninchen Nr. 25 direkt mit positivem Erfolg geimpft worden.

9. Herpes Nr. XXIX. Kaninchen Nr. 38. Aufschwemmung des Bläscheninhaltes in physiologischer Kochsalzlösung und Überimpfung bei gleichzeitigem Hitzeversuch (s. d.) nach Stehen der Aufschwemmung bei Zimmertemperatur durch 10 Minuten.

1. II. Impfung des linken Auges.

2. II. Nach 24 Stunden beginnende Reaktion. Zwecks histologischer Untersuchung getötet.

Das rechte, mit der 5 Minuten lang in kochendem Wasserbad erhitzten Aufschwemmung geimpfte Auge zeigt keine Reaktion.

10. Herpes Nr. XXX. Kaninchen Nr. 8. Einen Tag alte Bläschen am Ohr nach Salvarsaninjektion bei Lues.

3. II. Impfung des linken Auges mit einer 15 Minuten bei Zimmertemperatur gestandenen Aufschwemmung. Gleichzeitig Hitzeversuch. Impfung des rechten Auges mit einer durch 5 Minuten im kochenden Wasserbad erhitzten Aufschwemmung.

4. II. Linkes Auge zeigt beginnende, das rechte keine Reaktion. Zur histologischen Untersuchung getötet.

Indirekte Übertragung auf die Meerschweinchencornea.

1. Herpes Nr. XI. Tier Nr. 33. 18 Stunden alter Lippenherpes.
16. VII. Impfung mit einer $\frac{3}{4}$ Stunden bei Zimmertemperatur gehaltenen Aufschwemmung und gleichzeitig sterile Kontrolle am anderen Auge. Keine Reaktion.
2. Passageherpes Nr. XXVII. Lippenherpes ohne Allgemeinerscheinungen. 24 Stunden alt.
28. IX. Meerschweinchen Nr. 103 auf beiden Augen direkt geimpft.
29. IX. Nach Aufschwemmung von Cornealabstrich wird Meerschweinchen Nr. 104 am linken Auge mit der 15 Minuten bei Zimmertemperatur gehaltenen Aufschwemmung, das rechte Auge mit der durch 5 Minuten in kochendem Wasserbad erhitzten Aufschwemmung geimpft.
30. IX. Beginnende Reaktion am linken, keine Reaktion am rechten Auge. Zur histologischen Untersuchung getötet.

Tierpassagen.**I. Kaninchen auf Kaninchen.**

1. Impfherpes von Kaninchen Nr. 60, welches am 21. V. 1920 mit Herpes Nr. II mit positivem Erfolg geimpft worden war, wird am 25., 26. und 28., also am 4., 5. und 7. Tag, auf Kaninchen 63 zu übertragen versucht. Die Überimpfung gelingt nicht. Ebensovienig gelingt zu gleicher Zeit die Überimpfung auf Meerschweinchen Nr. 22.
2. Impfherpes des Kaninchen Nr. 63, welches am 9. VI. 1920 mit Herpes Nr. III mit positivem Erfolg geimpft worden war, wird am 12. VI., also am 3. Tag auf Kaninchen Nr. 64 (rechts) übertragen.
 12. VI. Impfung.
 13. VI. Nach 24 Stunden geringgradige Conjunctivitis, leichte Trübung im Impfstrich, leichte Ciliarinjektion.
 14. VI. Verklebtes Auge, eitrige Conjunctivitis schweren Grades. Typischer Impfherpes der Cornea mit Bläschen.
 15. bis 17. VI. Zunahme der Infiltration der Cornea, die diffus getrübt ist.
 18. VI. Beginn des Einwachsens der Gefäße in die Cornea; diese ist anästhetisch.
 23. VI. Die Cornea beginnt sich aufzuhellen.
 Innerhalb der nächsten 14 Tage bildet sich die Hornhauttrübung zurück, es bleibt eine zentrale, kleinste, zarte Narbe.
 Gleichzeitig mit Kaninchen 64 wurde Meerschweinchen Nr. 3 mit positivem Erfolg geimpft.
3. Impfherpes des Kaninchen Nr. 4, welches am 1. II. 1921 am rechten Auge mit Herpes Nr. XXIX direkt mit Erfolg geimpft war, wird am 3. II. auf das linke Auge des Kaninchen Nr. 59 übertragen.
 4. II. Beginnende Reaktion. Zur histologischen Untersuchung getötet.
 - 4., 5. und 6. Impfherpes von Kaninchen Nr. 19, am 12. II. 1921 mit Herpes Nr. XXXI direkt geimpft, wird nach 24 Stunden auf Kaninchen Nr. 14 übertragen.
 13. II. Beginnende Reaktion. Übertragung auf Kaninchen Nr. 14. Das herpesinfizierte Auge von Kaninchen Nr. 19 wird zur histologischen Untersuchung enucleiert.
 14. II. Beginnende Reaktion nach 24 Stunden bei Kaninchen Nr. 14.
 14. II. Überimpfung des Impfherpes von Kaninchen Nr. 14 auf Kaninchen Nr. 54. Das herpesinfizierte Auge von Kaninchen Nr. 14 wird zur histologischen Untersuchung enucleiert.

15. II. Weitere Passage von Kaninchen Nr. 54 auf Kaninchen Nr. 89 und Enucleation des herpesinfizierten Auges des Kaninchen Nr. 54.

16. II. Beginnende Reaktion bei Kaninchen 89 und Enucleation des Auges.
II. Kaninchen auf Meerschweinchen.

1. Impfherpes von Kaninchen Nr. 60, am 21. V. 1920 mit Herpes Nr. II mit Erfolg geimpft, wird am 25., 26., 28., das ist am 4., 5. und 7. Tag, auf Meerschweinchen Nr. 22 zu übertragen versucht.

2. Impfherpes von Kaninchen Nr. 63, mit Herpes Nr. III am 9. VI. 1920 mit positivem Erfolg geimpft, wird am 12. VI., das ist am dritten Tag, auf Meerschweinchen Nr. 3 übertragen.

12. VI. Impfung des rechten Auges. Gleichzeitig sterile Kontrolle am linken Auge.

13. VI. Geringe Trübung im Impfstrich.

14. VI. Diffuse Trübung der Cornea.

15. VI. Dichte Trübung der ganzen Cornea, am Rande der stark infiltrierten Impfstriche zahlreiche, kleinste Bläschen.

17. VI. Unter Einwachsen von Gefäßen beginnen die Erscheinungen abzuklingen und sind am 26. VI. vollständig verschwunden.

Die gleichzeitige Überimpfung auf Kaninchen 64 hatte positives Resultat. Die sterile Kontrolle am linken Auge des Meerschweinchens Nr. 3 blieb negativ.

III. Meerschweinchen auf Meerschweinchen.

1. Impfherpes von Meerschweinchen Nr. 22, mit Herpes Nr. IV am 9. VI. 1920 direkt mit positivem Erfolg geimpft, wird am 12. VI., d. i. am 3. Tag, auf Meerschweinchen Nr. 73 (und Kaninchen Nr. 100) übertragen.

12. VI. Überimpfung.

13. VI. Keine Reaktion.

14. VI. Diffuse Trübung der Hornhaut, Conjunctivitis.

15. bis 17. VI. Typische Impfkeratitis.

18. VI. Einwachsen von Gefäßen.

20. VI. Rückgang der akuten entzündlichen Veränderungen.

Allmähliche Resorption; es bleibt dauernd eine kleine zentrale Hornhautnarbe. Die gleichzeitige Übertragung auf Kaninchen 100 hatte positiven Erfolg.

2. Impfherpes des Meerschweinchens Nr. 33, am 17. VII. 1920 mit Herpes Nr. 12 am rechten Auge mit positivem Erfolg geimpft, wird am 19. VII. auf das linke Auge desselben Tieres übertragen. Der Herpes des linken Auges geht an, das Tier wird zwecks histologischer Untersuchung am 21. VII. getötet.

3. Von Meerschweinchen Nr. 103, am 28. IX. 1920 direkt mit Herpes Nr. XXVII geimpft, wird am 29. VIII. beim Hitzeversuch mit einer 10 Minuten bei Zimmertemperatur gehaltenen Aufschwemmung des Cornealabstriches auf Meerschweinschen Nr. 104 geimpft.

30. VIII. Beginnende Reaktion. Zwecks histologischer Untersuchung getötet.

IV. Meerschweinchen auf Kaninchen.

1. Impfherpes des Meerschweinchens Nr. 22, am 9. VI. 1920 mit Herpes Nr. IV mit positivem Erfolg geimpft, wird am 12. VI., das ist am 3. Tag, auf das rechte Auge des Kaninchens Nr. 100 übertragen. (Gleichzeitig sterile Kontrolle am linken Auge und Passageübertragung von Meerschweinchen Nr. 22 auf Meerschweinchen Nr. 73.)

13. VI. Impfung.

14. VI. Geringgradiges Infiltrat im Impfstrich.

18. VI. Impfkeratitis leichteren Grades.

19. VI. Beginn des Einwachsens der Gefäße bei noch bestehender starker Conjunctivitis mit verklebtem Auge.

Es bildet sich eine dichte, pannusartige Gefäßneubildung über die ganze Cornea, und die stark eitrig Conjunctivitis hält bis zu dem am 27. VI. an intercurrenter, autoptisch nachgewiesener Coccidiosis erfolgtem Exitus des Tieres an.

2. Impfherpes des Meerschweinchens Nr. 103, am 28. IX. 1920 mit Herpes Nr. XXVII am linken Auge geimpft, wird am 29. I. auf das rechte Auge des Kaninchens Nr. 75 überimpft.

Nach 24 Stunden ist der Impfherpes angegangen: Beginnende, schwache Reaktion. Das Tier wird zwecks histologischer Untersuchung getötet.

Was die Grundkrankheiten, im Gefolge deren die Herpesaffektion in den von uns herangezogenen Fällen aufgetreten waren, anlangt, so handelte es sich, wie ja aus den Protokollen hervorgeht, um die verschiedensten Affektionen (croupöse Pneumonien, leichtes Urwohlsein mit und ohne Fieber, Apicitis mit leichten Temperatursteigerungen, chronische Lungentuberkulose, Insolation, rekurrierende Endokarditis, eitrig Meningitis, Otitis media, Fieber nach Milchinjektionen u. a.). Auch Herpesbläschen bei Menschen ohne jegliche Allgemeinerscheinungen konnten übertragen werden. Jedenfalls scheinen die Grundkrankheiten für das Angehen des Herpes febrilis auf der Tiercornea und für die Art der Reaktion keine Rolle zu spielen. Ebensowenig scheint das Alter der Eruptionen von Bedeutung zu sein; wenn wir auch im allgemeinen frische, nur wenige Stunden alte Bläschen verwendeten, so ging öfters auch eine mehrere Tage alte Herpesform auf, auch mit eingetrockneten Bläschen konnten wir bei gleicher Inkubationszeit positive Reaktion erzielen.

Die direkte Übertragung des Herpes auf die Kaninchencornea ist uns in 11 Fällen, wie aus obigen Protokollen ersichtlich ist, ohne Ausnahme gelungen. Einerlei, welcher Ätiologie und Alters der Herpes ist, immer entsteht auf der Cornea des Versuchstieres eine charakteristische herpetische Impfkeratitis; die makroskopisch sichtbaren Veränderungen, die sich dabei auf der Kaninchencornea abspielen, seien nun zusammenfassend näher beschrieben.

Die Inkubation schwankt zwischen 20 und 24 Stunden. Während derselben ist das Auge klar, die Cornea, bis auf die Impfstiche, glatt und glänzend. Nach Ablauf der Inkubation äußert sich die positive Reaktion in Form eines erst zarten, dann immer dichter werdenden Infiltrates in den Impfstichen und einer gleichzeitig einsetzenden eitrig Conjunctivitis und Lichtscheu. In den nächsten 3—4 Tagen breitet sich bei gleichzeitig auftretender Ciliarinjektion das Infiltrat zu beiden Seiten des Impfstiches, der manchmal höher zu liegen scheint wie die Umgebung, aus, wobei am Rande desselben in manchen Fällen deutliche Bläschen sichtbar sind, in anderen zwar keine Bläschen, wohl aber ihnen an Größe entsprechende Dellen im Epithel, welche nach Platzen der obersten dünnen Epithelschichte aus Bläschen entstanden sein dürften. Der

Grund der Bläschen erscheint meist stärker trüb als die Umgebung. In den schweren Fällen breitet sich das Infiltrat über die ganze Cornea aus, in den leichteren sind einzelne Partien der Hornhaut nur hauchartig getrübt. Gleichzeitig kommt es zu einer Iritis mit akut entzündlicher Schwellung der Iris, zu verwaschener Zeichnung derselben, zu Pupillenverengerung und zu einer Steigerung der conjunctivalen Reaktion. Die Lider sind am 2. bis 3. Tag meist verklebt; nach mechanischer Entfernung der Borken der Lidränder entleert sich aus dem Conjunctivalsack dicker, rahmig schleimiger Eiter. Es kommt oft zu ausgedehnten Epitheldefekten der Cornea. Die Cornea ist in diesem Stadium hypoder anästhetisch. Diese schweren Erscheinungen halten 9–10 Tage an. Zwischen dem 6. bis 10. Krankheitstag beginnen oberflächliche Gefäße in die Cornea einzuwachsen, es entwickelt sich eine pannusartige Bildung, welche meist mit einer bleibenden, manchmal größeren, manchmal kleineren Hornhautnarbe ausheilt.

Unter sieben direkten Übertragungsversuchen auf die Meerschweinchen cornea gelangen sechs, bei einem blieb die Reaktion aus. Die Ätiologie des verwendeten Herpes spielt auch hier scheinbar keine Rolle. Die makroskopisch sichtbaren Veränderungen auf der Meerschweinchen cornea sind analog denen, wie wir sie für die Kaninchencornea beschrieben haben, doch unterscheidet sich die Reaktion in einigen, wenn auch nicht wesentlichen Punkten. Die Inkubation dauert auch hier, wie beim Kaninchen, ungefähr 24 Stunden, die Gesamtdauer der Affektion scheint aber wesentlich kürzer zu sein. Auch hier kommt es zu Infiltration im Impfrich, zu Bläschen- oder Dellenbildung, doch tritt die diffuse Trübung des ganzen Corneaparenchyms in den Vordergrund. Unter Einwachsen oberflächlicher Gefäße in die Cornea verschwinden allmählich die Trübungen, und es scheint, soweit wir nach unseren Versuchen beurteilen können, als würden dauernd bleibende Hornhautnarben hier seltener sein als beim Kaninchen. Die Impfkeratitis scheint so in leichterer Form abzulaufen. Jedenfalls eignet sich im allgemeinen das Kaninchen für das Studium der makroskopisch sichtbaren Veränderungen des Hornhautimpfherpes besser als das Meerschweinchen.

In einigen Fällen konnten wir beim Kaninchen nach cornealer Impfung mit Herpes febrilis schwerste Allgemeinerscheinungen mit den früher bei Kaninchen Nr. 63 (Herpes III) ausführlich beschriebenen manègeartigen Bewegungen beobachten, wie sie zuerst von Dörr mitgeteilt wurden. Ähnliches hat Stoker bei Impfkeratitis nach Impfung der Kaninchencornea mit Herpes cornea des Menschen beschrieben, und jüngst ist es Dörr und Vöchting gelungen, diese Allgemeinerscheinungen durch intravenöse und subdurale Injektion von Bläscheninhaltsaufschwemmung auszulösen, ein Versuch, den wir bestätigen können. Dörr konnte auch in einem Falle durch intravenöse Ein-

verleibung einer Gehirnemulsion von einem unter den schweren Allgemeinerscheinungen zugrunde gegangenen Kaninchen die gleichen Erscheinungen hervorrufen. Bei unseren Fällen traten die Allgemeinerscheinungen das eine Mal früher, das andere Mal später immer erst 1 bis 3 Wochen nach der ersten Impfung auf.

Auch die Befunde Löwensteins, soweit sie die Tierpassage von Kaninchen auf Kaninchen betreffen, konnten wir bestätigen und konnten sie auch auf das Meerschweinchen ausdehnen. Unabhängig von uns ist dies auch Dörr gelungen. Bei der Passage bleibt die Inkubation die gleiche, wie bei der Impfung von Mensch auf Tier, und die in der Passage auftretende Hornhautveränderung ist ebenso charakteristisch und tritt in gleicher Form auf wie beim erstmaligen Impfherpes. Aus unseren Protokollen darf aber vielleicht geschlossen werden — es gilt dies hauptsächlich für das Kaninchen, daß das Virus durch die Passage abgeschwächt wird: bei zwar gleichbleibender Inkubation von ca. 24 Stunden finden wir bei der Passage I 2 von Kaninchen Nr. 63 auf Kaninchen Nr. 64 und bei der Passage IV von Meerschweinchen Nr. 22 auf Kaninchen Nr. 100 eine auffallend kurze Dauer der schweren Erscheinungen, sie beträgt nur 6 Tage im Gegensatz zu durchschnittlich 9—10 Tagen bei erstmaliger Impfung. Der je einmal zu verzeichnende negative Ausfall der Reaktion bei Überimpfung von Kaninchen auf Kaninchen und Meerschweinchen dürfte seinen Grund darin haben, daß die Überimpfung erst am 4. bzw. 5. und 7. Tag durchgeführt wurde. Sämtliche Passageversuche, sowohl beim Kaninchen als auch beim Meerschweinchen, die am 2. und 3. Tag des Bestehens der primären Impfkeratitis angestellt wurden, fielen positiv aus. Von besonderer Bedeutung erscheinen uns die gelungenen kreuzweisen Überimpfungen nach folgenden Schemen:



In beiden Fällen entsteht auf der Hornhaut der gleichzeitig vom gleichen Tier, einerlei ob Kaninchen oder Meerschweinchen, geimpften Versuchstiere die gleiche Reaktion. Beim Kaninchen konnte wir die Passage in vier Generationen durchführen.

Es sei noch nebenbei erwähnt, daß der einmalige Versuch der Tierpassage vom Kaninchen auf die Cornea einer weißen Maus (von Kaninchen 100 mit Herpes Nr. IV geimpft), am 4. Tag der Hornhautaffektion, mißlang¹⁾.

¹⁾ Inzwischen ist auch die Übertragung des Herpes febrilis auf die Cornea des menschlichen Auges gelungen (Fuchs, Lauda, Luger, Sitzung der Gesellschaft der Ärzte in Wien vom 10. VI. 1921).

Wie unsere Protokolle der indirekten Impfung erkennen lassen, gelingt auch die Impfung mit einer Aufschwemmung des Herpesbläscheninhaltes in steriler physiologischer NaCl-Lösung, wie Löwenstein schon dargetan hat. Unsere diesbezüglichen Versuche wurden, mit Ausnahme eines mit negativem Erfolg beim Meerschweinchen, am Kaninchen angestellt. Im allgemeinen können wir sagen, daß es einerseits von der Zeitdauer, welche von der Entnahme des Bläscheninhaltes bis zur Übertragung auf die Kaninchencornea verstreicht, und andererseits insbesondere von der Temperatur, bei der die Aufschwemmung in dieser Zeit gehalten wird, abzuhängen scheint, ob der Herpes auf der Cornea angeht oder nicht. Niedere Temperaturen werden leichter ertragen. Die Widerstandsfähigkeit des Herpesbläscheninhaltes, vielleicht auch der Virusgehalt desselben, scheint außerdem jeweils an und für sich Schwankungen zu unterliegen, was sich in unseren Versuchen darin äußert, daß wir bei Halten der Aufschwemmung bei Zimmertemperatur das eine Mal nach 30 Minuten eine fragliche, nach 45 Minuten eine negative, das andere Mal nach 1 Stunde eine positive Reaktion erhielten. Die verminderte Virulenz des Bläscheninhaltes äußert sich so einerseits im negativen Ausfall der Impfung, andererseits aber auch durch eine, wenn auch im Wesen gleich bleibende, aber graduell abgeschwächte Reaktion; die Inkubation erscheint auf ungefähr das Doppelte verlängert (40—50 Stunden), die Dauer der schweren Erscheinungen ist kürzer, die Veränderungen an der Cornea geringgradigere, und der Prozeß klingt mit Restitutio ad integrum ohne Narbenbildung ab. Versuche, das Virus in größeren Mengen Kochsalz zu verdünnen, um dann die Virulenz zu überprüfen, haben wir nicht angestellt, wir verweisen auf Löwenstein, der auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schluß kam, daß die 200fache Verdünnung der primären Aufschwemmung die obere Grenze der Verdünnungsmöglichkeit darstellen dürfte.

Löwenstein fand, daß das Überstehen eines Impfherpes der Cornea dieser eine lokale Immunität gegenüber einer neuerlichen Impfung mit Herpes febrilis verleiht. Wir haben in einigen Versuchen diese Frage studiert.

Immunitätsversuche bei Kaninchen.

1. Kaninchen Nr. 461 war am 9. VI. 1920 mit Herpes Nr. III am rechten Auge mit Erfolg geimpft worden. Am 20. VI. war der Impfherpes mit Restitutio ad integrum abgeheilt.

23. VI. Das rechte Auge wird neuerlich mit Herpes Nr. IV geimpft, und zwar mit einer $\frac{1}{2}$ Stunde im Eisschrank gestandenen Aufschwemmung. Gleichzeitig wird Kaninchen Nr. 13 als Kontrolle am rechten Auge geimpft.

24. VI. Nach ca. 14 Stunden verklebtes Auge, deutliche Trübung im Impfstrich, am Rand desselben Bläschen. Kaninchen Nr. 13 zeigt zu dieser Zeit noch keine Reaktion.

25. VI. Nach den gestrigen stürmischen Erscheinungen beginnt der Prozeß schon etwas abzuklingen. Bläschen noch in größerer Zahl. Kaninchen Nr. 13 zeigt nun beginnende Infiltration im Impfstrich.

26. VI. Sekretion viel geringer, keine Bläschen, kleinste Dellen.

29. VI. Conjunctivitis im Abklingen, die Cornea zeigt nur mehr die Impfstriche und ist sonst klar. Bei Kaninchen Nr. 13 besteht eine schwere charakteristische Impfkeratitis.

1. VII. Affektion abgeheilt.

2. Kaninchen Nr. 461. Am rechten Auge am 9. VI. 1920 mit Herpes Nr. 3 und am 23. VI. mit Herpes Nr. VII mit positivem Erfolg geimpft, wird am 7. IX., das ist 3 Monate nach der letzten Impfung, mit Herpes Nr. 14 neuerlich geimpft (direkte Übertragung). Als Kontrolle wird gleichzeitig Kaninchen Nr. 136 geimpft.

7. IX. Impfung.

8. IX. Nach 18 Stunden stürmische Initialerscheinungen. Akute eitrige Conjunctivitis, Infiltration längs der Impfstriche und runde, Bläschen entsprechende Dellen. Kaninchen Nr. 136 zeigt annähernd die gleichen Erscheinungen.

9. IX. Rückgang der akut entzündlichen Erscheinungen. Am Kontrolltier nehmen die entzündlichen Erscheinungen an Intensität zu.

10. IX. Sehr geringgradige Conjunctivitis. Einwachsen von Gefäßen.

13. IX. Fast keine Reaktion.

15. IX. Abgeklungen. Das Kontrolltier zeigt noch die schweren Erscheinungen.

3. und 4. Kaninchen Nr. 461. Rechtes Auge. Mit Herpes Nr. III, VII, XIV, am 9. VI., 23. VI. und 7. IX. 1920 mit positiver bzw. abortiver Reaktion geimpft, wird am 20. XII. mit Herpes Nr. XIX, also 6 $\frac{1}{2}$ Monate nach der letzten Impfung wiedergeimpft; ebenso wird das linke Auge, welches mit Herpes XIV am 7. IX. 1920 mit positivem Erfolg geimpft war, geimpft. Beide Augen geben keinerlei makroskopische Reaktion. Die Kontrollimpfung des Kaninchens Nr. 62 führt zu einer positiven Reaktion.

5. Kaninchen Nr. 60 mit Herpes Nr. II und XI am 21. V. und 16. VII. 1920 mit positivem (beim zweiten Mal negativem) Erfolg geimpft, wird am 28. IX., das ist 2 Monate nach der letzten Impfung, mit Herpes Nr. XV neuerlich geimpft. Keine Reaktion. Die Kontrolltiere, Kaninchen 25 und 143, zeigen positive Reaktion.

6. Kaninchen 63 am 9. VI. 1920 mit Herpes Nr. III mit positivem Erfolg geimpft, wird am 20. XII., das ist nach 6 Monaten, mit Herpes Nr. XIX neuerlich geimpft. Keine Reaktion. Die Kontrolle, Kaninchen 62, zeigt positive Reaktion.

7. Kaninchen 143 rechtes Auge. Siehe Filtrationsversuch.

8. Kaninchen 143 links, am 28. IX. 1920 mit Herpes Nr. XV mit positivem Erfolg geimpft, wird am 20. XII., das ist nach 3 Monaten, mit Herpes Nr. XIX neuerlich geimpft.

21. XII. Nach 20 Stunden beginnende Reaktion.

22. XII. Charakteristische Impfkeratitis leichteren Grades.

24. XII. Beginn des Einwachsens der Gefäße.

25. XII. Reaktion im Abklingen.

Kontrolltier, Kaninchen 62, zeigt positive Reaktion.

9. Kaninchen 60, linkes Auge am 21. V. 1920 mit Herpes Nr. II mit positivem, am 16. VII. mit Herpes Nr. XI, am 16. VII. mit Herpes Nr. XI und am 28. IX. mit Herpes Nr. XV mit negativem Erfolg geimpft; wird am 29. I. 1921 mit Herpes Nr. XXVIII, das ist 4 Monate nach der letzten Impfung, mit Passagevirus vom Kaninchen 75 neuerlich geimpft. Nach 24 Stunden keinerlei Reaktion. Zur histologischen Untersuchung getötet.

Immunitätsprüfungen beim Kaninchen.

Fortl. Nr.	Tier-Nr.	1. Impfung			Neuerliche Impfung							Allgemeine Erscheinungen
		Herpes-Nr.	Datum	Reaktion	Zeit nach letzter Impfung	Kontrolle	Reaktion	direkt oder indirekt	Inkubation	Dauer der schwach. Erscheinung.		
1	461	III	9. VI.	+	14 Tage.	+	Abortiv	indirekte 1/2 h am Eis	14 Std.	2 Tage	Keine	
2	461 r.	III	9. VI.	+	3 Mon.	+	"	direkt	18 "	1 Tag	"	
3	461 r.	VII	23. VI.	+	"	+	Negativ	"	"	"	"	
4	461 l.	III	9. VI.	+	"	+	"	"	"	"	"	
5	60	VII	23. VI.	+	"	+	"	"	"	"	"	
6	63	XIV	7. IX.	+	"	+	"	"	"	"	"	
7	143 r.	XIV	7. IX.	+	6	+	"	"	"	"	"	
8	143 l.	II	2. V.	+	4	+	"	"	"	"	"	
9	60	XI	16. VII.	+	6	+	"	"	"	"	"	
10	461 r.	III	9. VI.	+	1 1/2	+	"	"	"	"	"	
11	461 l.	VII	23. VI.	+	"	+	Abortiv	"	24 Std.	2 Tage	"	
12	64 r.	XIV	7. IX.	+	5 1/2	+	Negativ	"	"	"	"	

Siehe Filtrationsversuch
Passagevirus

10. Kaninchen Nr. 461, rechts mit Herpes Nr. III, VII, XIV und XIX am 9. VI., 23. VI., 7. IX. und 20 XII. zum Teil mit positivem, abortivem oder negativem Erfolg geimpft, wird am 3. II. 1921, das ist nach $1\frac{1}{2}$ Monaten mit Herpes Nr. XXX neuerlich geimpft. Nach 32 Stunden keinerlei Reaktion. Zur histologischen Untersuchung getötet. Kontrolle Kaninchen 59 positiv.

11. Kaninchen 461 links. Mit Herpes Nr. XIV und XIX am 7. IX. und am 20. XII. 1920 zum Teil mit positivem, zum Teil mit negativem Erfolg geimpft, wird neuerdings am 3. II. 1921 mit Herpes Nr. XXX, das ist $1\frac{1}{2}$ Monate nach der letzten Impfung, geimpft. Nach 32 Stunden keinerlei Reaktion. Zur histologischen Untersuchung getötet. Kontrolle Kaninchen 59 positiv.

12. Kaninchen 64, rechts mit Herpes Nr. III und XIII am 12. VI. 1920 und 16. VIII. einmal mit positivem, einmal mit fraglichem Erfolg geimpft, wird am 3. II. 1921 mit Herpes Nr. XXX ($5\frac{1}{2}$ Monate nach der letzten Impfung) neuerlich geimpft. Kontrolle Kaninchen Nr. 59 positiv.

Diesen Protokollen wäre noch hinzuzufügen, daß wir in sechs anderen Fällen mit ähnlichen Erfolgen die Prüfung auf Immunität durchgeführt haben, deren Ergebnisse wir aber nicht verwerten wollen, weil die positiven Kontrollen nicht einwandfrei waren, d. h., der sichere Beweis für die Wirksamkeit des bei der neuerlichen Impfung verwendeten Herpes nicht erbracht war. Bei den im Protokoll angeführten Fällen wurde, wie im Protokoll ersichtlich, neben der Immunitätsprüfung die Wirksamkeit des neuen Bläscheninhaltes auf einer noch nicht geimpften Hornhaut nachgewiesen. In den letzterwähnten 6 Fällen hatte das Versagen dieser positiven Kontrolle seinen Grund darin, daß — in der Absicht, mit dem Tiermaterial zu sparen, — statt einer direkten, eine indirekte Impfung mit einer gleichzeitigen Resistenzprüfung des Bläscheninhaltes vorgenommen wurde. Auch beim Meerschweinchen wurden einige Immunversuche durchgeführt. Die makroskopische Reaktion war hier aber nicht meist einwandfrei als abortiv, negativ oder nicht spezifisch zu erkennen, weil das Tier häufig eine, meist wohl nur geringe diffuse Trübung der Cornea zeigte. Für die Immunität der Meerschweinchencornea sprechen die mikroskopischen, später zu erörternden Befunde viel eindeutiger.

Auch wir kommen, wie Löwenstein, zu dem Schlusse, daß eine histogene Immunität der Tiercornea nach Ablauf einer herpetischen Impfkeratitis gegenüber Reinfektion zu bestehen scheint, doch äußert sich diese nicht regelmäßig in einer negativen, sondern manchmal nur in einer abortiven, abgeschwächten Reaktion. Bei dieser ist die Inkubation anscheinend verkürzt (zwischen 14 und 24 Stunden), die Gesamtdauer der schweren Erscheinungen, die nie hohe Grade erreichen, beträgt nur 1—2 Tage, und der Prozeß klingt dann rasch ab. Inwieweit die Stärke der ersten Reaktion, das Intervall zwischen erster und zweiter Impfung und die individuelle Eigentümlichkeit des Versuchstieres und des Impfmateriales für die beobachteten Differenzen ausschlaggebend sind, müssen weitere Versuche zeigen.

Da daran zu denken war, daß als Erreger des Herpes febrilis ein filtrierbares Virus in Betracht käme, hat schon Löwenstein einige Versuche in dieser Richtung angestellt, ohne zu einem sicheren Resultat zu kommen. Wenn wir selbst auch in dieser Richtung nur über einen Versuch verfügen, so wollen wir denselben doch ausführlicher mitteilen.

Herpes Nr. XV, Lippenherpes, 1—2 Tage alt bei chronischer Lungentuberkulose. Möglichst viel Bläscheninhalt wird in der üblichen Weise in 2 $\frac{1}{2}$ ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. 2 ccm dieser Aufschwemmung werden durch eine Nordmayer-Berkefeld-Filterkerze geschickt (Druck 220 mm H₂O, Außentemperatur 16° R., Dauer der Filtration 27 Minuten; die Kerze wird vor und nach der Filtration mit einer Pneumokokkenaufschwemmung in NaCl-Lösung auf ihre Brauchbarkeit geprüft; das Filtrat war in beiden Fällen steril). $\frac{1}{2}$ ccm der ursprünglichen Aufschwemmung wird als Kontrolle bei Zimmertemperatur gehalten. — Nach insgesamt 40 Minuten nach der Materialentnahme wird die rechte Cornea des Kaninchens mit dem Filtrat, die linke mit der nicht filtrierten Aufschwemmung geimpft. Während nun am linken Auge nach 20 Stunden Inkubation ein typischer Impfherpes leichteren Grades angeht, kommt es am rechten Auge am ersten Tage nach der Impfung zu einer mäßigen Rötung der Conjunctiva, am 2. Tage zu undeutlichen, umschriebenen, kleinsten Trübungen mit vielleicht kleinsten Erhebungen in den Impfstichen, die nach 2 Tagen restlos verschwinden. Es bleibt fraglich, ob wir es mit einer negativen oder einer sehr schwachen, abortiven Reaktion zu tun hatten. Nach ungefähr 3 Monaten werden beide Corneae neuerlich mit dem auf seine Wirksamkeit an einem noch nicht geimpften Tier geprüften Herpes Nr. XIX gleichzeitig direkt geimpft. Nun kommt es auf beiden Augen zu einer gleichstarken abortiven Reaktion.

Es wäre zu erwarten gewesen, — sofern wir in den Veränderungen an der Cornea nach der ersten Impfung mit dem Filtrat eine negative Reaktion erblicken —, daß bei der Reinfektion am rechten Auge eine typische Impfkeratitis folge, das linke Auge dagegen sich als immun erweise. Letzteres hat sich insofern bewahrheitet, als sich eine abortive Reaktion, wie wir sie an Immunaugen zu sehen gewohnt sind, einstellte; dagegen zeigte das rechte Auge eine schwache, nur der am linken Auge an Intensität gleichstarke Veränderung. Wenn uns so die grobmakroskopische Reaktion nach der ersten Impfung in der Entscheidung der Frage, ob dem Filtrat noch eine spezifische Wirkung zugesprochen werden dürfe oder nicht, völlig im Stich läßt, so erlaubt wohl die spätere Immunreaktion die Deutung, daß die Impfung mit dem Filtrat eine, zwar makroskopisch als solche nicht erkennbare spezifische Reaktion auslöste, welcher Immunität der Cornea folgte, so, daß die Reinfektion auf beiden, also immunisierten Augen, nur eine gleiche, abortive Reaktion auszulösen vermochte¹⁾.

¹⁾ Während obiger Versuch durch die inzwischen erschienenen Mitteilungen Dörrens (Immunität des nicht geimpften Auges!) an Beweiskraft verliert, ist uns seither der einwandfreie Nachweis der Filtrierbarkeit des Herpesvirus (Gehirn-emulsion des allgemein erkrankten Tieres) gelungen. (Luger u. Lauda, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 21. 1921.)

Wir gehen nun zur Beschreibung der histologischen Veränderungen an der Cornea der geimpften Tiere. Sie sind bei Kaninchen und Meer-schweinchen die gleichen.

Die histologische Technik war folgende: Die frisch enucleierten Augen wurden in Sublimatalkohol (2 Teile konzentrierte wässrige Sublimatlösung, 1 Teil 90 proz. Alkohol) fixiert. Nach 24 Stunden wurden die Präparate durch weitere 24 Stunden in fließendem Wasser gewässert, kamen dann auf 24 Stunden in Jodalkohol, um dann durch die steigende Alkoholreihe bis zum abs. Alkohol geführt zu werden. Senkrecht auf die Impfstelle herausgeschnittene Stücke der Cornea wurden alsdann nach der Anilinöl-Benzolmethode in Paraffin eingebettet. Die Paraffin-schnitte wurden, sofern es sich als notwendig erwies, durch eine 0,25 proz. Natrium-thiosulfatlösung ihrer letzten Jodreste befreit.

Man erhält naturgemäß verschiedene Bilder, je nachdem, ob der Impfstich tief oder weniger tief geführt wurde. Im allgemeinen erfolgte die Impfung in unseren Fällen derart, daß die Impfschnitte Epithel, Bowman'sche Membran und die oberste Schichte des Stratum proprium corneae durchdrangen.

Die durch die Impfung entstandenen klaffenden Risse der obersten Schichten der Cornea sind nach ungefähr 8 Stunden mit Epithelzellen meist vollkommen ausgefüllt. Von den Rändern der Impfstiche aus kommt es nämlich zu einer lebhaften Zellneubildung, und die jungen Zellen schieben sich von beiden Seiten in den Impfspalt vor. Die beiden so gebildeten Epithelleisten stoßen in der Mitte des Spaltes entweder aneinander und verkleben, oder aber, und dies ist meist der Fall, sie kleiden nur den Spalt von beiden Seiten aus. Stoßen sie aneinander, so entsteht ein keilförmiger Epithelzapfen, mit der Basis nach oben; die im Zentrum desselben gelegenen Zellen sind meist abgeplattet, haben Birnform angenommen, wobei ihr Zellkern den bauchigen, unteren Pol der Zelle ausfüllt. Ist der Spalt eng, die Zellproliferation eine lebhafte und die noch unten zu beschreibende Volumszunahme der Zellen durch ödematöse Quellung eine bedeutende, so scheint das Epithel in den Impfspalten nicht genügend Platz zu finden und weicht zum Teil in der Richtung des geringsten Widerstandes, i. e. nach oben, aus, so daß es über der Impfstelle zu einer beetartigen Erhebung kommen kann; der Impfstich liegt dann in einem höheren Niveau als die Umgebung. Die Zellen der neu gebildeten Epithelleisten und der Epithelzapfen zeigen nicht mehr den normalen Aufbau des Hornhautepithels, die Zellen sind in Unordnung geraten; gegen die Umgebung macht diese Verwerfung der Epithelschichten aber alsbald dem normalen Aufbau des Corneaepithels Platz. In diesem Stadium zeigt die übrige Cornea bis auf geringes Ödem der obersten Lamellen des Stratum proprium corneae an der Impfstelle keine nennenswerte Veränderung, es beginnt nur die Leukocyteninfiltration, man sieht in der Umgebung der Impfstelle vereinzelte Wanderzellen auftreten.

In einem späteren Stadium ist oft der größte Teil der in den Impfspalt eingewachsenen Epithelzellen zugrunde gegangen, und zwar vorerst

die am Grunde desselben gelegenen. Dadurch und auch durch den Umstand, daß die nächst gelegenen Hornhautlamellen der nahen Umgebung manchmal eingeschmolzen sind, hat sich am ehemaligen Grund des Impfkaters ein zum Teil mit zerfallenen Zellen unregelmäßig geformter Hohlraum gebildet, der, wenn die oben beschriebenen Epithelleisten nicht zusammen gewachsen waren, nach außen zu offen steht. Dieser Hohlraum kann kugelige Gestalt annehmen. Das Infiltrat um die Impfstelle hat nun zugenommen; im Stratum proprium finden sich Leukocyten in größerer Anzahl.

Die Zellen der besprochenen Epithelleisten und Epithelzapfen und die in der Umgebung eines Impfstiches, der die *Bowmannsche Membran* nicht durchdrang, proliferierenden Zellen zeigen nun Veränderungen, welche einer näheren Besprechung bedürfen.

1. **Ödematöse Quellung.** Die Zellen haben an Größe zugenommen, übertreffen die großen, normalen Zellen der Basalschichte des Corneae epithels um das Zwei- bis Dreifache. Das Protoplasma erscheint succulenter, lichter gefärbt; um den Kern tritt häufig eine Lücke, ein perinucleärer Hohlraum auf, oft von Halbmondform, dessen Existenz wohl auf die Alkoholwirkung der Fixationsflüssigkeit bezogen werden muß.

2. **Riesenzellen.** Große Zellen, in deren Zentrum meist dicht aneinander gelagert, bis zu sechs und mehr Kerne gefunden werden. Sie müssen wohl als Produkte der stürmischen Zellvermehrung in geschädigten Zellen aufgefaßt werden; da wir Kernteilungsbilder in ihnen nie zu sehen Gelegenheit hatten, kann es sich wohl nur um amitotische Teilungen handeln. Normale Karyokinesen sind in den normalen Zellen der Epithelzapfen häufig zu finden.

3. **Ballonierende Degeneration,** wie sie *Unna* beim Herpes zoster für die Epidermiszellen und *Lipschütz* auf der nach Herpes zoster geimpften Kaninchencornea beschrieben hat. Die Zellen verlieren — wir folgen hier der Beschreibung *Unnas* — ihren protoplasmatischen Charakter und ihre Konsistenz; sie lösen sich aus ihren Verbänden und liegen vielfach frei; durch Zug und Druck von außen können sie verschiedenste Gestalt annehmen. Sie zeigen sich meist als Hohlkugeln, die in ihrer entarteten Schale (dem gequollenen, sich nur mehr schwach färbbaren, entartetem Protoplasma) einen oder mehrere noch gut färbbare Kerne enthalten.

4. **Vorgeschriftene Degeneration;** es resultieren Gebilde, die als solche als Epithelzellen kaum zu erkennen sind.

5. Im Protoplasma der Epithelzellen treten mit *Giemsa* sich blau-rotviolett färbende, etwa 2—4 Mikren messende, runde, anscheinend kompakte Gebilde auf, die eine Innenstruktur nicht erkennen lassen. Wir fanden sie einmal in Objektträgersausstrichen, die aus von einem Impfherpes des Kaninchens abgeschabten Material gewonnen waren,

in großer Anzahl, einmal in geringer Zahl auch histologisch im Schnitt. Sie bilden also keinen regelmäßigen Befund; ihrer Natur nach möchten wir sie als Chromidien ansprechen.

Alle bisher aufgezählten Zellveränderungen sind für den Impfherpes nicht charakteristisch. In Kontrollpräparaten der nicht spezifisch beschädigten Kaninchen- und Meerschweinchencornea konnten sie auch gefunden werden; so ist z. B., wie bekannt, die ballonierende Degeneration der Epithelzellen nach Impfung der Kaninchen- und Meerschweinchencornea mit Vaccine ein konstanter Befund. Anders liegen die Verhältnisse für die nunmehr zu beschreibenden Kernveränderungen¹⁾, die wir bei den jungen Stadien eines Impfherpes mit Regelmäßigkeit fanden, die wir dagegen in einer

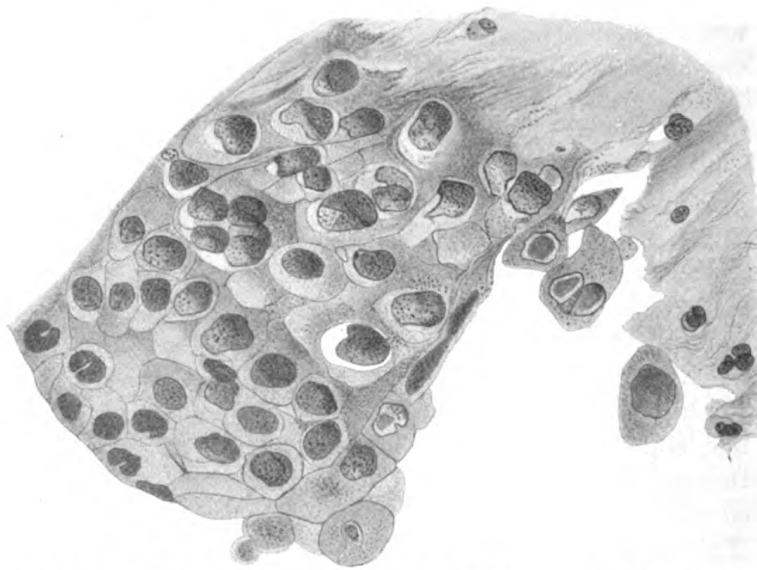


Abb. 1. Cornealschnitt wie in Abb. 1, gefärbt mit Hämalaun. (Zeichnung.)

größeren Reihe von Kontrollen trotz eifrigen Suchens bisher stets vermieden. Wir fanden sie sowohl beim Kaninchen wie beim Meerschweinchen.

Der normale Kern der Kaninchen- und Meerschweinchencornea besitzt ein zartes, fädig-netzartiges Chromatingerüst, dem kleinste Chromatinklümpchen angelagert sind; dasselbe ist über den ganzen Kern gleichmäßig verteilt. Die achromatische Grundsubstanz des Kerns ist anscheinend homogen und färbt sich blässer, weniger intensiv als die Chromatinsubstanz. Die Kernmembran ist zart, prall gespannt. In seinem Inneren beherbergt er meist ein, seltener 2—3 Kernkörperchen.

¹⁾ Die gleichen Kernveränderungen wurden an der mit Herpes febrilis geimpften Kaninchen- und Meerschweinchencornea gleichzeitig und unabhängig von uns von Lipschütz gefunden. (Sitz. d. dermat. Ges. in Wien v. 21. XI. 1920.)

In Schnitten jüngerer Stadien von herpetischer Impfkeratitis sieht man nun an den Epithelzellen in der Gegend des Impfstriches, und zwar im oben erwähnten Epithelzapfen und den Epithelleisten, meist am reichlichsten in den Randzellen, am Spalt zwischen den Leisten und am Grunde des Zapfens, und zwar in sonst vollkommen normalen Zellen als auch in solchen mit den oben beschriebenen degenerativen Veränderungen, niemals im intakten Epithel, merkwürdige Veränderungen der Kernstruktur, die sich zunächst in einer eigentümlichen Verschiebung des Chromatins äußert. Dasselbe scheint sich zunächst an einer oder mehreren Stellen aufzulockern, so daß von Chromatin freie Räume gebildet werden. Häufig sind diese, in ihrer Größe wechselnden Räume nur durch zarte Chromatinfäden voneinander getrennt. Andere Zellen, vielleicht ältere Stadien, zeigen noch viel weitgehendere Veränderungen in dem Sinne, daß der Kern in seinem Inneren keine Chromatinsubstanz mehr erkennen läßt, das Chromatin vielmehr reduziert, wandständig, der Kernmembran angelagert erscheint. Die Kernmembran selbst erscheint infolgedessen verdickt. Die oben erwähnten Hohlräume zeigen eine stärkere Färbbarkeit als die Grundsubstanz der normalen Kerne, und es tritt diese veränderte Farbaffinität insbesondere in den Fällen hervor, in welchen, wie oben beschrieben, das Chromatin wandständig geworden ist. Hier macht das gefärbte Zentrum des Kernes einen homogenen Eindruck, nur in einzelnen Fällen ist eine Andeutung einer granulierten Struktur zu erkennen. Die so gefärbte Grundsubstanz ist häufig vom Chromatin so scharf abgrenzbar, daß man den Eindruck einer selbständigen Gebildes im Kern hat. Dieses intranucleäre Gebilde kann so groß sein, daß es den ganzen Kern ausfüllt. Die Membran erscheint manchmal nicht nur verdickt, sondern auch zerknittert und läßt oft nur an einzelnen Stellen kleine angelagerte Chromatinklümpchen erkennen. Die Form der Gebilde paßt sich im allgemeinen der Kernform an, sie erscheinen im allgemeinen in der Regel rund, mitunter, namentlich in den in den Gewebszapfen gedrängt wachsenden Zellen elliptisch. Häufig ist zwischen Körperchen und Membran ein schmaler, oft aber auch ein breiter Spalt zu erkennen, der, wenn das Körperchen exzentrisch, an einer Stelle der Kernmembran angelagert liegt, Halbmondform zeigt; in einzelnen Fällen sind bei starker Vergrößerung feinste Fäden zu erkennen, welche von dem Binnenkörper gegen die Membran zu hinziehen. Oft hatten wir Gelegenheit, neben diesen Gebilden im Kern noch deutlich Kernkörperchen zu sehen, welche mitunter vergrößert und leicht gequollen erschienen, manchmal kleinste Vakuolen aufwiesen, sich aber bei Heidenhain-Hämatoxylin-Färbung durch eine weitaus größere Affinität zum Farbstoff auszeichneten.

Die beschriebenen Gebilde färben sich mit Kernfarbstoffen, aber immer schwächer und blässer als die Chromatinsubstanz. Mit Hämalaun

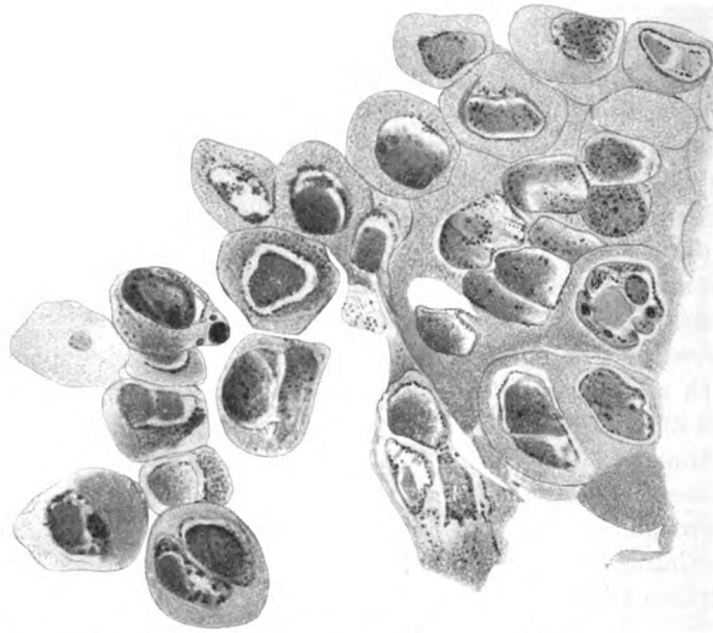


Abb. 2. Herpes Nr. XVII. Direkte Übertragung auf Kaninchen Nr. 36, welches nach 42 Stunden getötet wird. Fixation des Bulbus in Sublimataalkohol. Cornealschnitt gefärbt mit Heidenhain-Eisenhämotoxylin. (Zeichnung.)



Abb. 3. Herpes Nr. XIX. Direkte Übertragung auf Kaninchen Nr. 62, welches nach 23 Stunden getötet wird. Fixation des Bulbus in Sublimataalkohol. Cornealschnitt gefärbt nach Biondi-Heidenhain. (Zeichnung.)

erscheinen sie rotbraun, mit Löfflermethylenblau dunkelblau, mit Kresyechtviolett violett, mit Lithionkarmin rosa, mit Bismarckbraun lichtbraun. Auch mit Eosin sind sie leicht darstellbar, doch eignet sich im allgemeinen der Kernfarbstoff besser zu ihrer Darstellung. Mit Heidenhain-Eisenhämatoxylin färben sich die Gebilde zunächst wohl gut an, geben den Farbstoff jedoch verhältnismäßig leicht wieder ab, d. h. sie erscheinen zu einer Zeit, wo Chromatin und Kernkörperchen noch intensiv schwarz sind, hellgrau. Mit Giemsa-Farbstoff zeigen sie bald mehr die rote, bald mehr die blaue Komponente derselben, je nach



Abb. 4. Cornealschnitt Herpes Nr. XXXII. Direkte Übertragung auf Kaninchen Nr. 37, nach 24 Stunden getötet. Zenker-Fixation. Hämalaunfärbung. (Mikrophotogramm.)

der Art der Differenzierung. Am schönsten sind sie nach Biondi-Heidenhain darstellbar, da hier eine Kontrastfärbung gegenüber dem Chromatinrest eintritt: Dieser ist grün, das Gebilde rot gefärbt. Speziell diese Färbung scheint manchmal die erwähnte feinkörnige Granulierung der Gebilde recht deutlich zum Vorschein zu bringen. Nach der Mannschen Färbung, in der Modifikation von Lentz, färben sich die Gebilde im Gegensatz zum blau gefärbten Kernrest rot. Nach van Gieson mit Hämatoxylin-Vorfärbung erscheinen die Gebilde lichtgrau. Nach der Glykogenfärbung nach Langhans und der Hyalinfärbung nach Russel waren sie nicht darstellbar.

Abgesehen von der Größe konnten wir keine Anhaltspunkte für verschiedene Entwicklungsstadien an diesen Gebilden konstatieren. Wir glaubten nur einige Male — auch wieder hauptsächlich bei Biondifärbung — einen Zerfall derselben in runde, kugelige Gebilde verschiedener Größe von gleicher Färbung und Konsistenz ohne Innenstruktur beobachten zu können. Teilungs- oder Abschnürungsfiguren fehlten.

Es sei noch erwähnt, daß sich in vereinzelt Fällen die geschilderten Kernveränderungen in Bindegewebszellkernen der obersten Schichten des Stratum proprium sowohl beim Kaninchen wie beim Meerschweinchen fanden.

Wir haben die Kernveränderungen in Schnitten von 8 und 24 Stunden, 2, 3 und 5 Tage altem Impfherpes gesehen. Eine genauere Untersuchung über Beginn des Auftretens und Schwindens der geschilderten Kernveränderungen ist im Gange.

In Schnitten von 3—4 Tage alten Stadien sind ähnliche Zell- und Strukturveränderungen auch in der Umgebung der Impfstriche zu finden. Einwandfreie Bläschen, wie sie Löwenstein beschreibt, konnten wir histologisch nie darstellen, glauben dagegen wohl analoge Bilder erhalten zu haben, wie dieser sie in Abb. 7 seiner Arbeit in den Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 114, 1920 abbildet: Blasenbildung mit zum Teil erhaltener Epitheldecke.

In noch älteren Stadien ist das Epithel nur inselartig erhalten, stark geschädigt, in schweren Fällen vollständig geschwunden. Die oberste Schichte des Stratum proprium corneae liegt nach Einschmelzung der Bowman'schen Membran frei und ist, wie Löwenstein beschreibt, eigentümlich glasig degeneriert. Das Stratum proprium corneae ist mit Leukocyten dicht infiltriert. Im und am Endothel der vorderen Augenkammer liegen vereinzelt weiße Blutzellen.

Wir haben vorläufig nur die Cornea der histologischen Untersuchung unterzogen, die histologische Untersuchung der übrigen Anteile des Bulbus, insbesondere der Iris, steht noch aus.

Folgende Beobachtungen sind für die Würdigung der oben beschriebenen eigentümlichen Kernveränderungen von Bedeutung:

Wurden einmal bereits geimpfte, also immunisierte Augen mit an einem Kontrolltier als wirksam sich erweisendem Herpesmaterial neuerlich geimpft, die Tiere nach Ablauf von 24 Stunden getötet und die Cornea histologisch untersucht, so fanden sich die Kernveränderungen unter drei diesbezüglichen Versuchen am Kaninchen und einem am Meerschweinchen niemals in den Immun- und regelmäßig an den Kontrollaugen. Diese zeigten auch den übrigen, oben beschriebenen histologischen Symptomenkomplex, während jene diesen stets vermissen ließen. Die Impfstelle ist hier nach 24 Stunden mit jungen, intakten, neu gebildeten

Epithelzellen ausgefüllt, in der Umgebung fehlt jegliche entzündliche Reaktion.

Ebenso fehlten die Veränderungen in folgenden Hitzeversuchen, von denen zwei getrennt durchgeführt wurden, einer am Kaninchen und einer am Meerschweinchen. Der in Kochsalzlösung aufgeschwemmte Bläscheninhalt wurde halbiert; die eine Hälfte wurde 5 Minuten im kochenden Wasserbad erhitzt, während die andere zur Kontrolle bei Zimmertemperatur verblieb. Nach insgesamt 10–15 Minuten wurde nun das eine Auge mit der erhitzten Aufschwemmung, das andere mit der nicht erhitzten geimpft. Nach 24 Stunden zeigte das Kontrollauge beginnende Reaktion, das mit der erhitzten Aufschwemmung geimpfte zeigte keine. Die Cornea wurde nun histologisch untersucht; die Kernveränderungen fanden sich reichlich im Kontrollauge, fehlten jedoch im andern. Das Fehlen der Kernveränderungen nach Wiederimpfung einer seinerzeit geimpften Cornea des Meerschweinchens scheint für die Frage der Immunität derselben von um so größerer Bedeutung, weil der makroskopische Befund, wie früher ausgeführt, oft keine eindeutige Schlußfolgerung zuläßt.

Sollte der nach der Impfung auf der Kaninchencornea auftretenden Keratitis Spezifität zukommen, so mußten Kontrollen dies entscheiden können. Löwenstein nun hat eine größere Reihe von Kontrollversuchen angestellt; er impfte mit Menschenserum Ekzempulsteln, Pemphigusblasen, Herpes zoster, abgeschabten Epithelien der Lippenschleimhaut Gesunder und mit Brandblaseninhalte. Er erhielt immer negative Resultate und kam daher zu dem Schlusse, daß die Spezifität des Virus festzustehen scheine. Auch Baum hat mit verschiedenstem Material (Pemphigus, Ekzem, Brandblase, Varicellen, Plasma Gesunder, Plasma hochfiebernder Erysipelkranker) Kontrollimpfungen mit negativem Erfolge durchgeführt. Da wir größeren Wert auf den Nachweis der Spezifität der geschilderten mikroskopischen Veränderungen legten, haben wir uns mit Rücksicht auf die angeführten zahlreichen Versuche der genannten Autoren auf neun makroskopische Kontrollfälle (mechanische Schädigung, Herpes zoster, Herpes genitalis) beschränkt, welche keine der Herpesfebrilis-Impfung ähnliche makroskopische Reaktion zeigten. Die mikroskopischen Kontrollen wurden in der Weise durchgeführt, daß Kaninchen- und Meerschweinchenaugen nach dem früher für den Herpes angegebenen Verfahren mit verschiedenstem Material geimpft wurde und nach Ablauf von 24 Stunden mit der gleichen Technik histologisch untersucht wurde. So verimpften wir in 19 Kontrollen Menschenserum, Brandblaseninhalte, Pferdeserum, Reizserum einer Pirquetreaktion und deren Kontrolle, Impetigo contagiosa, Pneumokokkenreinkultur, Eiter eines Panaritiums und Vaccine. Ferner schädigten wir die Cornea mechanisch durch Impfen mit steriler Lanzette, thermisch durch Verbrennung mit glühen-

der Zupfnadel, chemisch durch Kalilauge und Salzsäure. In keinem Falle fanden wir die oben geschilderten Kernveränderungen. Die meisten Kontrollen wurden sowohl beim Meerschweinchen als auch beim Kaninchen durchgeführt.

Obwohl wir unsere Kontrollversuche noch nicht als abgeschlossen betrachten, so erlaubt uns das Ergebnis der bisherigen doch den Schluss, daß die beschriebenen Kernveränderungen in der Cornea für die Impfung mit Herpes febrilis charakteristisch sind. Es erhebt sich nun selbstverständlich die Frage nach Natur und Wesen dieser Kernveränderungen.

Wir glauben speziell in den jüngeren Stadien, wo es noch nicht zur Bildung jenes kompakten Innenkörpers gekommen ist, wo sich dieser in seinem Kontur von übrigen Kernrest noch nicht so scharf abhebt, und jenen Bildern, wo der wahrscheinlich durch Alkoholwirkung bei der Fixation entstandene halbmond- oder ringförmige Raum um diesen noch nicht vorhanden ist, einen Wegweiser für die Deutung der Gebilde zu erblicken. Es macht hier nämlich den Eindruck, als würde eine Entmischung des Kernes statthaben, als trennte sich chromatische und achromatische Substanz (beziehungsweise Basi- und Oxychromatin) unter Abnahme der ersteren, welche an die Kernperipherie rückt und die Kernmembran verdickt. Die achromatische Substanz bleibt als homogene Masse im Zentrum zurück. Vielleicht kommen zu dieser einfachen Entmischung noch Gerinnungs- und Fällungsvorgänge, welche das Zunehmen an Dichte in den älteren Stadien erklären würden.

Die Annahme, daß es sich um eine degenerative Zellveränderung mit Hyalin- oder Glykogeneinlagerung im Kern handeln könnte, glauben wir mit Rücksicht auf das färberische Verhalten der in Rede stehenden Gebilde ablehnen zu können. Daß es sich nicht um einen normalen Kernbestandteil, den normalen Nucleolus handeln kann, geht, wie wir glauben möchten, aus ihrer Beschreibung und den beigegebenen Abbildungen zur Genüge hervor. Größe, Konsistenz und färberisches Verhalten beweisen dies mit Sicherheit. Ferner sind die gefundenen Gebilde anscheinend kompakt, von den vereinzelt gesehenen Granulierungen abgesehen, homogen und zeigen nie Vakuolen. Was uns schließlich ein wichtiger Beweis dafür zu sein scheint, daß wir es nicht mit Nucleolen zu tun haben, ist der Umstand, daß wir nicht selten verhältnismäßig große, einmal sogar einen stark gequollenen vakuolisierten Nucleolus neben dem Gebilde im Kern beobachten konnten. Seine Größe schloß mit Rücksicht auf die Konstanz der Nucleolarmasse in einem Kern die Auslegung aus, daß in dem Fall nur aus einem Nucleolus das besprochene Gebilde entstanden und ein zweiter unveränderter neben ihm zur Ansicht gekommen wäre. Schließlich entspricht auch das geschilderte färberische Verhalten der Gebilde nicht dem Verhalten von Nucleolen, und wenn wir auch im allgemeinen annehmen, daß sämtliche Bestand-

teile der Zellen amphophil sind und sich nur das eine Mal leichter mit sauren, das andere Mal leichter mit basischen Farbstoffen anfärben und infolge dessen aus der Färbbarkeit eines Gebildes kein sicherer Schluß auf seine Natur erlaubt ist, so glaubten wir doch den Befund bei der Heidenhain-Eisenhämatoxylinfärbung für eindeutig halten zu können, wo die Nucleolen und die besprochenen Binnenkörper sich zwar erst gleichmäßig mit Farbstoff beladen, der Binnenkörper aber dann bei der Differenzierung viel schneller den Farbstoff abgibt als der Nucleolus, so daß zu einer Zeit, wo der Nucleolus noch tief schwarz gefärbt ist, das Gebilde nur mehr lichtgrau erscheint. Wenn wir so mit Sicherheit glauben, annehmen zu dürfen, daß die geschilderten Gebilde weder normale noch pathologisch veränderte Nucleoli sind, so müssen wir freilich die Frage, wieweit an den Entmischungsprozeß Nucleolarmasse beteiligt ist, offen lassen.

Wir glauben in diesen beschriebenen Kernveränderungen bestimmte Degenerationsvorgänge zu sehen, welche, mit einer gleich zu besprechenden speziellen Form der Chromatolyse wichtige Analogien zu geben scheint, wenn wir sie auch mit dieser nicht ohne weiteres identifizieren wollen.

Heidenhain, Flemming, Platen, Lukianow u. a. haben solche Veränderungen wiederholt in tierischen Zellen beschrieben. Heidenhain u. a. unterscheiden im Kern eine oxiphile und eine basophile Chromatinsubstanz, erstere färbt sich mit sauren, letztere mit basischen Farbstoffen. Das Oxychromatin schwindet während der Prophasen der Mitose, wird in den Tochterkern wieder aufgebaut, soll vielleicht die vegetative Funktion ausüben, Proreiche Gruppen durch Synthese zu erzeugen und abzuspalten, welche dann vom Basichromatin assimiliert werden; Kerne, die nicht mehr in Mitose eintreten, sind häufig arm an Basis, reich an Oxychromatin. Bei den von den genannten Autoren beschriebenen Kernveränderungen entweicht nun das Basichromatin an die Kernmembran, verdickt dieselbe, während das Oxychromatin im Zentrum zurückbleibt. Heidenhain u. a. bezeichnen den Vorgang als Chromatolyse. Seine Abbildungen — es handelt sich dort um Zellen aus der Beckendrüse des Tritons, er fand sie aber auch in den Epithelzellen von Niere, Blase und Darm — gleichen unseren Kernveränderungen im höchsten Maße. Die reinliche Scheidung der beiden Chromatine tritt nach dem zitierten Autor bei Biondi-Färbung am schönsten zutage. Ebensolche chromatolytische Kernveränderungen wurden auch bei Tieren der höheren Wirbeltierreihe beschrieben, es sei an die Befunde Nissens im Epithel der sezernierenden Brustdrüse bei Hündinnen erinnert.

Die von uns im Epithel der mit Herpes febrilis geimpften Tiercornea beschriebenen Kernveränderungen haben, insbesondere in Biondi-

Präparaten mit den chromatolytischen Figuren Heidenhains so große Ähnlichkeit, daß wir dieselben im Sinne einer eigenartigen Form der Chromatolyse auffassen möchten und sehen in ihnen eine Kernreaktion degenerierender Zellen. In dieser Auffassung werden wir einerseits durch die Beschreibung der Chromatolyse der zitierten Autoren bestärkt, andererseits aber auch durch den Umstand, daß auch unsere Kernveränderungen in offenbar beschädigten Zellen auftreten, und daß sie nur in Zellen mit amitotischer, nie mit mitotischer Teilung zu sehen waren. Wir wollen jedoch nochmals betonen, daß wir die Vorgänge an unseren Kernen nicht mit der Chromatolyse Heidenhains ohne weiteres identifizieren wollen, daß wir aber glauben, daß es sich hier um im weiteren Sinn des Wortes analoge Reduktions- und Entmischungsvorgänge der Chromatine handelt. Diese Kernveränderungen können wohl nicht als für die Herpesinfektion spezifisch angesehen werden, denn es liegen in der Literatur eine größere Reihe von Angaben über Kernveränderungen bei tierischen und menschlichen Erkrankungen vor, welche sicher mit den hier beschriebenen in Parallele zu bringen sind (Unna, Kopytowski, Lipschütz, Friebes bei Herpes zoster, Löwenstein bei der Karpfenpocke, Lipschütz bei der Paravaccine und Herpes genitalis¹⁾). Diese Kernveränderungen scheinen somit eine nicht allzu seltene Art der Kernreaktion auf gewissen Noxen darzustellen. Das Auffällige und geradezu differentialdiagnostisch Wichtige liegt für unsere Versuche aber eben darin, daß diese Kernveränderungen auf der Kaninchencornea nur mit Material von herpetischen Affektionen zu erzielen ist.

Lipschütz meint, daß es sich bei den von ihm zuerst als Zosterkörperchen genauer beschriebenen, schon durch Unna und Kopytowski bekannten Kernveränderungen beim Herpes zoster um Einschlüsse im Sinne der Chlamydozoenlehre Prowazeks handelt. Er überträgt diese Auffassung auch auf die von ihm gleichzeitig und unabhängig von uns gefundenen Gebilde der Impfkeratitis der Kaninchen nach Impfung mit Herpes febrilis. Wir haben schon in früheren gelegentlichen Mitteilungen uns von dieser Anschauung Lipschütz' getrennt.

Schon nach dem morphologischen Verhalten scheint uns eine direkte Analogisierung dieser Kernveränderungen mit Einschlüssen nicht gerechtfertigt. Unter den in der Literatur als Kerneinschlüsse bei verschiedenen Affektionen mitgeteilten Befunden glauben wir zwei Gruppen unterscheiden zu müssen; in der einen (Varicellen, Karpfenpocke usw.) handelt es sich um analoge Veränderungen wie bei der Herpeskeratitis, in der anderen um im wesentlichen durchaus verschiedene Gebilde, welche

¹⁾ Inzwischen konnten wir gleiche Veränderungen bei Varicellen (Tyzzer) und bei der Herpes corneae-Keratitis nachweisen. (Ges. f. dermat. Mediz., Wien. 8. IV. 1921; Wien. klin. Wochenschr. 12. 1921.)

tatsächlich den als Protoplasmaeinschlüssen verschiedener Form bekannten Körperchen nahe zu stehen scheinen. In diese letztere Gruppe würden wir die Befunde Bonhoffs bei der Poliomyelitis, die Joest und Degens bei der Bornaschen Encephalitis der Pferde, vielleicht auch die Lentzschens Kernbefunde beim Passagevirus der Lyssa und die von Bosc und Councilman bei der Variola und andere rechnen. Bei der Herpeskernreaktion handelt es sich, wie wir glauben, um etwas mit diesen Veränderungen prinzipiell Verschiedenes. Hier sind es nicht umschriebene Gebilde in einem sonst nicht wesentlich veränderten Kern, der ganze Kern scheint vielmehr, wie die Größenzunahme und die charakterischen Veränderungen des Chromatins beweisen, mit in Mitleidenschaft gezogen zu werden. Die die Kernreaktion zeigenden Zellen sind einem degenerativen Prozeß anheimgefallen, der zu ihrer Abstoßung und ihrem Untergang führt. Eine Teilung der einschlußartigen Gebilde in eine große Anzahl scharf umschriebener, distinkter Elementarkörperchen, oder einen Aufbau aus solchen, wie sie Lipschütz beschreibt, und die er als Hauptargument für seine These anführt, konnten wir niemals beobachten. Die von uns gesehenen Bilder sprechen vielmehr für einen Verfall derselben in mehrere, ungleich große, homogene, den ursprünglichen Gebilden an Farbe und Konsistenz anscheinend gleichen Massen. Der Umstand, daß manchmal sämtliche Kerne der Riesenzellen die degenerative Kernreaktion zeigen, kann auf zweierlei Art erklärt werden. Entweder durch Auftreten der Veränderung in sämtlichen Kernen einer Riesenzelle oder durch amitotische Teilung degenerierter Kerne.

Löwenstein hat zufolge seiner ersten Mitteilung in Abstrichen von Herpesblasen anscheinend konstant die eingangs geschilderten Körnchen gefunden.

In Kontrollpräparaten von Brandblaseninhalte hat er dieselben vermißt. Deutlich waren sie in Aufschwemmungen von NaCl-Lösung und Menschenserum zu sehen, die 24 Stunden im Brutschrank gestanden waren. Auch im Bläscheninhalt von Schnittpräparaten, die mit Kernfarbstoff gefärbt wurden, hat Löwenstein diese Körnchenbildungen gesehen. Löwenstein kommt zu dem Schluß, daß diese polymorphen Körnchen für den Inhalt von Herpesblasen charakteristisch zu sein scheinen, daß aber vorläufig der Schluß nicht berechtigt ist, sie als den Erreger der Affektion anzusprechen. Zeeman und Kroy haben über ähnliche Granula berichtet, die neben Kokken und Stäbchen seiner Meinung nach als Erreger des Herpes febrilis in Betracht kämen. In einer späteren Publikation spricht Löwenstein über Befunde von mit Granulis vollgepfropften Zellen in Form von Doppelkörnchen, längeren oder kürzeren kokkenartigen Pünktchen in Cornealabstrichen und über Körnchen von blauschwarzer Farbe, die im Plasma von intakten Epithelzellen einge-

bettet sind. Ob letztere verdaute Granula sind, oder ob sie mit dem eingedrunghenen Virus in Beziehung stehen, kann er nicht entscheiden. In jüngster Zeit berichtet Löwenstein über einschlußartige, Elementar- und Initialkörperchen ähnliche, im Protoplasma gelegene Gebilde in abgeschabten Epithelzellen der Herpes infizierten Kaninchencornea, in deren Deutung er überaus vorsichtig sein zu müssen glaubt.

Diese von Löwenstein und Zeemann erhobenen Befunde können wir nicht bestätigen. Wohl glauben wir, in Herpesausstrichen und in Abstrichen der geimpften Tiercornea ähnliche Gebilde, wie Löwenstein sie beschreibt, gesehen zu haben, doch scheinen diese Befunde zu wenig charakteristisch und zu wenig regelmäßig, um ihnen eine besondere Bedeutung zuerkennen zu können. Ähnliche Bilder erhielten wir auch in Abstrichen von nicht herpetischen Affektionen. Lipschütz faßt diese Gebilde als die von ihm seinerzeit beschriebenen Cystokonien auf.

Fassen wir die wichtigsten Punkte unserer Untersuchungen zusammen, so kommen wir zu dem Schluß, daß dem Herpes febrilis verschiedenster Genese ein einheitliches, lebendes, wahrscheinlich filtrierbares Virus zugrunde liegt. Diese Folgerung erlaubt uns vornehmlich das Ergebnis der makroskopischen Reaktion, das regelmäßige Auftreten einer charakteristischen, der Keratitis herpetica des Menschen ähnlichen Veränderung auf der Herpes geimpften Tiercornea, ferner die hohe Verdünnungsmöglichkeit des wirksamen Bläscheninhaltes, die geringe Widerstandsfähigkeit desselben gegen höhere Temperaturen, die Ergebnisse der Immunreaktion und der geschilderten Hitzeversuche, die in manchen Fällen beobachteten eigentümlichen Allgemeinerscheinungen der affizierten Tiere und schließlich der Umstand, daß bei den gewählten Versuchstieren Kaninchen und Meerschweinchen eine ähnliche Reaktion auftritt. Löwenstein, Baum, Lipschütz, Dörr, Dörr und Vöchting sprechen sich diesbezüglich in gleichem Sinne aus.

Besonderen Wert haben wir bei unseren Untersuchungen auf die mikroskopischen Befunde gelegt und haben hier, wie oben beschrieben, jene eigentümlichen, der Chromatolyse Heidenhains ähnlichen degenerativen Kernveränderungen in den Epithelzellen der Tiercornea als für die Impfung mit Herpes febrilis charakteristisch befunden. Die Konstanz ihres Auftretens sowohl beim Kaninchen wie beim Meerschweinchen, ihr Fehlen in immunisierten Augen, ihr Vorhandensein in Augen mit künstlichen Hornhautnarben, ihr Fehlen in mit erhitzter Bläschenaufschwemmung geimpften Hornhäuten und in 19 verschiedenen Kontrollen und schließlich auch ihr Auftreten auch in der gekreuzten in der Passage rechtfertigen diese Annahme.

Literaturverzeichnis.

Baum, Dermatol. Wochenschr. **70**, 105. 1920. — Bonhoff, Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 12, S. 548. — Dörr und Vöchting, Rev. gen. d'Ophthalmologie **34**, 409. 1920. — Dörr, Rev. gen. d'ophthalmologie 1920, S. 281 und Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **65**, 104. 1920. — Flemming, Arch. f. Anat. u. Entwickl.-Gesch. 1885, S. 221. — Frieboes, Grundriß d. Hist.-Path. der Hautkrankh. Leipzig 1921, S. 28. — Grüter, zit. nach Löwenstein. — Heidenhain, Bardeleben, Handb. d. Anat. d. Menschen Bd. VIII, 1 u. 2, S. 144ff. — Heidenhain, Arch. f. mikroskop. Anat. **35**, 173. 1890. — Jöst und Degen, Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere **9**. 1911 u. **6**, 348. 1909. — Kooy, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **66**, 75. 1921. — Kraupa, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 43, S. 1236. — Lentz, Zeitschr. f. Hyg. **62**, 63. 1909. — Lipschütz, Wien. med. Wochenschr. 1921, Nr. 5, S. 232; Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 38, S. 836; Sitz.-Ber. d. dermat. Ges. in Wien v. 21. XI. 1920 u. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Wien v. 17. II. 1921. — Löwenstein, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 28, S. 769; Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **64**; 1920; Sitz.-Ber. d. ophthalm. Ges. in Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **65**, 399. 1920. — Löwenthal, Zeitschr. f. Krebsforsch. **5**, 197. 1907. — Luger und Lauda, Sitz.-Ber. d. dermat. Ges. in Wien v. 21. XI. 1920 u. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Wien v. 17. II. 1921. — Lukjanow, Arch. f. Anat. u. Physiol. Suppl.-Bd. 1887, S. 66. — Nissen, Arch. f. mikroskop. Anat. **26**, 337. 1886. — Platner, Arch. f. mikroskop. Anat. **33**, 180. 1889. — Prowatzeck, Handb. d. path. Protoz. 1912. — Stoker, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **65**, 298. 1920. — Tyzzer, Philipp. Journ. of Science I, Vol. 1, S. 4. 1906. — Unna, Handb. d. path. Anat. Orth, Berlin 1894, S. 154ff. — Zeemann, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **65**, 299. 1920.

(Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau [Direktor: Geh. Med.-Rat
Prof. Dr. Minkowski].)

Das Verhalten von Thrombocyten und Leukocyten im strömenden Blut und den inneren Organen nach intravenöser Zufuhr von Witte-Pepton.

Von

Dr. S. Seeliger und **Dr. H. Gorke**,
Assistenten der Klinik.

(Eingegangen am 4. Juni 1921.)

Ältere experimentelle Arbeiten von Fano, Schmidt - Mühlheim, Botkin und Samson - Himmelstjerna haben gezeigt, daß die Peptone dem menschlichen und tierischen Blut gegenüber eine ganz eigentümliche Eigenschaft haben, nämlich eine ausgesprochene, sehr schnell einsetzende Verminderung der Leukocyten und ferner eine deutliche Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit. Die Forschung war in der folgenden Zeit eifrig bemüht, für diese auffälligen Veränderungen des Blutes Erklärungen zu finden, um daraus Rückschlüsse zu ziehen, die von verschiedenen Gesichtspunkten aus für die menschliche Pathologie wichtig sind. Was die Leukopenie betrifft, so glaubt Delezenne, sie auf eine plötzlich auftretende Zerstörung der weißen Blutkörperchen durch das Pepton zurückführen zu müssen. Botkin hat als erster die Auflösung von Leukocyten und von Eiter in einer 1- und 10proz. Peptonlösung im Reagensglas verfolgen können. Für eine Leukolyse nach Injektion von Bakterienproteinen, Hemialbuminosen, von Peptonen, überhaupt von artfremdem Eiweiß spricht sich ferner Loewit aus. Im Tierversuch fand er sofort nach der intravenösen Zufuhr der eben genannten Eiweißsubstanzen eine Verminderung der weißen Blutkörperchen, nach einiger Zeit dagegen eine intensive Hyperleukocytose. Diesen Vorgang, die Ablösung der Leukopenie durch eine sich allmählich entwickelnde, aber sehr ausgeprägte und hohe Grade erreichende Hyperleukocytose faßt der Autor als eine Reizung der leukopoetischen Organe auf. Goldscheider und Jacob konnten die Versuche von Loewit bestätigen und zeigen, daß auch durch subcutane Zufuhr von Organextrakten (Milz, Thymus und Knochenmark) und durch Injektion von Hemialbuminosen, von Nucleinsäure und Bakterien-

aufschwemmungen im tierischen Organismus nacheinander eine Hypo- und eine Hyperleukocytose hervorgerufen werden könne. Ganz ähnliche, allerdings nicht so ausgeprägte Effekte erreichten die Autoren bei Kaninchen durch Abkühlung und durch Schläge auf den Nacken und das Abdomen der Tiere, also durch akute Schockwirkung. Als wesentliche Ursache der Hypoleukocytose nehmen sie nicht eine Leukolyse an, sondern eine Retention der weißen Blutkörperchen in den Capillaren und in den kleinsten Gefäßen der inneren Organe. Die weitgehendste, momentan erfolgende Verminderung des Blutes an Leukocyten konnten Ruechel und Spitta nach intravenöser Einspritzung von Pepton, Casein und Histon beobachten. Bei intravenöser Zufuhr von 0,3 bis 0,6 g Pepton zeigte sich eine Leukopenie bis zum Verschwinden der weißen Blutzellen und eine erhebliche Verzögerung der Blutgerinnung. Auch diese Untersucher neigen zu der Annahme, daß die veränderte Verteilung der Leukocyten in der Gefäßbahn und eine Retention in den kleinsten Blutgefäßen beim Zustandekommen der Leukopenie eine wesentliche Rolle spielen.

Weniger studiert als das Verhalten der Leukocyten nach der parenteralen Zufuhr von artfremdem Eiweiß war bis vor kurzer Zeit dasjenige der Blutplättchen. Pratt hat als erster nach der Peptonisierung von Hunden ein fast völliges Verschwinden der Thrombocyten gesehen. Nach einer Stunde war allerdings die Thrombopenie wieder aufgehoben. Für diesen Vorgang gibt er keine ausreichende Erklärung; er vermutet, daß die Plättchen auf der Höhe der Peptonwirkung in den inneren Organen zurückgehalten werden, und führt ihr allmähliches Neuauf-treten auf das Abklingen der Vergiftungssymptome zurück. Zu fast ähnlichen Untersuchungsergebnissen kam Aynaud, der berichtet, daß die Blutplättchen hauptsächlich in den Lebergefäßen retiniert werden. Hayem glaubt, daß durch artfremdes Serum eine sofortige Agglutination der Plättchen herbeigeführt werden könne.

Wir haben es nun unternommen, für die außerordentlich auffällige morphologische Veränderung des Blutes eine Erklärung zu suchen. Wir legten uns die Fragen vor:

Inwieweit ist die Peptonvergiftung zu vergleichen mit den Vorgängen der Anaphylaxie und des anaphlaktischen Schocks?

Kommt es zu einer Retention von Leukocyten und von Blutplättchen in den inneren Organen oder läßt sich die Leukopenie und die Plättchenverminderung auf eine andere Art und Weise erklären?

Wie gestaltet sich die Blutverteilung in den Organen und welche Erklärung läßt sich für die Veränderungen des hämatopoetischen Systems finden?

Kann die Leukopenie und Thrombopenie pharmakologisch beeinflußt werden?

Die Ähnlichkeit der klinischen Symptome der Peptonintoxikation mit denen des anaphylaktischen Schocks haben Biedl und Kraus veranlaßt, beide Vergiftungsvorgänge zu identifizieren. Das Bild der Peptonvergiftung besteht bekanntlich darin, daß nach der intravenösen Injektion sofort eine hochgradige Blutdrucksenkung mit maximaler Dilatation der vom Splanchnicus versorgten Gefäße eintritt (Fano, Thompson, Schmidt-Mühlheim), daß ferner, wie Popielski entdeckt hat, das parenteral einverleibte Pepton eine gesteigerte Tränen-, Speichel-, Pankreas- und Gallensekretion verursacht. Die Beeinflussung der Körperwärme im Sinne einer Temperatursenkung (H. Pfeifer), die Tonussteigerung des puerperalen Uterus (Pick und Fröhlich), die morphologischen Veränderungen und die verminderte Koagulationsfähigkeit des Blutes, die gastrointestinalen Erscheinungen (Breachbewegungen, spontaner Kotabgang), die Dyspnöe sind tatsächlich dem anaphylaktischen Bild außerordentlich ähnlich. Vor allen Dingen suchten Biedl und Kraus ihre Annahme der Identität des anaphylaktischen Schocks und der Peptonvergiftung damit zu stützen, daß einerseits die mit artfremdem Serum sensibilisierten Tiere nach Vorbehandlung mit Peptonen gegen die Reinjektion des Serums unempfindlich wurden, daß sie also durch das Pepton in ein Stadium der Antianaphylaxie gekommen waren, daß andererseits das Überstehen der anaphylaktischen Phase bei ihnen eine später hervorgerufene Peptonvergiftung wesentlich milderte.

Die Lehre der Wiener Autoren ist nicht unwidersprochen geblieben. Bekanntlich gibt es eine ganze Reihe von chemischen Körpern, von Seren und Bakterienextrakten, die eine anaphylaktoide Wirkung ausüben, sobald sie Versuchstieren eingespritzt werden, so z. B. das β -Imidoazolyäthylamin (Dale, Barger und Laidlaw), das Methylguanidin (Heyde), das Aalserum, das Viperidengift (Arthus) usw. Doerr und Seligmann haben jene organisch-chemischen Verbindungen zusammengestellt, die anaphylaxieähnliche Vergiftungsbilder hervorrufen, warnen aber ausdrücklich davor, aus diesen anaphylaktoiden Erscheinungen Analogieschlüsse zu ziehen, da dieselben durch völlig heterogene Substanzen ausgelöst werden. Auch Loewit wendet sich gegen die Gleichheit der Vorgänge bei der Peptonvergiftung und bei der Überempfindlichkeit und tritt dafür ein, daß der ersteren nur einzelne Symptome des anaphylaktischen Schocks zukommen. Von den namhaftesten Erforschern der Anaphylaxie haben sich hauptsächlich Friedberger und Besredka gegen die Gleichstellung dieser beiden schweren Vergiftungszustände ausgesprochen. Jüngst hat Mautner auf einen deutlichen Unterschied zwischen dem Pepton- und dem anaphylaktischen Schock aufmerksam gemacht. Er fand bei Hunden, denen vor oder im Beginn der Sensibilisierung die Milz exstirpiert

worden war, ein völliges Ausbleiben der Blutdrucksenkung und der anderen anaphylaktischen Erscheinungen, während durch nachfolgende Peptoninjektion ein richtiger Schock mit Blutdrucksenkung erzielt wurde.

Die Ergebnisse unserer an zahlreichen Kaninchen vorgenommenen Untersuchungen waren folgende: Bereits in den ersten Minuten nach der Injektion von Witte-Pepton trat eine erhebliche Blutdrucksenkung ein; dieselbe betrug durchschnittlich ungefähr 30—50 mm Hg. Durch Äthernarkose wurde die Blutdrucksenkung wesentlich gemildert. Die Blutgerinnungszeit war erheblich verlängert. Die Verzögerung des Gerinnungsvorganges betrug mehr als eine Stunde. Bei einigen Tieren konnte eine deutliche Temperatursenkung beobachtet werden (die bis 3,6° C ausmachte). Im allgemeinen wurde jedoch die Körpertemperatur wenig beeinflusst. Mehrere Male konnte eine Temperatursteigerung festgestellt werden. Harn- und Kotabgang waren ständige Begleiterscheinungen der Peptonvergiftung.

Unsere Untersuchungen erstreckten sich hauptsächlich auf die Verfolgung der morphologischen Blutveränderungen. Numerische Durchschnittswerte für die verschiedenen Formelemente des Kaninchenblutes lassen sich im allgemeinen nicht aufstellen. Die Zahlen schwanken ziemlich erheblich je nach dem Alter und der Größe der Versuchstiere.

Für die Anzahl der Erythrocyten fanden wir bei den untersuchten Tieren Werte zwischen 4 500 000 und 6 000 000, für die Leukocyten 6000—9500; die Plättchenzahl zeigte noch größere Ausschläge. Nach den Methoden von Wright und von Fonio zählten wir bei den einzelnen Tieren zwischen 350 000 bis 750 000 Plättchen.

Im Interesse der Kürze unserer Arbeit müssen wir auf die tabellarischen Aufzeichnungen der Blutveränderungen verzichten und können nur die Ergebnisse unserer Blutzählungen mitteilen. Die Erythrocytenzahl wurde durch die Peptoneinspritzungen sehr wenig oder gar nicht beeinträchtigt.

Was den Einfluß auf die Leukocyten anlangt, so zeigte sich bereits 5 Minuten post injectionem eine ausgesprochene Leukopenie. Die Leukocytenzahl betrug 15—20 Minuten nach der Peptonapplikation durchschnittlich nur noch $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{10}$ des Ausgangswertes. Senkungen der Leukocytenzahl von 8—9000 auf 800—1500 wurden gewöhnlich beobachtet, wenn 0,25—0,3 g Pepton pro Kilo Körpergewicht den Tieren intravenös zugeführt wurde. Eine Stunde nach der Einspritzung war bereits ein merklicher Anstieg der Zahl der weißen Blutkörperchen zu verzeichnen, der aber nicht den Normalwert vor der Injektion erreichte. 6 Stunden nach dem Peptonschock — die Tiere hatten sich meist völlig erholt — konnten wir im allgemeinen eine beginnende

Hyperleukocytose feststellen, die in den nächsten beiden Tagen noch zunahm und in Zahlen von 40—50 000 Leukocyten gipfelte, um dann schnell wieder zur Norm zurückzukehren. Bezüglich des Verhältnisses der Leukocyten untereinander können wir die Angaben von Schittenhelm, Weichardt und Grishammer bestätigen, daß die Lymphocytenkurve während des leukopenischen Stadiums erheblich ansteigt, wenn auch die Gesamtzahl derselben ebenfalls abnimmt, daß ferner an der Leukocytenverminderung hauptsächlich die Granulocyten beteiligt sind. Ein vermehrtes Auftreten von Eosinophilen in der freien Blutbahn konnten wir nach der Peptonisierung der Tiere nicht beobachten¹⁾. Schwenker und Schlecht, Bertelli, Falta und Schweeger haben darauf hingewiesen, daß während des anaphylaktischen Schocks eine auffällige Eosinophilie eintritt. Das Ausbleiben derselben bei der Peptonvergiftung stellt also einen deutlichen Unterschied gegenüber der anaphylaktischen Blutveränderung dar. Nun spielt gerade die Eosinophilie bei den Krankheiten, die beim Menschen auf anaphylaktische Wirkungen zurückgeführt werden, eine große Rolle (cf. Heuschnupfen, Serumkrankheit, Wurmerkrankungen, Bronchialasthma). Mit unseren Ergebnissen, daß eine Eosinophilie im Blute des peptonvergifteten Kaninchens ausbleibt, stimmen die Beobachtungen jener Autoren, die auf diese Blutveränderung geachtet haben, gut überein. In der Monographie von Schwarz über die Eosinophilie wird dargetan, daß von den meisten Untersuchern eine initiale Senkung der Eosinophilenzahl beobachtet wurde, die allerdings später häufig von einer deutlichen Zunahme dieser Zellen abgelöst wurde. Wir vermiften sowohl eine anfängliche als auch eine späte Eosinophilie. Wenn wir im Gegensatz dazu die auffällige Eosinophilie nach der Injektion von artfremden Eiweißkörpern bei sensibilisierten Tieren betrachten, die bereits am zweiten Tag Werte von 20% und am fünften und sechsten Tag die Akme des Anstiegs der eosinophilen Zellen erreicht (Schlecht), so müssen wir uns auf den Standpunkt stellen, daß bezüglich der Blutveränderungen die Peptonvergiftung nicht zu den anaphylaktischen Erscheinungen gehört.

Nach mehrfacher Zufuhr von Pepton trat jedesmal eine ausgesprochene Leukopenie ein, welche Zahlen von 800—1500 weißen Blutkörperchen erreichte und gegenüber der Erstinjektion keine Abweichung zeigte, also auch eine Späthyperleukocytose zur Folge hatte. Die eosinophile Reaktion war zwar mäßig, aber deutlich ausgesprochen, und betrug 8—10%. Wir befinden uns in diesem Punkte also in voll-

¹⁾ Eosinophile Leukocyten sind allerdings bei dem Vorhandensein der Pseudo-eosinophilen ziemlich schwer festzustellen; die grobe Granula der Eosinophilen läßt sie aber bei einiger Übung als solche erkennen.

kommener Übereinstimmung mit Schlecht, der verschiedene Eiweißkörper bei seinen Anaphylaxieversuchen in den Kreis seiner Betrachtungen zog.

Besonderes Augenmerk wandten wir den Untersuchungen über die Plättchenzahl zu. Ein völliges Verschwinden der Thrombocyten, wie es Aynaud beschreibt, konnten wir auch nach letalen Dosen — zwei Tiere starben am folgenden Tage nach dem Versuch — niemals sehen. Doch sank die Plättchenzahl nach massiven Dosen von 0,3—0,4 g pro Kilo Körpergewicht bereits in der ersten halben Stunde erheblich ab und betrug 20 Minuten post injectionem ungefähr $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ der Anfangszahl. Nach kleineren Peptonmengen (0,2 g) war die Wirkung weniger ausgesprochen; immerhin konnten wir auch hierbei im Verlauf von 1—2 Stunden eine deutliche Senkung in der Plättchenkurve beobachten. Nach 6 Stunden zählten wir die Hälfte des Ausgangswertes. Nach 24 Stunden war noch immer eine Thrombopenie zu erkennen. Unsere Untersuchungen sind demnach — wenn auch nicht erheblich — abweichend von den Zählungen von Degkwitz¹⁾, der allerdings kleinere Peptonmengen (0,15—0,175 g pro Kilogramm) einspritzte und den größten Tiefstand (ungefähr eine Abnahme um 60%) erst nach 24 Stunden beobachtete. Daß tatsächlich bereits im Verlauf der ersten halben Stunde die Blutplättchen zu einem großen Teil aus der peripheren Blutbahn verschwinden, werden die unten aufgeführten histologischen Untersuchungen beweisen. Auch nach mehrmaliger Injektion von Witte-Pepton zeigte sich eine Plättchenschwankung nach unten. Ein verschiedenes Verhalten der Thrombocyten gegenüber der Erstinjektion haben wir nicht feststellen können. Sehr bemerkenswert ist es, daß nach gleichzeitiger intravenöser Zufuhr von großen Adrenalindosen sowohl die Leukopenie, als auch die Thrombopenie ausbleiben, während subcutane und intramuskuläre Adrenalineinspritzungen auf das Eintreten der Leukopenie und der Plättchenabnahme nur einen ganz geringen Einfluß haben. Das intravenös injizierte Adrenalin hat also die Eigenschaft, die nach der Peptonvergiftung manifest werdende Leukopenie und Thrombocytenverminderung in weitestem Maße aufzuhalten.

Die Peptonwirkung auf die Blutverteilung im Organismus zeigt deutliche Unterschiede gegen die Norm. — Wenn auch nur eine Untersuchung der besonders blutreichen, beziehungsweise an Blutregeneration und Blutverarbeitung beteiligten Organe nahelag, so wurden doch andere Organe zur Verdeutlichung der Befunde ebenfalls herangezogen²⁾. Außer Milz, Lymphdrüsen, Leber, Knochenmark, Lunge wurden in

¹⁾ Die oben zitierte Arbeit von Degkwitz (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1920, H. 3 u. 4) erschien erst nach Abschluß unserer Untersuchungen.

²⁾ Die histologischen Untersuchungen wurden von Seeliger durchgeführt.

den meisten Fällen noch Nieren, Darm, Mesenterium, Hirn und seine Häute, Herzmuskel und Thymus untersucht.

Der Einfluß, den die geschilderten Injektionen auf die Zusammensetzung des Blutes und auf das hämatopoetische System hatten, war nun je nach Menge des injizierten Peptons ein graduell verschiedener, so daß wir im folgenden uns darauf beschränken, von unseren zahlreich erhobenen Befunden nur diejenigen anzuführen, die unter Außerachtlassung der extremen Erscheinungen bei starken Dosen zur Darstellung der Wirkung einer nicht lebensschädlichen Peptonvergiftung notwendig sind. Zur Kontrolle dienten Organe von gesunden Tieren, die in gleicher Weise mit denselben Färbemethoden verarbeitet wurden.

Während der Untersuchung ergab sich, daß die Peptonwirkung zu trennen ist:

1. In eine Beeinflussung des Gefäßsystems,
2. in eine wegen ihrer Verschiedenartigkeit besonders bemerkenswerten Wirkung auf das hämatopoetische System.

I. Beeinflussung des Gefäßsystems durch Pepton.

Schon bei Sektion oder Tötung der Tiere war eine vom Normalen abweichende Blutverteilung festzustellen. Die Organe waren durchweg mäßig vergrößert, ungemein blutreich, jedoch von schlaffer Konsistenz. Das Venengeflecht des Mesenteriums war sehr bluthaltig, ohne daß jedoch beim Durchschneiden ein bemerkenswerter Blutaustritt erfolgt wäre. Auf die Erfahrung weisen wir ebenfalls hin, daß unmittelbar nach der Injektion die Blutentnahme aus den Ohrvenen außerordentlich erschwert war, ja daß man in einer Zeitspanne von 5—10 Minuten z. B. die Randvene quer durchschneiden kann, ohne Blutaustritt zu sehen. Lungen und Peritoneum zeigten Neigung zu Ödembildung, die bei längerem Zuwarten recht stark wurde. In der Lunge traten sehr bald, meist 10 Minuten post injectionem, Blutungen auf, die größeren Abschnitten ein hämorrhagisches Aussehen verliehen. Das Herz sahen wir im Gegensatz zu unvergifteten Tieren in äußerst schnellen Kontraktionen, die jedoch sehr oberflächlich waren.

Histologisch ergab sich in den untersuchten Organen eine starke venöse Hyperämie. In der Milz waren die Sinus sehr erheblich erweitert, gut voneinander abgrenzbar. (Die Milz der peptonvergifteten Tiere bietet infolgedessen eine schöne Gelegenheit, das Verhalten der Sinusendothelien zu studieren.) Lymphdrüsen, Leber, Nieren, Darm, weiche Hirnhaut und besonders auch das Knochenmark zeigten starke Hyperämie. An den Arterien konnten keine Veränderungen wahrgenommen werden. Die Hyperämie erstreckt sich nur auf venöse Capillaren und kleinste Venen, etwa bis zum Durchmesser der Vena centralis in der

Leber. Größere Venen zeigten, wohl der Widerstandskraft ihrer Wandung entsprechend, keine derartige Erweiterung, doch waren sie stets prall mit Blut gefüllt. In der Leber waren besonders die Venae centrales stark erweitert, desgleichen auch die Capillaren, welche jedoch der erhöhten Strömungsgeschwindigkeit entsprechend nur bis zu einem gewissen Querschnitt Füllung mit Blutelementen zeigten, von denen weiter unten gesprochen wird.

Recht augenfällig ist die Hyperämie des Knochenmarks. Es kam Knochenmark der Rippen und des Oberschenkels zur Untersuchung, letzteres stets dem gleichen Abschnitt im oberen Drittel dieses Röhrenknochens entnommen. Und gerade beim fetthaltigen Mark des Oberschenkels zeigten sich die dreizipfeligen Lücken und Sinusräume zwischen den großen Fettzellen so extrem erweitert, daß im histologischen Bilde die mit Blutzellen überfüllten Sinusräume und Capillaren vorherrschend sind, die Fettzellen vollständig voneinander isoliert und auf ein Minimum zusammengedrückt erscheinen. Die Lunge ist gleichfalls stark hyperämisch. Die Capillaren und die Inter-alveolarräume sind so stark erweitert, daß Bronchiolen und die Alveolen bis auf ein Minimum zusammengedrückt, ja sogar mitunter ganz verschwunden sind. Ähnliche Verhältnisse in allen anderen Organen: Nieren: Thymus, Hirn, Darm. In der Muskulatur von Herz und Extremitäten jedoch keine Hyperämie.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß das intravenös eingeführte Pepton eine Hyperämie hervorruft, die durch Sinken des Blutdruckes, starke Verlangsamung des Blutstromes und gleichzeitige Überfüllung der Venencapillaren gekennzeichnet ist. Diese Erschlaffung mag durch Lähmung des Sympathicus oder durch Reizung des Parasympathicus hervorgerufen sein, jedenfalls ist sie zweifellos peripher vasomotorischen Ursprungs.

Es mögen noch folgende Momente hinzutreten:

1. Einerseits die durch zwar schnelle oder minimale Herzkontraktion hervorgerufene starke Verlangsamung des Blutstroms, andererseits macht die durch geringe Raumverkleinerung verminderte Diastole nur eine verringerte aktive Ansaugung aus den Vorhöfen möglich,
2. die bei der oberflächlichen Inspiration fehlende Saugwirkung des Thorax und die nahezu fortfallende Zwerchfelltätigkeit.

Infolgedessen tritt im venösen Anteil des Gefäßsystems, und zwar in dem am leichtesten erweiterungsfähigen, dem capillären, eine Stagnation ein.

II. Das Verhalten der Blutplättchen nach Peptoneinspritzung.

Diese Stagnation kann nicht ohne Einfluß auf das Blutbild bleiben. Vor allem sind es die Plättchen, die ja überall da, wo es sich um Blut-

ansammlungen handelt, reichlich vertreten sind, und von diesen Veränderungen beeinflußt werden. Der Gedanke, daß bei der Peptonthrombocytopenie die Blutplättchen in den inneren Organen zurückgehalten werden, liegt um so näher, als schon die oben genannten Autoren darauf hinwiesen, daß die Thrombocyten in der Leber zurückgehalten würden. In der Tat zeigte die Leber eine starke Überfüllung mit Plättchen.

Es muß aber erwähnt werden, daß auch die normale Leber und andere Organe reichlich Thrombocyten enthalten. Bei der Untersuchung der normalen Milz sahen wir mäßige, vor allen Dingen aber in der Lunge so ungeheure Plättchenmassen, wie sie kein anderes Organ enthält. Sie sind doch in allen venösen Capillaren zu finden, die sie mitunter ganz ausfüllen. Auch im Knochenmark fanden sich verschiedentlich nicht in den Sinus, wohl aber in den feinen Capillaren Plättchen in kleinen Schwärmen. Der Nachweis von Plättchen in den Lymphdrüsen gelang nicht.

Der geschilderte Befund wird durch Peptoninjektion verändert, und zwar dahin, daß im wesentlichen eine Zunahme der Plättchen in den eben beschriebenen Orten erfolgt.

Das Organ, in dem die Blutplättchen wohl am stärksten zurückgehalten wurden, ist die Milz. Wir fanden: Sinusräume und Capillaren enthalten zwar reichlich Erythrocyten, doch sind sie in großen Gebieten, besonders in den geschilderten maximal erweiterten Sinusräumen durch dichte Plättchenmassen, oft ohne andere zellige Beimengungen, ersetzt. Auch in der Pulpa finden sich Plättchen in großen Schwärmen. Mitunter sahen wir Bilder, die mit der Entstehung eines Thrombus Ähnlichkeit hatten. Gelegentlich erschien die Milzkapsel abgehoben und der entstandene Raum war ausgefüllt von schicht- und streifenförmig angeordneten Blutplättchen, Erythrocyten und einem feinen Geflecht von Fibrinfäden. Ähnliche Verhältnisse in einzelnen Sinus. Auch die Leber zeigt erhöhten Gehalt an Blutplättchen. Während im normalen Organ in den Capillaren Erythrocyten nebst Leukocyten vorherrschen, sehen wir in der Peptonleber die Capillaren, insbesondere die Zentralvenen, prall gefüllt mit Plättchenmassen, gelegentlich allerdings mit Erythrocyten zusammen in wechselnder Anordnung. Schon bei schwächerer Vergrößerung ergibt sich ein charakteristisches Bild. Die zu den Zentralvenen strahlenförmig angeordneten Lebercapillaren sind ebenfalls mit Plättchen gefüllt, jedoch nur so weit, bis die Capillare einen bestimmten geringen Querschnitt erreicht hat. Auf diese Weise entstehen charakteristische sternförmige Bilder der blutgefüllten Zentralvenen mit einmündenden Capillaren.

Gleichzeitig sei darauf hingewiesen, daß die Plättchen in den geschilderten Mengen sich auch in allen anderen Organen nur in Capillaren, größeren bis mittleren, zeigen.

In den Lymphdrüsen wurden Plättchen nur in recht geringer Zahl gefunden, doch konnten in den Capillaren sowie in den erweiterten Randsinus Plättchenschwärme nachgewiesen werden.

Auch im Knochenmark fanden wir in den erweiterten Capillaren und Sinusräumen größere Mengen von Blutplättchen.

Die nach den Plättchenbefunden in normaler Lunge berechnete Erwartung erfüllte sich nicht. Die Peptonlunge zeigte sogar weit weniger Plättchenmassen als die normale Lunge. Das Ergebnis fand bei späteren Versuchen immer wieder Bestätigung. Was die übrigen Organe anbetrifft, so läßt sich sagen, daß die Plättchen überall dort, wo es sich um venöse Capillaren handelt, in dichten Massen auftreten, aber auch nur dort. So z. B. wollte es uns nicht gelingen, in den Glomerulusschlingen der Niere Plättchen zu sehen, während Capillarvenen der Nieren größere Mengen aufwiesen.

Die feinen Capillaren in den Zotten des Darmes enthielten normale Blutelemente, aber nur in extremen Fällen ein Plättchen, während die sie aufnehmenden venösen Capillaren der Darmwandung sich prall gefüllt mit Plättchen zeigten. Auch hier wieder die Erscheinung, daß die Plättchen bei der herrschenden langsamen Strömungsgeschwindigkeit des Blutes einen bestimmten Gefäßquerschnitt bevorzugen.

Ein übersichtliches Bild ergaben Schnitte durch Hirn und Hirnhäute. Die Capillaren waren zum großen Teil mit Plättchen vollgepfropft, die wieder nur in einem bestimmten Querschnitt zu finden waren.

Auf die bekannten physiologischen und morphologischen Eigenschaften der Plättchen sei hier nicht eingegangen. So große Aufmerksamkeit sie in letzter Zeit auf sich zogen, ist ihr Vorkommen innerhalb der Organe jedoch noch wenig erforscht. Le Sourd, Pagniez und Eppinger fanden sie in der Milz, und zwar besonders zahlreich nach Blutentziehungen in der Umgebung der Malpighischen Körperchen. Foa und Carbone fanden sie ebenfalls in der Milz. Die Vermutung, daß sie in der Milz entstünden, wurde durch die Tatsache widerlegt, daß sie nach Splenektomie im Blute weiterhin vorkamen. Während vorher Leber und Knochenmark plättchenfrei waren, traten diese Gebilde nach diesem Eingriff in Leber, Lymphdrüsen und Knochenmark auf. So lag die Vermutung nahe, daß die Milz nur Untergangsort sei und nach ihrer Entfernung andere Organe diesen Teil der Funktion übernehmen. In letzter Zeit betonte besonders Kaznelson die thrombolytische Funktion der Milz.

Zunächst glauben wir eine Erklärung der oben geschilderten Befunde geben zu können. Bekannt ist ja das Verhalten der Blutplättchen im strömenden Blut, auf das wohl zuerst Aschoff und Bennike hingewiesen haben, durch den glücklichen Vergleich der Plättchen mit kleinen, etwa in einem Flußbett suspendierten Teilchen und deren

Schicksal bei Hindernissen, Wirbeln, stehenden Wellen und Zusammenfluß ungleicher Ströme.

Ebert und Schimmelbusch geben ein anschauliches Schema über das Verhalten der Blutzellen im normalen, im langsamen und stark verlangsamten Blutstrom. Unsere Bilder deckten sich mit dem für eine stark verlangsamte Blutströmung festgelegten Schema. Wo Capillaren nicht lediglich mit Blutplättchen ausgefüllt waren, zeigten sich die Thrombocyten randständig, reichlich mit Leukocyten untermischt, und überließen den Erythrocyten die Mitte. Ein weiterer Beweis für die Blutstromverlangsamung nach Peptoninjektion! Es kann aber nicht verschwiegen werden, daß wir in einzelnen Venen verschiedener Organe gegenteilige Befunde erhoben: Erythrocyten und Leukocyten dicht verklumpt, randständig, und das wahrscheinlich noch durchgängige Lumen ausgefüllt mit Plättchen.

Da manche Bilder, besonders in größeren Capillaren, mit einer Pfropf- oder Thrombenbildung große Ähnlichkeit hatten, ist die Frage aufzustellen, ob es in Wirklichkeit zu einer ausgedehnten Thrombenbildung kommen kann. Die beiden morphologisch wichtigen Merkmale einer beginnenden Thrombose, die fermentative Ausscheidung eines festen Faserstoffes und die Agglutination der Blutzellen, wirbelartige und streifenförmige Anordnung der Plättchen, waren festzustellen. Makroskopisch fanden wir bei der Öffnung größerer Gefäße keine Gerinnsel oder Thromben. Das mag daher kommen, daß das in größeren Gefäßen zirkulierende Blut des Peptontieres fast plättchenfrei ist, wie unter anderem Thrombocytenzählungen des aus der rechten Herzkammer entnommenen Blutes ergaben.

Wir halten es nicht für unmöglich, daß bei toxischen Peptondosen eine echte Thrombosierung der Venencapillaren eintreten kann, sei es infolge der verlangsamten Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, sei es durch eine direkte Beeinflussung der Gerinnungsvorgänge durch Pepton, in dem Sinne, daß das artfremde Eiweiß die zur Entstehung der Thrombokinase aus Leukocyten und Plättchen notwendige Fremdkörperreizung ersetzt, ähnlich der eine Thrombose hervorrufenden Giftwirkung bei mancherlei Infektionskrankheiten.

Ehe wir uns nun dem Verhalten anderer Blutelemente zuwenden, müssen wir noch folgende Einwirkungen bei der Peptoninjektion auf die Plättchen erwähnen. Es sind:

1. eine erhöhte Zerstörung,
2. eine gesteigerte Neuproduktion der Thrombocyten.

Was letztere anbelangt, so sahen wir im Knochenmark eines schon 10 Minuten nach Einverleibung von Pepton getöteten Tieres zahlreiche Bilder, die die Plättchenentstehung aus Megakaryocyten deutlich machten. Sie deckten sich weitgehend mit den von Wright, Ogata,

Schridde und Naegeli mitgeteilten Beobachtungen. Im Gegensatz zu den gelegentlich von uns an menschlichem und tierischem Knochenmark erhobenen Befunden waren sie so zahlreich, daß ihre gehäufte Entstehung mit der Peptonwirkung bzw. der durch sie bedingten Plättchenarmut wohl in Zusammenhang zu bringen sind.

Diese Neuproduktion hängt mit dem Verschwinden der Plättchen auf das innigste zusammen. Über das Schicksal der Plättchen liegen außer Vermutungen verschiedener Autoren nur die Untersuchungen von Bernhard vor. Er unternahm den Nachweis, daß hauptsächlich in der Milz, aber auch, besonders unter pathologischen Verhältnissen bei Infektionskrankheiten, in Leber und Mesenteriallymphdrüsen die Plättchen einer Phagocytose anheimfallen.

Diese Angaben fanden wir in vollem Umfange bestätigt. Die Plättchenphagocytose bei der Peptonwirkung war zwar nicht so stark wie bei Infektionskrankheiten, aber deutlich über die Norm vermehrt. Wir konnten die Aufnahme und Verarbeitung der Plättchen durch Phagocyten in allen Stadien sehen. Als charakteristisch für die Plättchen können wir angeben: Während die Thrombocyten im Schnitt an Größe stark variieren, je nach Differenzierungsgrad sich als bläuliche, violette — violettrote — leuchtend karmoisinrote, strukturlose Scheiben darbieten, nehmen sie im phagocytierten Zustande bald eine körnelige Beschaffenheit an. Sie gleichen in diesem Zustand vollkommen den jungen Thrombocyten im Knochenmark, die, entweder im Begriff, sich einzeln oder als Plättchenschwänze abzuschnüren oder frei in den Sinus sich befinden, aus azurophilen Körnchen in blaßblauer bis zart violetter Grundsubstanz bestehen. Das weitere Schicksal läßt sich in zwei Stadien schildern:

1. Die sich bläulich färbende Grundsubstanz scheint verschwunden, so daß die Körnchen in einem hellen Hof zu liegen scheinen,
2. die an Größe verschiedenen Granula nehmen ab bis zum völligen Verschwinden.

Als hauptsächlichste Untergangsstätte der Plättchen fanden wir die Milz, doch sahen wir die gleiche Phagocytose auch in den Lymphdrüsen und in der Leber, in der sie sowohl durch die großen, aus der Milz eingeströmten Phagocyten, wie auch durch die Kupfferschen Sternzellen stattfanden. Beim splenektomierten Tier trat die bekannte Vermehrung der Plättchen in Leber und Lymphdrüsen und gleichzeitig auch verstärkte Phagocytose auf.

Den Nachweis, daß in der Milz auch andere Zellen als die Makrophagen sich an der Phagocytose der Thrombocyten beteiligen, konnten wir nicht bringen. In dünnsten Schnitten ($1-2\mu$) zeigten die langen, schmalen, von den Ringfasern umgebenen Endothelzellen der sich bei der Peptonmilz besonders deutlich darbietenden Endothelleisten, die nach Rauber - Kopsch phagocytäre Eigenschaften besitzen, keine zelligen Einschlüsse. Schienen gelegentlich Plättchen intracellulär

zu liegen, so erwiesen sie sich bei Handhabung der Mikrometerschraube und noch besser bei kleinen Bewegungen des Spiegels unter dem Kondensator, wobei ja Zellen und Bestandteile verschiedener Ebenen auseinanderweichen, als darüber oder darunter liegend. Auch fehlte das für Phagocytose so wichtige Merkmal der Bildung eines hellen Hofes. Bernhard, der im Zustand der „Entzündung“ günstige Bedingungen für einen Zelldurchtritt durch die Endothelleisten sieht, hat im Stadium des akuten Milztumors auch innerhalb der die einzelnen „Sinus begrenzenden Endothelien“ Blutplättchen gefunden mit der Erklärung, daß bei der durch enormen Zelluntergang hervorgerufenen starken Beanspruchung der Endothelien das „protoplasmatisch syncytiale Endothelmateriale“ sich an der Verarbeitung der andrängenden Zellen beteiligt, „sich gewissermaßen entdifferenziert und so die großen monocytären Pulpazellen in ihren bluzerstörenden Funktionen unterstützt“. Nur in diesen einen Punkte können wir Bernhard nicht bestätigen. Uns stand leider keine Scharlachmilz zur Verfügung, auf die Bernhard wohl hauptsächlich seine Befunde zurückführt, doch sahen wir auch in Typhusmilzen bei einer enorm gesteigerten, sich auch auf die Plättchen ausdehnenden Phagocytose keine intraendothelialen Thrombocyten, ja wir mußten immer wieder feststellen, daß die Phagocyten erst in einem gewissen Stadium, d. h. bei genügender Größe von Kern und Protoplasma phagocytäre Eigenschaften hatten.

Ob nun die von Bernhard untersuchten Organe im Stadium des akuten Milztumores dem von ihm vorausgesetzten Grad der Entzündung besser entsprechen und so die Beteiligung von Endothelien an der Verarbeitung von Blutzellen erkennen ließen, können wir auf Grund weiter unten zu schildernder Erfahrungen nur als möglich hinstellen. Sonst aber erhielten wir bei gleicher Färbemethode und Anwendung des uns zu stark erscheinenden Differenzierungsgrades zumeist die gleichen Bilder wie Bernhard. Wir weisen jedoch darauf hin, daß Phagocyten und Kupffersche Sternzellen, die lediglich Thrombocyten und keine anderen Zellen in sich aufgenommen hatten, uns nicht zu Gesichte kamen. Wenn daher Kaznelson und E. Frank auf die Milz als hauptsächlichste Untergangsstelle der Plättchen hinwiesen, so ergab sich nächst den Befunden Bernhards aus unseren Untersuchungen die Berechtigung dieser Annahme.

III. Wirkung des Peptons auf die Leukocyten.

Wenden wir uns anderen Blutelementen zu, so hat hier die Art der Peptonwirkung Geltung, die wir einleitend eine Wirkung auf das hämatopoetische System nannten. Hierher gehört auch die wegen des Zusammenhanges schon eben geschilderte Beeinflussung von Entstehung und Untergang der Thrombocyten. Die Wirkung auf die Leukocyten ist eine ähnliche.

Die cytologische Blutuntersuchung ergab ja eine Leukopenie mit anschließender Leukocytose, und die Frage nach dem Verbleiben der Leukocyten bot dasselbe Interesse wie die nach dem Schicksal der Thrombocyten.

Eine einfache Erklärung gab ihr reichliches Vorhandensein in den erweiterten Venencapillaren. Dort waren die Leukocyten, d. h. Pseudo-eosinophilen teils mit anderen Blutzellen untermischt, teils klumpig oder streifig angeordnet, bei starker Vermehrung gegen die Norm. Gelegentlich fand sich ein Megakaryocyt als Äußerung der Knochenmarksreizung.

Eine besondere Beachtung verdient die Lunge. Bei ihr ist die Peptonwirkung ja besonders sinnfällig. — Die Anhäufung von Leukocyten in den Capillaren nahm mitunter einen erstaunlichen Umfang an. An manchen Stellen waren diese Zellen in die Alveolen ausgetreten. Könnte man sie als selbständige Lebewesen ansprechen, so würde am besten zum Vergleich dienen: Sie fliehen nach Möglichkeit aus dem peptonhaltigen strömenden Blut, suchen durch Zusammenballen sich einer Einwirkung zu entziehen und flüchten in die feinsten Gewebsspalten.

Schon Goldscheider beobachtete nach Injektion von Organextrakten, Proteinen usw. bei gleichzeitiger „Hypoleukocytose“ einen auffallenden Reichtum der Lungencapillaren an Leukocyten und betont dabei den großen Gegensatz zwischen der Armut der großen Gefäße an weißen Blutzellen und dem starken Leukocytengehalt der kleinen Gefäße und Capillaren. In anderen Organen sah er keine Vermehrung. Eine besonders starke Anhäufung der Leukocyten fanden wir um die feinsten Bronchien und Bronchiolen in haufen- bzw. ringförmiger Anordnung. Es ergaben sich Bilder, die mit den von Schlecht und Schwenker geschilderten größte Ähnlichkeit hatten. Diese Autoren fanden in der Lunge des im anaphylaktischen Schock gestorbenen Kaninchens unter anderem eine wallartige Anordnung von Eosinophilen um die Bronchien, die einen Vergleich mit Befunden bei Dermatosen, Enteritis, Wurmkrankheiten und vor allem Asthma bronchiale zuläßt. Da bei Kaninchen die tinktorielle Unterscheidung von Leukocyten im Schnitte bisher sehr schwierig erscheint, und auch uns dahingehende Versuche extremster Differenzierung nicht die nötige Sicherheit in der Unterscheidung gaben, ist hierbei zu bemerken, daß es sich bei diesen, sowie später zu schildernden Befunden um die Leukocyten, d. h. um die den eosinophilen Leukocyten durchaus ähnelnden sog. „Pseudoeosinophilen“ des Kaninchens handelt.

Die älteren Autoren, von denen wir hier wieder nur Goldscheider nennen, schrieben diese Art von Leukopenie einer negativen Chemotaxis zu. Diese Auffassung scheint ganz verlassen zu sein. Insbesondere ist es Naegeli, der auf Grund eigener Forschungen und unter Berufung auf die Arbeiten verschiedener Autoren die Möglichkeit einer negativen Chemotaxis, d. h. eine Abstoßung der Leukocyten aus der Blutbahn nicht gelten läßt. Unter Ausschluß des die Knochenmarkfunktion lähmenden Typhustoxins hält er diese Leukopenie mit anschließender Leukocytose für den „morphologischen Ausdruck hochgradiger biologischer Änderungen in der Knochenmarksfunktion“. Die verschiedentlich geschilderten Folgeerscheinungen mannigfacher intravenöser und subcutaner Injektionen nennt er eine „capillarattraktive Wirkung“, die er damit begründet, daß die *Materia peccans* in Lungen- und Lebercapillaren von den Leukocyten angegriffen werde, und somit bis zum Eintritt einer Mehrleistung der leukopoetischen Organe die ungleiche Verteilung der Leukocyten entstehe.

In voller Würdigung der wichtigen Rolle, die das Knochenmark bei dem Zustandekommen von Leukopenie spielen kann und bei jeder

Leukocytose spielen muß, konnten wir bei unseren Versuchen, die stets ein sofortiges Auftreten von Leukopenie bei der Injektion zeigten, morphologisch eine Funktionsschädigung des leukopoetischen Systems nicht feststellen, obwohl bei der geschilderten maximalen Erweiterung von Capillaren und Sinus im Knochenmark eine schädigende Einwirkung des peptonhaltigen Blutes erleichtert und durchaus möglich erscheint. Nach unseren Beobachtungen beschränkte sich der Leukocytenreichtum nicht auf Leber und Lunge, sondern trat in allen capillarreichen Organen auf. Da sich diese Leukocyten im Knochenmark in nichts von den in den übrigen Organen gefundenen unterschieden, sind sie ebenfalls als reife, im strömenden Blut gewesene Zellen anzusehen, die aus gleichen Ursachen in die Capillaren gelangten.

Eine Überfunktion des leukopoetischen Knochenmarkanteils, die neben einem allmählichen Wiedereintritt der Leukocyten in das strömende Blut die reaktive Leukocytose erklärt, konnten wir in späteren Stadien feststellen. Im Knochenmark von einem Tier, bei dem die Zählung beginnende Leukocytose ergab, zeigte sich eine Vermehrung granulierter unreifer Zellen.

Auf Grund dieser Beobachtungen und in Erwägung der plötzlichen Wirkung der Peptoninjektion, die ein sofortiges Verschwinden der Leukocyten aus der Blutbahn hervorruft, erscheint uns auch hier wie bei den Plättchen die Capillarerweiterung bei verlangsamtem Blutstrom die Ursache für das Verbleiben der Leukocyten in den inneren Organen zu sein, halten aber nicht für ausgeschlossen, daß die negative Chemotaxis dabei eine Rolle spielt.

Diese sich in Leukopenie äußernde Wirkung läßt sich jedoch nicht so eng abgrenzen, denn es zeigten sich weitere Folgeerscheinungen als Zeichen, daß die geschilderten Vorgänge die plötzliche Verminderung von Leukocyten nicht restlos begründen. Wir sahen, daß gleichzeitig eine Leukophagie eingesetzt hatte. Wir schreiben dies einer direkten Wirkung des Peptons zu, die — sei es als Gift die Leukocyten schädigend und zum Untergang vorbereitend, sei es ähnlich der Toluyldiaminwirkung die phagocytären Elemente reizend — auf Kosten der Erythrophagie eine verstärkte Leukophagie eintreten läßt. Schon in normalen Organen, Milz, Leber, Knochenmark, sehr selten in Lymphdrüsen, lassen sich mühelos die Verhältnisse der Phagocytose studieren; dort ist die Erythrophagie vorherrschend. Aber auch die Aufnahme und Verarbeitung von Leukocyten läßt sich in mannigfaltigen Stadien studieren. Besonders in der Milz lenken Häufchen von kreisrunden Körperchen verschiedener Größe, die wegen ihrer stark basophilen Eigenschaften dunkelblau bis schwarz erscheinen, die Aufmerksamkeit auf sich. Bender erkannte in ihnen die Reste

zerstörter Leukocyten. Sie erweisen sich nebst Erythrocytenrümmern stets in Makrophagen eingeschlossen. Deren Protoplasma ist sehr schlecht färbbar und in allen Organstücken, die in irgend formalinhaltiger Flüssigkeit fixiert sind, meist nur am schwach gefärbten Protoplasmasaum zu erkennen. Sicherlich ein Grund, weshalb in der Literatur so viel von Zellrümmern in Pulpa und Sinus die Rede ist.

So schwierig es war, in normalen Organen diese Einschlüsse von phagocytierten Leukocyten herzuleiten, um so anschaulichere Bilder bot die Peptonwirkung. Es genüge die Schilderung von Befunden bei Tieren, deren Organstückchen wir unmittelbar nach Injektion von 0,3 g Pepton pro kg Körpergewicht fixierten.

Milz: Hauptsächlich in der Pulpa zahlreiche Makrophagen, manche nur in Erythrophagie — alle Stadien der Verarbeitung zeigend, vom frisch aufgenommenen Erythrocyten bis zu den gelblichen, roten, hellgelben, zart gelbgrünen und intensiv grünen Trümmern — bis zu kleinsten pigmentartigen Körnchen an Größe abnehmend. Die meisten Makrophagen jedoch Leukocyten enthaltend — in allen Stadien des Zerfalls — in der Mehrzahl gut erhaltene Leukocyten. Granula nicht mehr tingibel. Protoplasma rötlich, Hofbildung. Protoplasma immer heller werdend unter gleichzeitiger Deformierung und Verklumpung des Kerns. Kernreste noch in etwas hellem Hof. Entstehung unmittelbar im Makrophagenprotoplasma liegender, an Größe abnehmender kreisrunder Körperchen und Pigmentkörper. Verschiedentlich Zellen, die gleichzeitig Erythrocyten, Leukocyten, Lymphocyten und Plättchen phagocytieren. Der bläschenförmige Zellkern ist randständig. (Sublimatfixierung.)

Lunge: Zahlreiche Phagocyten, prall gefüllt mit unzerfallenen Leukocyten.

Knochenmark: Gelegentlich Makrophagen wie in Milz, ohne andere Einschlüsse als Leukocyten, häufiger Mikrocyten (Pigmentophagen).

Lymphdrüsen: Verschiedentlich in den Randsinus, in den Capillaren und auch zwischen dem Parenchym kleine, nur Leukocyten und selten Lymphocyten enthaltende Makrophagen.

Leber: In den Capillaren vereinzelte Makrophagen, vollgepfropft mit Leukocyten. In Kupfferschen Sternzellen im Gegensatz zu normalen Befunden keine Andeutung von Erythrophagie. Gelegentliche Zelleinschlüsse bestanden aus Leukocyten, seltener Lymphocyten und Thrombocyten. Die Hauptzahl der Kupfferschen Sternzellen jedoch in Ruhe als kleine, spindelige Gebilde mit schmalem Protoplasmasaum den Leberzellen dicht anliegend.

Um festzustellen, eine wie große Rolle die Milz bei der beobachteten Verarbeitung der Blutzellen spielt (Lintwarew verlegt die Bildungs-

stätte der „Erythrophagen“ nur in die Milz), stellten wir dieselben Untersuchungen unter gleichen Bedingungen bei vorher splenektomierten Kaninchen an. Das Ergebnis war eine noch beträchtlich vermehrte Leukophagie in den anderen Organen. Auch war eine Zunahme der Erythrophagie zu bemerken. In den Lungencapillaren befanden sich zahlreiche große Makrophagen, vollgefüllt mit Leukocyten, Kernresten und mitunter Erythrocyten enthaltend. Sie erreichten eine Größe von 20–40 μ . In Knochenmark und Mesenterialdrüsen dieselbe verstärkte Leukophagie. Besonders auch in der Leber hatten die Makrophagen zugenommen, schon bei schwacher Vergrößerung als Leukocytenhaufen imponierend, und einzelne Capillaren ganz verstopfend. Die Kerntrümmer in ihnen noch gering. Meist gut erhaltene Leukocyten, aber auch Erythrocyten, ihre Reste und Plättchen enthaltend. Die Kupfferschen Sternzellen beteiligten sich auch hier wieder nicht an der Erythrophagie. Sie enthielten, wenn sie nicht als kleine, spindelige oder dreizipfelige, protoplasmaarme Gebilde der Capillarwand angeschmiegt waren, Leukocyten, gelegentlich Lymphocyten und Plättchen.

Wir fanden also, daß alle im normalen Blut kreisenden Zellen eine Beute von Makrophagen werden, die sich nicht nur in Milz, Lymphknoten und Knochenmark, sondern auch in Leber und Lunge finden lassen. Die Peptoninjektion gibt Gelegenheit, ihre gleichzeitige Aufnahme und Verarbeitung zu sehen.

Vergleichen wir einerseits die Mengenverhältnisse von Erythrocyten und Leukocyten im strömenden Blut, andererseits das daraus berechnete Vorherrschen der Erythrophagie unter normalen Verhältnissen, so ergibt sich, daß durch die Wirkung des Peptons unter Einschränkung der Erythrophagie eine pathologisch gesteigerte Leukophagie stattfindet.

Wie Weidenreich und Naegeli betonen, ist der Untergang von Leukocyten selten zu beobachten.

Mit dem Gesagten hat sich die von uns gesehene Peptonwirkung noch nicht erschöpft. Als letzte Wirkung fanden wir wiederum die Zerstörung von Blutzellen durch Phagocytose, und zwar sahen wir diesen Vorgang bei einer Zellform, von der diese Art ihrer Funktion bisher nicht bekannt scheint. Es sind die Megakaryocyten, die im Knochenmark peptonvergifteter Tiere uns deutliche und reichlich nachgeprüfte Bilder einer Phagocytose von Erythrocyten und Leukocyten boten. Auch hierüber soll an anderer Stelle berichtet werden.

Erwähnt sei noch, daß wir in dem Bestreben, die klinische Wirkung des Adrenalins und den Einfluß dieses Stoffes auf die Peptonwirkung in gleicher Weise aus Organbefunden zu deuten, Versuchsreihen

unternommen haben, die ein Mehrfaches von denen zum Studium der Peptonwirkung angewandten ausmachen. Die Darstellung der noch nicht abgeschlossenen Untersuchung, die die eigenartige Wirkung des Adrenalins und Mischwirkung von Pepton und Adrenalin unserer Erkenntnis näherbringt, würde weit über den Rahmen der hier gesteckten Aufgabe hinausgehen.

Zusammenfassung.

Kurz zusammengefaßt fanden wir folgendes:

1. Nach Peptoninjektionen von 0,2—0,3 g pro kg Körpergewicht trat ein sofortiger Leukocytensturz bis auf $\frac{1}{10}$ des Normalwertes ein, der nach Abklingen der Vergiftungserscheinungen in eine Hyperleukocytose überging.

2. Eosinophilie konnten wir nicht beobachten.

3. Wiederholte Peptoninjektionen riefen jedesmal eine Leukopenie hervor. Nach der zweiten Einspritzung des Peptons beobachteten wir eine deutliche Eosinophilie.

4. Die Plättchenverminderung trat bereits in der ersten Viertelstunde ein, am ausgesprochensten war sie in den ersten 2 Stunden, jedoch konnten wir ein völliges Verschwinden der Thrombocyten nicht beobachten.

5. Aus den morphologischen Veränderungen des Blutes geht hervor, daß die Peptonvergiftung gegenüber den Vorgängen beim anaphylaktischen Schock deutliche Unterschiede darbietet.

6. Durch intravenöse Adrenalininjektionen lassen sich die Blutveränderungen deutlich in günstigem Sinne beeinflussen.

7. Pepton, in die Blutbahn gebracht, ruft eine Erschlaffung des venösen Gefäßsystems hervor, die sich in einer mit Blutdrucksenkung einhergehenden allgemeinen venösen Hyperämie und besonders der an Blutentstehung und Blutverarbeitung beteiligten Organe äußert.

8. Die Folge dieser Erschlaffungshyperämie und der durch zwar schnelle, aber minimale Herzkontraktionen hervorgerufenen Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes ist eine Stagnation in den genannten Organen, die von einer Stauung im pathologischen Sinne wohl zu unterscheiden ist.

9. Diese Stagnation ruft auf die Blutplättchen eine den Funktionen und Eigenschaften dieser Blutelemente entsprechende Wirkung hervor: Reichliche Ansammlung und Verklumpung.

10. Es tritt eine erhöhte Neuproduktion und ein verstärkter Zerfall der Thrombocyten ein.

11. Die Peptonleukopenie entsteht ähnlich wie die Peptonthrombopenie durch Ansammlung und Zusammenballen in den Venencapillaren, — dabei ist auch die Möglichkeit einer negativen Chemotaxis zu erwägen.

12. Pepton zeigt eine direkte Giftwirkung auf die Leukozyten, die so weit geschädigt werden, daß sie zum Teil dem Untergang anheimfallen.

13. Die Zerstörung und Verarbeitung der Leukocyten geschieht durch

- a) Makrophagen, von denen sie aufgenommen werden, in Milz, Leber, Lymphdrüsen, Knochenmark und Lunge,
- b) Kupffersche Sternzellen,
- c) durch die mit phagocytären Eigenschaften ausgestatteten Megakaryocyten.

Literaturverzeichnis.

Aschoff, Lehrbuch der pathologischen Anatomie 1913. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **130**, 23. — Aynaud, Le globulin des manunifères 1909. — Bernhardt, Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **55**, 35. — Bertelli, Falta und Schwegler, Zeitschr. f. klin. Med. **71**. — Biedl und Kraus, Wien. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 11; 1910. — Botkin, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **137**. 1894. — Délezenne, zitiert nach Ruechel und Spitta, s. unten. — Doerr und Seligmann, Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. 1913. — Eppinger, Die hepatolienalen Erkrankungen 1920. — Fano, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1881. — Gobbi, Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **14**. — Goldscheider und Jakob, Zeitschr. f. klin. Med. **25**. — Giemsa, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 40. — Giemsa, Dtsch. med. Wochenschr. 1910. — Hueck, Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **54**, 68. — Lepehne, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 1361. — Lepehne, Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **64**, 55. — Lintwarew, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **206**, 36. — Loewit, Studien der Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe. — Loewit, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **73**. — Marchand, Münch. med. Wochenschrift 1907, S. 1102. — Mantner, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **82**. 1918. — Morawitz und Pratt, Münch. med. Wochenschr. 1908, S. 1917. — Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1919. — Oelhafen, H., Fol. haemat. **28**. — Ogata, Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **52**, 193. — Ogata, Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **53**. — Pappenheim, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **159**, 40. — Pappenheim, Fol. haemat. **11**, 373. — Perls, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **39**, 42. — Pick und Fröhlich, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **71**. — Port, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **73**. — Rössle, Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **41**, 181. — Rüchel und Spitta, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **45**. — Samson-Himmelstjerna, Inaug.-Diss. Dorpat 1882. — Schlecht und Schwenker, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **67**. — Schilling, V., Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **196**. — Schittenhelm, Weichardt und Grisshammer, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **10**. 1912. — Schridde, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, S. 2408. — Schwarz, Lubarsch-Ostertag, Allg. Pathol. **17**. 1914. — Steudelmänn, Fol. haemat. **18**, 140. 1914. — Wright, S. H., Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **186**, 55.

Die Guanidin- und Dimethylguanidin-Toxikose des Säugetiers und ihre physio-pathologische Bedeutung.

Von

E. Frank, R. Stern und M. Nothmann.

(Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau [Direktor: Geh. Med.-Rat
Prof. Dr. Minkowski].)

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Juni 1921.)

I.

Fragestellung, Historisches.

Durch die Untersuchungen Pekelharings ist die grundlegende Einsicht gewonnen, daß die tonische Innervation des Skelettmuskels (Haltung, Rigidität, Starre) mit der Entbindung von Kreatin einhergeht, während die tetanische Aktion, selbst zum heftigsten Krampfe gesteigert, davon nichts erkennen läßt. Kreatin ist Methylguanidinessigsäure: Guanidin und Methylguanidin erzeugen, wie seit langem bekannt ist, heftige faszikuläre Zuckungen der Froschmuskeln, die wir¹⁾, wie in anderen Fällen, auch in diesem Falle als vom Tonussubstrat (Sarcoplasma) abhängig erweisen konnten: die Guanidin-Kröte bewegt sich gleichzeitig eigentümlich steif, wie auf Stelzen vorwärts. Es drängte sich die Vermutung auf, daß wie der tetanische Impuls des motorischen Nerven eine Bildung von Säure veranlaßt, die nun das unmittelbar die Verkürzung der Muskelfibrille Auslösende ist, so der tonische Impuls des parasymphatischen Nerven die basische Gruppe des Guanidins aus dem Protoplasma abspaltet, welche erst die Zustandsänderung des Tonussubstrates bedingt. Das harmlose Kreatin wäre dann als eine Vorstufe des wirksamen Komplexes vorzustellen.

Als wir von solchen Gedankengängen aus an das Warmblüterexperiment herantraten, wurden wir auf eine außerordentlich interessante Arbeit von Noël Paton und Findlay²⁾ aufmerksam, welche, ebenfalls angeregt durch die Entdeckung Pekelharings, im Jahre 1916 die Guanidinvergiftung an Katzen studiert haben. Sie kommen zu dem Resultat, daß das Bild dieser Vergiftung durchaus identisch sei mit den von ihnen an einem großen Tiermaterial untersuchten Folgezuständen der Epithelkörperchenexstirpation, und daß in dem Guanidin resp. Me-

thylguanidin das langgesuchte Tetaniegift gefunden sei. Einer gewissen Skepsis konnte man sich zunächst angesichts dieser Behauptung insofern nicht erwehren, als dies nun schon die vierte Funktion war, die dem Guanidin resp. Methylguanidin zugeschrieben wurde.

Heyde³⁾ sah in dem Methylguanidin das bei schweren Verbrennungen resp. Verbrühungen wirksam werdende Gift, hielt die dabei auftretenden Symptome für anaphylaxieähnlich und glaubte, durch Methylguanidin-Injektion den anaphylaktischen Zustand beim Meerschweinchen erzeugen zu können. Nach unseren Erfahrungen glauben wir mit Löwit diese Vorstellung, wie wir vorweg nehmen wollen, als irrtümlich ablehnen zu dürfen: es besteht vielleicht durch manche Symptome eine äußere Ähnlichkeit, aber keine innere Verwandtschaft zwischen Anaphylaxie und Guanidinintoxikation.

Weichardt und Schwenk⁴⁾ haben gezeigt, daß die von ihnen aus Eiweiß dargestellten Ermüdungsstoffe (Kenotoxine), welche Temperatursenkung, Atmungsverlangsamung und Sopor bei den Versuchstieren herbeiführen, durch Imide entgiftet oder physiologisch neutralisiert werden können und halten es für möglich, daß das besonders wirksam befundene Methylguanidin ein gewissermaßen physiologisches Antikenotoxin sei.

A. Fuchs⁵⁾ glaubt im Guanidin denjenigen Giftstoff bakterieller Provenienz gefunden zu haben, welcher die choreatische Bewegungsstörung hervorruft, und neuestens möchte er die Substanz für die Entstehung der Encephalitis lethargica verantwortlich machen. Er gibt an, daß bei Guanidinkatzen ein choreatisch-myoclonisches Bild sich entwickle, dem pathologisch-anatomisch eine Myelo-encephalitis disseminata entspreche.

Eine gründliche Analyse der Einwirkung des Guanidins und seines Methylderivats auf den Organismus des Säugetiers hat seit den orientierenden Versuchen von Gergens und Baumann (1876) bis zu den Arbeiten von A. Fuchs (1913) und Noël Paton und Findlay (1916) unseres Wissens nicht stattgefunden. Daß sie so lange unterblieb, lag vielleicht daran, daß sie nicht sehr aussichtsreich erschien. Das beim Frosch so auffällige faszikuläre Zucken fehlt beim Warmblüter vollständig. Diejenige Dosis, die überhaupt Symptome macht, ist zugleich fast die letale, und das, was man zu sehen bekommt, scheint nicht sonderlich charakteristisch zu sein. Anders wird die Sache erst, wenn man das Verhalten der Tiere nicht nur vom Gesichtspunkt des akuten pharmakologischen Experiments betrachtet, sondern den Verlauf der Guanidin-Intoxikation als klinisches Bild zu werten versucht, d. h. die Tiere tagelang unausgesetzt beobachtet, um die Entwicklung und das Abklingen der Symptome kennen zu lernen und langsam sich ausbildende oder gar unvermutet einsetzende und

womöglich ganz kurz dauernde Phänomene nicht zu übersehen. Vor allem aber muß man, um hinter das Wesen dieser eigentümlichen Vergiftung zu kommen, durch Kombination mit einem zweiten Eingriff (elektrische Untersuchung, Narkose, Einführung gewisser Pharmaca) die Symptome sozusagen hervorlocken, eine durch das Guanidin geschaffene Diathese erst enthüllen. Bei dieser Art des Vorgehens ist es uns gelungen, ein ziemlich scharf umschriebenes Bild der Vergiftung mit Guanidinen festzulegen und wahrscheinlich zu machen, daß diese körpereigenen biogenen Amine unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen eine wichtige Rolle spielen.

II.

Das klinische Bild der Guanidin-Intoxikation.

Unsere Untersuchungen erstrecken sich auf Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen und Hunde.

An 25 weißen Mäusen von ca. 15 g Gewicht beobachteten wir nach Injektion von 0,004—0,005 g Guanidin. hydrochlor. (krystallis. Merck)¹⁾ motorische Unruhe, deutlichen Tremor, bisweilen symmetrische, blitzartige Stöße durch die Extremitäten oder durch das ganze Tier. Die Tiere gehen dyspnoisch zugrunde, während eine nur etwas kleinere Dosis gar keine Erscheinungen macht.

Bei 7 Meerschweinchen bewirkten Injektionen von 0,01—0,02 g pro 100 g Tier Tremor, beschleunigte Atmung, gehäufte Darmentleerung und erhebliche Unruhe. Scheinbar bereits erholte Tiere gingen noch 24—48 Stunden nach der Injektion ganz plötzlich zugrunde. Sie fielen unvermittelt um, kühlten im Moment stark aus und unter heftigen Krämpfen trat innerhalb kurzer Zeit der Tod ein.

Beim Kaninchen machen Dosen von 0,1—0,2 g pro kg sich bei einmaliger Injektion gar nicht, bei täglich wiederholter Einverleibung im wesentlichen durch Apathie und Gewichtsabnahme bis auf 60% des Anfangsgewichts bemerkbar. Bisweilen tritt geringfügiger Tremor und ein wenig reflektorische Übererregbarkeit hinzu. Eine einmalige Injektion hat auch beim Kaninchen nur dann erhebliche Symptome im Gefolge, wenn sie mit einer bereits subletalen Dosis (0,3 pro kg) ausgeführt wird. Als Beispiel diene folgendes Versuchsprotokoll:

Kaninchen von 1320 g Gewicht erhält am
 18. II. 1921 10^h a. m. 0,5 Guanidin subcutan.
 10^h 10' a. m. Tremor und Parese, die sich rasch verstärken. Gehäufte Darmentleerung.
 10^h 45' a. m. Das Tier wird dyspnoisch.
 11^h 30' a. m. Andeutung von Streckkrämpfen. Keinerlei Rigidität.

¹⁾ Die Angaben über die Dosierung beziehen sich auch im folgenden stets auf das salzsaure Salz, nicht auf die reine Base, die etwa 60% des Salzes ausmacht.

- 12^h a. m. Stridoröse Atmung, Trismus, Bradykardie (Puls 112).
Ab und zu blitzartige Stöße, die das ganze Tier erschüttern.
- 1^h 45' p. m. Tier wird schlaff und beginnt auszukühlen.
- 2^h p. m. Fast völliger Verlust des Tonus.
- 2^h 30' p. m. Oberflächlich werdende Atmung.
- 3^h p. m. Reflexe erloschen.
- 4^h p. m. Exitus durch allmählich verlöschende Atmung.

Die letale Dosis für Hunde beträgt 0,25 g pro kg. Das Vergiftungsbild ist bei ihnen relativ wenig ergiebig: sie zeigen Tremor, Schreckhaftigkeit, Unruhe, gehäufte Defäkationen, Speichelfluß, bisweilen Erbrechen. Zunächst macht sich eine leichte Steifigkeit des Ganges bemerkbar, später eine immer mehr zunehmende motorische Schwäche, vergesellschaftet mit Apathie. Zu vermerken ist noch das auffallend heisere Bellen der Tiere.

Bei weitem am geeignetsten für das Studium des klinischen Bildes der Guanidinv Vergiftung ist die Katze. Die Vergiftung pflegt tödlich zu enden bei einmaliger Gabe von 0,2—0,25 g pro kg. Der eindrucksvolle Symptomenkomplex entwickelt sich von 0,12 g pro kg aufwärts und ist bei der letalen Dosis in schärfster Ausprägung zu erhalten. Eine schwere Vergiftung läßt sich auch erzielen, wenn man nach A. Fuchs täglich 0,1 g pro kg injiziert. Das aus der Beobachtung einer größeren Anzahl von Tieren kombinierte Bild läßt sich etwa folgendermaßen beschreiben: $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunde nach der Injektion tritt gehäufte Defäkation und heftiges Erbrechen auf, das sich innerhalb einer Stunde wohl zehnmal wiederholen kann. Darauf folgt ein Stadium großer Mattigkeit und Apathie. Erst 5—6 Stunden nach der Einverleibung des Guanidins beginnt ein leichter universeller Tremor, zuerst an den Ohren, deutlich hervorzutreten, der sich im Laufe der nächsten 3 Tage außerordentlich steigert. Er ist absolut rhythmisch, sehr schnellschlägig und darf bei stärkster Intensität wohl als Schütteln bezeichnet werden. An der ruhig stehenden Extremität kann er fast vollständig fehlen, an der bewegten, z. B. beim Vorwärtssetzen oder in einer bestimmten fixierten Stellung, sofort aufs lebhafteste sich einstellen („Intentionstremor“). Das Zittern erstreckt sich auch auf Augenlider und Stirnpartie, darf aber hier ebenso wenig wie an anderen Körperstellen mit faszikulärem Zucken, d. h. arhythmischem Hüpfen einzelner Muskelbündel verwechselt werden: dieses fehlt unseres Erachtens, wie schon die älteren Autoren feststellten, beim Warmblüter durchaus.

Schon am ersten Tage, mehr noch an den folgenden, fällt eine nervöse Unruhe auf, die das Tier mitunter rastlos im Käfig umhertreibt. Vom zweiten Vergiftungstage ab sind die Katzen außerordentlich schreckhaft, besonders auf akustischen Reiz. Sie sind aber trotz des Zitterns und der Schreckhaftigkeit nicht etwa besonders aufgeregt; im Gegenteil, sie

büßen bald ihr normales, temperamentvolles Verhalten ein, verkriechen sich ängstlich oder liegen apathisch im Käfig und sind freßunlustig. Mitunter springen sie plötzlich auf und blicken mit aufgerissenen Augen angstvoll um sich.

Sehr bald schon macht sich eine Häufung der dem Tiere eigentümlichen Bewegungskoordinationen bemerkbar, also ein immer öfter wiederholtes rasches Schütteln des Kopfes, Bewegen der Ohren, Blinzeln mit den Augen, Krauen mit der Hinterpfote hinterm Ohr, Putzen und Lecken der Extremitäten und der Weichen mit der Schnauze sowie Greif- und Scharrbewegungen. Man gewinnt den Eindruck, als ob diese Komplexe unmotiviert, gewissermaßen automatisch oder jedenfalls auf sonst unterschwelligem reflektorischen Reiz hin ausgelöst seien.

Ganz allmählich entwickelt sich ferner eine Neigung der Tiere, bestimmte Haltungen und Stellungen anzunehmen. Vorzugsweise handelt es sich um eine Durchbeugung sämtlicher Gelenke bald der einen, bald der anderen Vorderextremität. Die Vorderpfote kann volar so extrem im spitzen Winkel gebeugt sein, daß sie, den Oberarm fast erreichend, die Extremität beinahe zum Kreise schließt. Man findet diese Beugefixation sowohl beim stehenden als auch beim ruhenden Tiere; wenn es später müde auf seinen Extremitäten ruht, kann sich die Gliedmasse im Ellbogengelenk supinieren, so daß dann die gebeugte Pfote ein wenig von der Unterlage abgehoben mit dem dorsum manus nach vorne sieht. Statt der Beugung kommt selten auch eine Streckung der Pfote bei gebeugtem Ellbogen vor. An den Hinterbeinen handelt es sich fast stets darum, daß sie im Knie- und Fußgelenk gestreckt, vom Boden erhoben werden. Diese Stellungen, insbesondere die extreme Beugestellung, erreichen nach Dauer und Häufigkeit ihr Maximum erst nach 48—96 Stunden; sie können wohl gut 3 Minuten innegehalten werden und sich in kurzen Intervallen fortwährend von neuem ausbilden. Eine Rigidität oder gar ein Krampf der Muskulatur ist dabei nicht bemerkbar, doch drängt sich der Gedanke auf, daß die Tetaniestellung des Menschen in solchen Dauerhaltungen vorgebildet ist. Gelegentlich kann die erhobene Pfote in ein relativ langsames, rhythmisches Wackeln geraten. Ähnliche Wackelbewegungen sind manchmal lange Zeit hintereinander am Kopfe wahrnehmbar.

Am 3. und 4. Tage machen sich ferner, besonders bei schwerer oder wiederholter Vergiftung, die bereits bei Mäusen und Meerschweinchen beschriebenen kurzen Tetani geltend, blitzartige Stöße durch den Kopf, den Rumpf, den Schwanz oder symmetrische Extremitäten, mitunter ein Zusammensucken des ganzen Tierkörpers; gleichzeitige bruske Kontraktionen beider Hinterbeine können unfreiwillige Sprünge des Tieres herbeiführen.

Nicht selten bricht jetzt auf dem Höhepunkt der Vergiftung ganz unvermutet ein nur wenige Minuten andauernder Anfall von allgemeinen, rasch aufeinanderfolgenden klonischen Zuckungen aus, mit nachfolgender Bewußtlosigkeit, welche unter heftigster Dyspnoe etwa $\frac{1}{4}$ Stunde bestehen bleibt. Wir werden auf diese „epileptischen“ Anfälle bei Schilderung der Dimethylguanidinvergiftung, bei welcher sie gesetzmäßig auftreten, noch näher einzugehen haben.

An einen solchen Anfall kann sich, nachdem das Tier zunächst sich wieder erholt hat, eine außerordentliche Steigerung der blitzartigen Stöße anschließen; unaufhörlich und ganz arhythmisch kann stundenlang in buntem Wechsel bald die eine, bald die andere Extremität, bald ein Ohr, bald ein Augenlid oder der ganze Kopf, bald der Rumpf oder Schwanz diese brüskten, ziemlich groben Zuckungen ausführen.

Sehr charakteristisch ist noch eine nur in den ersten 24 Stunden nach der Vergiftung, bei wiederholter Injektion aber jedesmal von neuem auftretende Erscheinung, die wir als „Rückschlagszuckung“ bezeichnen möchten. Es handelt sich um eine sehr rasche, schleudernde Streckbewegung des beim Vorwärtsschreiten mitten in der Beugephase begriffenen Vorderbeines, seltener der hinteren Extremität. Meist ist es nur eine einzelne Streckung, welche die Beugung unterbricht, mitunter sind es aber auch mehrere Rückschläge, so daß dann die Ähnlichkeit mit dem „Wasserschütteln“, das als charakteristisches Zeichen der experimentellen Tetanie zuerst von Eiselsberg, später noch öfter beschrieben ist, besonders deutlich wird.

Erst am 5. oder 6. Tage beginnen bei nicht-tödlicher Gabe alle Erscheinungen abzuklingen und die Tiere erholen sich dann rasch. Hält man sich unter den angegebenen Dosen, so wird auch bei chronischer Vergiftung außer Apathie, Appetitlosigkeit und Abmagerung, rasch vorübergehender Unruhe und mäßig starkem Tremor wenig Auffälliges bemerkt¹⁾.

¹⁾ A. Fuchs hat den bei der Guanidinvergiftung zu beobachtenden Symptomenkomplex als choreatisch bezeichnet. Die allgemein nervöse Instabilität, das Zittern der Gesichtsmuskeln, die Häufung typischer Bewegungskoordinationen, insbesondere auch im Bereich der mimischen Muskulatur sowie das Wasserschütteln berechtigen unseres Erachtens nicht zu dieser Diagnose. Wir geben gern zu, daß die zur Beugstellung erhobene Extremität mitunter nicht stillgehalten wird, sondern daß Streck- und Seitwärtsbewegungen sowie Spreizungen der Zehen die angestrebte Dauerhaltung unterbrechen. Aber eine allgemeine andauernde Chorea haben wir nicht gesehen, insbesondere verschwinden alle choreiformen Bewegungen sofort, wenn das Tier läuft. Die von A. Fuchs zum Vergleich herangezogenen, von Putzeys und Swaen zuerst beschriebenen eigenartigen motorischen Reizerscheinungen nach Guanidin beim Frosch und besonders bei der Kröte sind tatsächlich choreatischen oder athetotischen Bewegungsstörungen recht ähnlich; sie haben aber in Wirklichkeit eine ganz andere Genese. Es handelt sich nach eigenen Untersuchungen (1) um rein peripher bedingte, auch nach völliger Zerstörung des Rücken-

Das Vergiftungsbild der Guanidinkatze wird wesentlich vervollständigt durch die Beobachtung der Tiere in und nach der Äthernarkose. Zunächst ist kein Zweifel, daß sie besonders empfindlich gegen den Äther sind, so daß selbst bei vorsichtiger Handhabung des Narcoticums ganz plötzlich ein irreparabler Atemstillstand eintreten kann. Beim Weglassen des Äthers können die noch bewußtlos daliegenden Tiere in wilde klonische Krämpfe verfallen, die länger als eine Stunde andauern und im Verein mit kurzen Tetanis, die Rumpf und Extremitäten blitzartig durchzucken, einen sehr eigentümlichen Anblick gewähren. Diese klonischen Dauerkrämpfe dürfen nicht mit den oben erwähnten rindenepileptischen Anfällen verwechselt werden, sie lösen sich vielmehr dem Kundigen in typische alternierende Laufbewegungen auf, indem z. B., wenn eine Hinterpfote sich in allen Gelenken beugt, die der Gegenseite und die gleichseitige Vorderpfote sich streckt. Diese Laufkrämpfe bei verklingender Narkose haben unseres Erachtens enge Beziehungen zu wesentlich langsameren rhythmischen Bewegungen der Extremitäten, die man bei allmählicher Vertiefung der Narkose auch an normalen Tieren beobachten kann. Graham Brown⁶⁾ hat gezeigt, daß diese Narkosebewegungen nichts anderes darstellen als die einer jeden Tierart eigene Form der Fortbewegung, deren spinaler Automatismus nach Ausschaltung der Hemmungswirkung höherer Zentren ungehindert hervortritt. Beim hüpfenden Kaninchen beugen sich deshalb in der Narkose beide Hinterextremitäten gleichzeitig, während beim Meer-schweinchen nur gegensinnige Bewegungen der beiderseitigen Gliedmaßen zur Beobachtung gelangen. Bei der Katze, die meistens läuft, verbindet sich bei der „Fortbewegung in der Narkose“ ebenfalls meistens Beugung der einen Seite mit Streckung der anderen, gelegentlich aber — entsprechend der Fähigkeit zum Galoppieren — beugen sich auch beide

marks in gleicher Weise zustande kommende Phänomene, die als sarkoplasmatische oder tonogene Fibrillenaktionen aufzufassen sind. — Wir möchten den Sachverhalt so ausdrücken, daß eine Anzahl der beobachteten motorischen Reizerscheinungen (die zwangsmäßige ticartige Häufung an sich sinnvoller Bewegungskomplexe, die Neigung zu bestimmten Haltungen und Stellungen, das rhythmische Wackeln der Pfoten und des Kopfes sowie die choreiformen Bewegungen) sich zu einem mesencephal-striären Symptomenbilde vereinigen lassen. Die epileptischen Anfälle weisen aber auf einen corticalen, die blitzartigen Stöße (die „myoklonische“ Komponente von Fuchs), die Laufkrämpfe, das Zittern auf spinale Angriffspunkte des Giftes, also auf eine sehr allgemeine Beziehung zum Zentralnervensystem, die später noch eingehend zu erörtern sein wird. Es ist außerordentlich interessant, daß bei chronischer Vergiftung die funktionelle Störung sich auch in anatomischen Veränderungen der Zentra kundgibt. Aber die Tatsache, daß das Guanidin eine Meningo-Myelo-Encephalitis hervorruft, ist doch wohl nicht ausreichend, um die Ursache der epidemischen Encephalitis in einer recht hypothetisch abgeleiteten Mehrproduktion von Guanidin im Organismus zu sehen.

Hinterbeine gleichzeitig. Graham Brown gibt an, bei Katzen in 60% der Fälle Laufbewegungen während der Narkose gesehen zu haben; doch scheinen sie häufig nur als leichte Beugungen resp. Streckungen der Fußgelenke oder gar als lediglich durch Palpation zu erkennende Kontraktionen der Unterschenkelmuskulatur angedeutet zu sein. Wir selbst haben bei zahlreichen Narkosen einer immerhin beschränkten Anzahl von Versuchstieren normalerweise niemals Laufbewegungen gesehen, haben aber vielleicht auf geringfügige Ausschläge oder reine Muskelverdickungen ohne lokomotorischen Effekt nicht genügend geachtet. Dagegen zeigten unsere Guanidintiere bei einer mittleren Narkosentiefe mitunter aufs schönste neben rhythmischen Bewegungen des Schwanzes die rhythmischen, mit gekreuzter Streckung gekuppelten Beugungen, teils in allen Gelenken, teils nur im Fußgelenk, gelegentlich auch gleichzeitige Beugungen wie beim Galopp. Wie bei der Narkose kommen auch bei der Erstickung Laufbewegungen vor; die Erstickungskrämpfe sind zum Teil deutlich erkennbare Laufkrämpfe. Beim Guanidintiere nun ist offenbar schon ein geringer Grad von Sauerstoffmangel, wie ihn die im Anschluß an die epileptischen Anfälle längere Zeit fortbestehende Dyspnoe mit sich bringt, ausreichend, um Laufbewegungen auszulösen. Unter diesen Umständen kann man daher auch beim nicht-narkotisierten, stark geschwächt auf der Seite liegenden Tiere, besonders wenn man noch den Brustkorb ein wenig komprimiert, rhythmisch alternierende Laufbewegungen sämtlicher Extremitäten von mittlerer Geschwindigkeit beobachten.

III.

Die Erzeugung der galvanischen Übererregbarkeit durch die Guanidine.

Als führendes Symptom der Tetanie der Erwachsenen, der Spasmodie des Säuglings und des experimentellen (durch Epithelkörperexstirpation) erzeugten Krampfbildes wird heutzutage die galvanische Übererregbarkeit der peripheren Nerven angesehen. Die der Tetanie zukommende Übererregbarkeit ist bekanntlich von eigener Art: sie erstreckt sich zwar auf alle Zuckungen, betrifft aber besonders die Öffnungserregungen; es darf als ihr besonderes Charakteristikum bezeichnet werden, daß die normalerweise so schwer auslösbare Kathodenöffnungszuckung schon bei ganz außerordentlich niedrigen Stromstärken erhältlich ist. Soll also eine Substanz, die möglicherweise im Organismus selbst entsteht, als Tetaniegift gelten, so wird sie vor allem die Fähigkeit besitzen müssen, die eben skizzierte Form der galvanischen Übererregbarkeit beim Versuchstier hervorzubringen. Noël Paton und Findlay haben denn auch diesen Verhältnissen bei der Guanidinvergiftung ge-

bührende Aufmerksamkeit zugewendet, um so mehr, als sie selbst die hohe Bedeutung der galvanischen Übererregbarkeit bei der Tetania parathyreopriva an einem sehr großen Tiermaterial noch einmal ins rechte Licht gesetzt hatten. Die Autoren kommen zu dem Resultat, daß zwar das Guanidin und Methylguanidin häufig genug ein Stürzen der Öffnungszuckungen herbeiführe, daß aber andererseits nicht gerade selten die elektrische Erregbarkeit unverändert bleibe. Sie halfen sich mit der Erklärung, daß das Guanidin — wie beim Kaltblüter — auf die Nervenendigungen in kleinen Dosen erregend, in größeren lähmend (curare-artig) wirke, und daß es daher von einer für den Einzelfall optimalen Konzentration abhängen werde, ob die Übererregbarkeit deutlich sei oder nicht. Wir können nicht finden, daß dieser Erklärungsversuch befriedige, sind vielmehr der Meinung, daß die elektrische Prüfung in Narkose, ohne die bei der Katze nicht auszukommen ist, eine erhebliche Fehlerquelle bilden kann. Noël Paton und Findlay haben selbst den Einfluß der Äthernarkose auf die elektrische Erregbarkeit untersucht und gefunden, daß nach einer initialen Phase sehr gesteigerter Erregbarkeit sich mindestens 20 Minuten lang konstante Werte einstellten, während später mit einem langsamen Sinken der Erregbarkeit zu rechnen sei. Dies dürfte zwar für die Narkose gesunder Tiere auch nach unseren Erfahrungen zutreffen, berücksichtigt aber nicht genügend die Narkoseempfindlichkeit guanidinvergifteter Tiere. Hier treten auch bei leichter Narkose manchmal sehr schnell Störungen oder gar Stillstände der Atmung und wohl im Zusammenhang damit fortwährende Schwankungen der elektrischen Erregbarkeit auf (cf. Tabelle VII, S. 363), die eine Feststellung gültiger Werte sehr erschweren. Immerhin gelingt es bei großer Vorsicht und Übung, wie wir ohne weiteres anerkennen, die Tatsache der typischen galvanischen Übererregbarkeit bei der Guanidin-Katze sicherzustellen (Tabelle VII), aber über die Regelmäßigkeit ihres Vorkommens läßt sich nur schwer ein Urteil gewinnen. Darauf aber kommt es doch an, ob die elektrische Übererregbarkeit zu den konstanten Folgeerscheinungen der Guanidinvergiftung zählt. Zur Entscheidung dieser Frage haben wir deshalb das Kaninchen herangezogen, bei welchem die Narkose entbehrlich ist. In tagelang fortgesetzten Vorprüfungen wurde die physiologische Schwankungsbreite der Schwellenwerte jedes einzelnen Tieres bei gleichartiger Ernährung ermittelt, um nicht während des eigentlichen Versuches spontane Variationen für Guanidineffekte zu halten.

Bei diesen Untersuchungen am Kaninchen sollten aber vor allem noch zwei weitere Fragen einer Lösung zugeführt werden, auf welche Noël Paton und Findlay nicht eingegangen sind, die aber gerade für die von ihnen aufgestellte Lehre von ausschlaggebender Bedeutung

sein dürften. Es handelt sich nämlich erstens darum, ob völlig symptomlos vertragene Dosen von Guanidin auch bereits das Phänomen der galvanischen Übererregbarkeit machen („latente Tetanie“); zweitens schien es wichtig, zu wissen, ob die abnorme Empfindlichkeit der Nerven gegen den konstanten Strom etwas Transitorisches ist, oder ob durch ein- oder mehrmalige Giftapplikation ein tage- oder gar wochenlang dauernder Zustand von Übererregbarkeit hervorgerufen werden könne.

Zur Technik der elektrischen Untersuchung sei folgendes bemerkt: Als Stromquelle diente der Pantostat, als Meßinstrument das zu ihm gehörige Milliampèremeter. Nach dem Vorgange von Noël Paton und Findlay reizten wir den N. tibialis posterior, indem wir die Elektrode in die Höhlung lateral von der Achillessehne nach guter Enthaarung der Haut einsetzten. Beugung der Zehen durch Kontraktion des Flexor. digitor. brevis gilt als Indikator. Die englischen Autoren haben ausdrücklich gezeigt, daß bei der geschilderten Art des Vorgehens sicherlich nur die Reizung des Nerven in Betracht kommt, nicht etwa eine direkte Erregung des M. flexor. digitor. longus. Der Schwellenwert wurde ermittelt, indem wir zunächst die fragliche Zuckung mit Sicherheit erzielten und dann mit dem Strome abstiegen. Der Durchmesser der

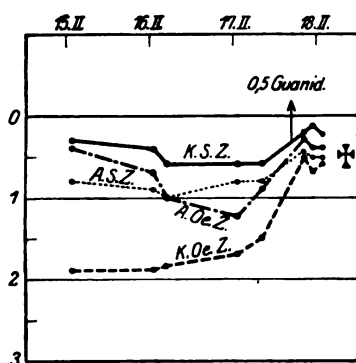


Abb. 1. Kaninchen 1; Gewicht 1820 g.
Wirkung einer großen Guanidindosis.

Reizelektrode betrug 0,5 cm. Die indifferente Elektrode lag auf der rasierten Bauchhaut. Die geprüfte Extremität darf nicht festgebunden sein, da Hemmung des arteriellen Zuflusses nach Geigel gerade die Erregbarkeit für Stromöffnungen außerordentlich erhöht.

Unsere Resultate sind aus den folgenden Kurven und Tabellen ersichtlich; der Wegfall der Narkose hat noch den Vorteil, daß wir mehrmals täglich untersuchen und so den Ablauf veränderter Erregbarkeit möglichst scharf erfassen konnten.

Tabelle I.

	15. II.		16. II.		17. II.		18. II.				
	Zeit:	100	115	520	1255	610	1000	1047	1180	100	400
K. S. Z.		0,3	0,4	0,6	0,6	0,6	0,5 Guanidin	0,25	0,2	0,3	Exitus
A. S. Z.		0,8	0,9	1,0	0,8	0,8		0,45	0,5	0,5	
A. Oe. Z.		0,4	0,7	1,0	1,2	0,9		0,3	0,4	0,4	
K. Oe. Z.		1,9	1,9	1,8	1,7	1,5		0,5	0,7	0,6	

Tabelle II.

Zeit:	5. III.		7. III.						Exitus
	550	1080	1245	416	520	600	710	782	
K. S. Z.	0,3	0,4	0,5	0,2 Di- methyl- guanidin	0,5	0,4	0,4	Moribund	
A. S. Z.	0,9	0,7	0,9		1,0	1,1	1,2		
A. Oe. Z.	1,0	1,4	1,5		0,9	0,7	0,6		
K. Oe. Z.	8,0	7,0	7,0		4,5	4,4	9,0		

Die Beeinflussung der indirekten galvanischen Erregbarkeit durch das Guanidin und seine methylierten Derivate läßt sich in folgenden Sätzen ausdrücken:

1. Guanidin (Methylguanidin, Dimethylguanidin) ruft eine Erregbarkeitssteigerung der peripheren Nerven bei Anwendung des konstanten Stromes hervor, die bereits $\frac{1}{2}$ Stunde nach der subcutanen Injektion sehr stark ausgeprägt ist.

2. Die Erniedrigung des Schwellenwertes betrifft alle Zuckungen, bevorzugt aber die Öffnungszuckungen ganz unverhältnismäßig. Sofern die AOeZ vorher höher lag als die ASZ tritt sie nach der Vergiftung sofort vor die ASZ, ein Verhältnis, das mehrere Tage bestehen bleibt. Die KOeZ, eben noch erst bei hohen Stromstärken (10–20 M.A.) erhältlich, stürzt plötzlich auf niedrigere Werte (nicht selten 0,5–1,0 M.A.). Die KOeZ kann die AOeZ überholen und dicht an die KSZ herantreten.

3. Die maximale Erregbarkeitssteigerung wird nicht nur durch die mit manifesten Symptomen einhergehenden subletalen Dosen erhalten, sondern tritt in gleicher Weise hervor bei Guanidingaben von 0,04 bis 0,2 pro kg, welche absolut symptomlos vertragen werden.

4. Die Wirkung einer einmaligen kleinen Dosis ist sehr nachhaltig (Tabelle III). Die Periode stärkster Senkung der Öffnungszuckungen, insbesondere der KOeZ, dauert 3–4 Tage, doch können die Werte noch 10–14 Tage ziemlich niedrig bleiben; sie erreichen aber auch dann nicht sofort den normalen Stand, sondern gehen durch ein Stadium großer Schwankungen, in welchem die Erregbarkeit bald tief unter die Norm sinkt, bald wieder (manchmal am gleichen Tage) steil emporklettert. Erst 3–4 Wochen nach der Injektion zeigen die Tiere wieder normales elektrisches Verhalten.

5. Wird die Injektion öfter wiederholt (etwa einen um den anderen Tag, Tabelle V), so gelingt es, die Öffnungszuckungen für längere Zeit auf einem niederen Standard zu halten; allmählich wird jedoch ein Maximum der Wirkung erreicht, so daß bei fortgesetzter Gabe des Mit-

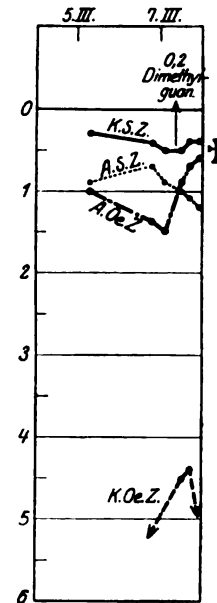


Abb. 2. Kaninchen 2; Gewicht 1420 g. Wirkung einer großen Dimethylguanidindosis.

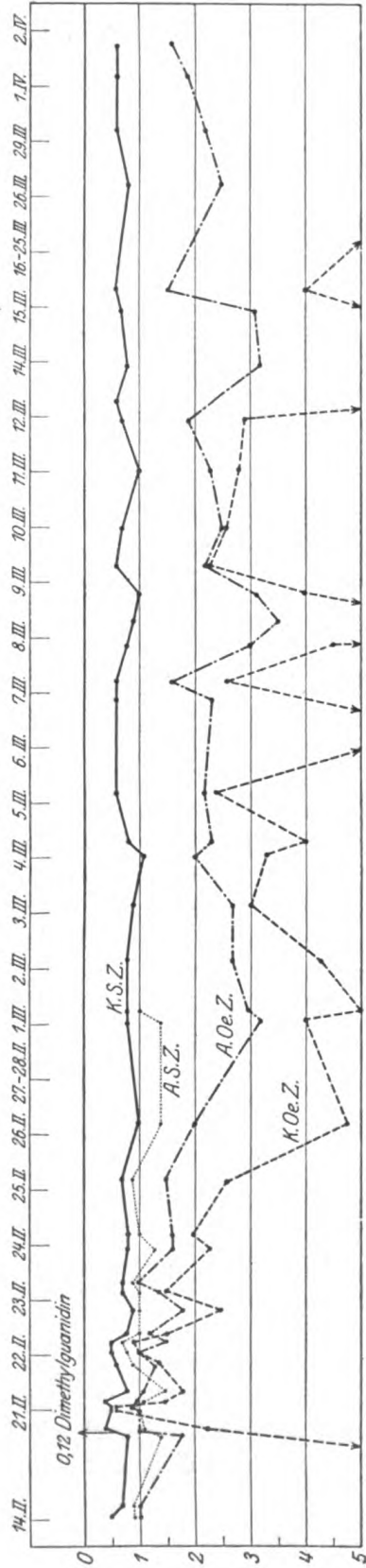


Abb. 3. Kaninchen 3; Gewicht 1410 g. Einmalige kleine Dimethylguanidinosis (ohne klinische Symptome). ASZ nur andeutungsweise gezeichnet.

Tabelle III.

Zeit:	19. II.				21. II.				22. II.				23. II.				24. II.		25. II.		26. II.		1. III.	
	1225	600	980	984	1004	1200	105	510	620	955	130	535	650	1015	540	710	1155	530	510	555	1235	455		
K.S.Z.	0,5	0,7	0,8	0,4	0,5	0,5	0,4	0,8	0,6	0,5	0,5	0,8	0,9	0,7	0,7	0,8	0,8	0,7	1,0	0,8	1,0	0,8		
A.S.Z.	0,9	0,9	1,4	1,1	1,0	0,9	1,1	1,5	0,9	0,8	0,7	1,0	1,0	1,0	1,0	0,9	1,3	1,0	0,9	1,4	1,4	1,0		
A.Oe.Z.	1,0	1,0	1,8	1,0	1,0	0,9	1,0	1,1	1,3	1,0	1,5	1,2	1,8	1,4	1,4	1,0	1,6	1,6	1,5	2,0	3,2	3,0		
K.Oe.Z.	>12,0	>6,0	>10,0	1,8	0,6	0,6	1,5	1,8	1,4	1,0	0,9	1,5	2,5	1,5	1,7	2,3	2,0	2,6	4,8	4,0	5,0			

Zeit:	2. III.		3. III.		4. III.		5. III.		7. III.		8. III.		9. III.		10. III.		11. III.		12. III.		14. III.		15. III.		26. III.		29. III.		1. IV.		2. IV.	
	515	540	1,2	385	585	505	1055	550	1045	635	950	385	1200	182	1105	615	1185	1105	720	530	540	545	610									
K.S.Z.	0,8	0,9	1,1	0,8	0,6	0,6	0,6	0,8	0,9	1,0	0,6	0,7	1,0	0,7	0,6	0,8	0,7	0,6	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6									
A.S.Z.	1,4	1,0	1,4	1,0	0,7	1,0	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,5	1,2	1,2	1,2	1,2	1,1	0,7	1,3	1,1	1,2	1,0									
A.Oe.Z.	2,7	2,7	2,0	2,3	2,2	2,3	1,6	3,0	3,5	3,1	2,2	2,5	2,3	1,9	2,4	3,2	3,1	1,5	2,5	2,2	1,9	1,6										
K.Oe.Z.	4,3	3,0	3,3	4,0	2,4	8,0	4,5	9,5?	4,0	2,2	2,5	2,5	2,8	2,9	7,0	10,0	12,0	4,0	10,0	>13,0	10,0	7,0										

E. Frank, R. Stern und M. Nothmann:

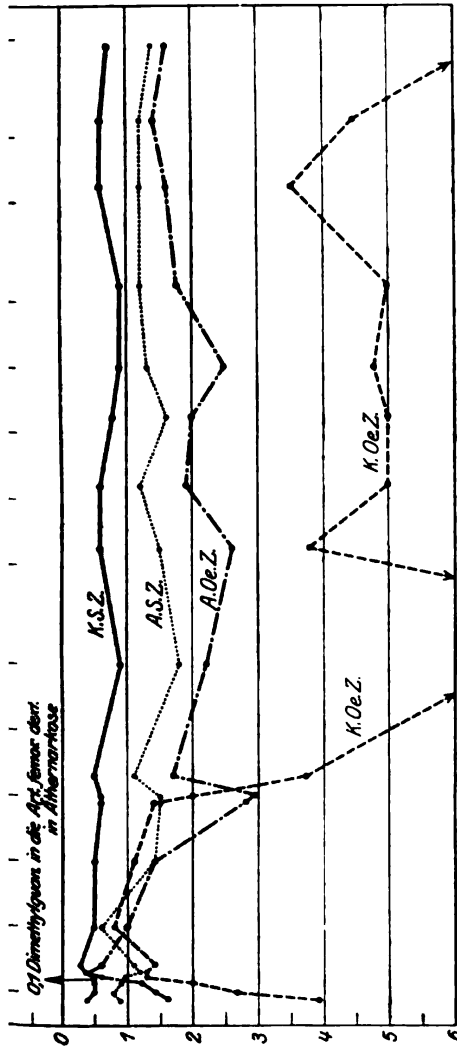


Abb. 4. Kaninchen 4; Gewicht 1850 g. Kleine Dimethylguanidosis in die Art. femor. dext. Die Kurve gibt die Werte des r. Beines wieder. In der Tabelle sind die Werte beider Beine aufgenommen.

Tabelle IV.

		12. III.												15. III.		14. III.		15. III.			
Zeit:	r. Bein l. Bein	1245		410		426		500		580		600		695		1220		1180		1060	
		r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.
K. S. Z.	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	1,3	0,4	0,8	0,3	1,1	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
A. S. Z.	0,9	0,8	0,9	0,9	1,0	1,4	1,2	1,0	1,1	1,2	1,2	1,4	1,0	1,2	0,6	0,7	1,4	1,0	1,5	1,5	1,5
A. Oe. Z.	1,6	1,4	1,2	1,2	0,6	3,2	0,4	3,2	0,6	1,5	1,0	2,0	1,4	2,5	1,0	2,0	1,4	2,5	2,8	2,7	2,7
K. Oe. Z.	3,9	2,7	2,0	2,0	1,3	3,2	1,3	3,2	1,4	2,8	0,8	1,3	1,1	2,0	0,8	1,3	1,1	2,0	1,4	1,2	1,2
		15. III.		26. III.		29. III.		30. III.		31. III.		1. IV.		2. IV.		6. IV.		8. IV.		11. IV.	
Zeit:	r. l.	710		545		580		445		645		1200		600		615		615		1065	
		r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.	r.	l.
K. S. Z.	0,6	1,0	0,5	0,9	0,6	0,6	0,5	0,9	0,5	0,9	0,5	0,6	0,7	0,6	0,5	0,6	0,6	0,3	0,7	0,4	0,4
A. S. Z.	1,5	1,5	1,1	0,8	1,8	1,2	1,5	1,2	1,2	1,6	1,3	1,3	1,2	1,1	1,2	1,2	1,5	1,2	1,2	1,4	1,4
A. Oe. Z.	3,0	3,2	1,7	2,2	2,2	1,2	2,6	2,0	1,9	2,0	1,5	2,5	1,5	1,8	1,2	1,6	2,4	1,4	1,3	1,6	1,6
K. Oe. Z.	2,0	2,8	3,7	1,3	9,0	3,8	3,9	5,0	5,0	5,0	4,8	5,0	5,0	5,0	5,0	3,5	3,9	4,5	4,0	7,0	7,0

0,1 Dime-
thylguanid.
in d. Arteria
femor. dext.
Äther-
narkose

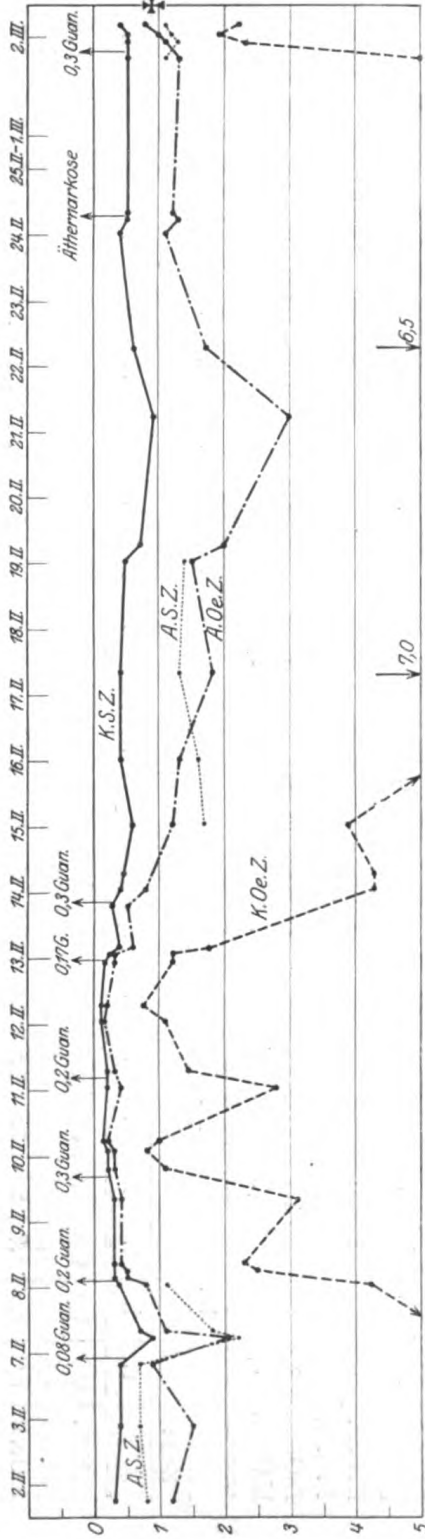


Abb. 5. Kaninchen 5; Gew. 2060 g. Häufig wiederholte Guanidinjektionen. ASZ nur andeutungsweise gezeichnet.

Tabelle V.

Zeit:	Gew. 2060 g 2. II.		7. II.		8. II.		9. II.		10. II.		11. II.		12. II.		13. II.										
	1000	1100	1050	480	620	885	1206	350	455	525	715	790	940	1050	1245	545	1225	515	610	1215	550	1140	1145	1205	1245
K. S. Z.	0,3	0,4	0,4	0,9	0,7	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,15	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,15	0,15	0,2	0,4
A. S. Z.	0,8	0,7	0,7	2,2	1,8	1,1	1,2	1,0	0,8	0,6	0,5	0,7	1,0	0,9	0,7	1,0	0,9	0,4	0,4	0,4	0,4	0,6	0,6	0,6	1,1
A. Oe. Z.	1,2	1,5	0,9	2,1	1,1	0,8	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,4	0,3	0,2	0,4	0,3	0,15	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,6	
K. Oe. Z.	9,0	—	9,0	>10,0	8,0	4,2	3,3	2,5	1,8	3,1	1,1	0,8	1,0	2,8	1,45	1,1	0,8	1,2	1,45	1,1	0,8	1,2	1,2	1,2	1,8

Zeit:	Gew. 1540 g 21. II.		19. II.		17. II.		16. II.		15. II.		14. II.		24. II.		Gew. 1350 g 2. III.		Exitus	
	640	625	1247	610	1280	625	1280	1220	655	656	700	1050	1108	1180	1220	120	125	285
K. S. Z.	0,4	0,4	0,5	0,7	0,4	0,4	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,4	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4
A. S. Z.	1,4	1,3	1,4	1,0	1,6	1,3	1,4	1,0	1,3	1,3	1,5	1,1	1,3	1,3	1,3	1,2	1,1	1,1
A. Oe. Z.	0,5	1,8	1,5	2,0	1,3	1,8	1,5	2,0	1,7	1,2	1,2	1,3	1,1	1,3	1,1	1,0	0,8	0,8
K. Oe. Z.	3,5	4,3	3,9	10,0	7,0	9,0	10,0	>10,0	6,5	8,0	8,0	9,0	5,0	8,0	2,3	1,9	2,2	2,2

Tabelle VI. Kaaninchen 6; Gewicht 1475 g. Wiederholte Dimethylguanidininjektionen; keine primären Effekte bei niedrigen Ausgangswerten, aber starke Schwankungen in der Nachperiode.

Zeit:	10. II.		11. II.		12. II.		13. II.		14. II.		15. II.		16. II.		17. II.		19. II.		21. II.		22. II.		23. II.		24. II.	
	680	585	1280	100	580	600	1155	115	415	545	1265	700	545	1240	1160	615	1125	1185	1235	715	1200	540				
K.S.Z.	0,8	0,5	0,6	0,5	0,5	0,5	0,45	0,4	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,6	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5
A.S.Z.	1,45	1,0	1,3	0,8	1,2	1,3	1,3	1,0	1,4	1,3	1,4	1,3	1,6	1,3	0,8	1,0	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,8	0,9
A.Oe.Z.	1,4	0,9	1,1	0,7	1,0	1,1	1,1	0,5	1,1	0,9	1,1	1,1	1,3	1,1	0,6	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8	0,6	0,6	0,8	0,6	0,9	0,8
K.Oe.Z.	3,4	1,8	2,9	2,4	2,5	3,0	3,2	3,2	2,8	3,7	2,6	3,0	3,0	3,0	2,7	2,3	2,7	2,7	2,7	2,9	3,5	2,4	2,4	2,4	2,6	2,6

Zeit:	26. II.		1. III.		2. III.		3. III.		4. III.		5. III.		7. III.		8. III.		9. III.		
	1240	1045	1220	1250	1254	410	505	855	500	580	1230	580	1125	530	1045	540	1040	945	
K.S.Z.	0,5	0,5	0,8	0,4	0,7	0,7	0,5	0,5	0,5	0,5	0,8	1,0	0,8	0,7	0,6	1,0	1,0	0,8	1,1
A.S.Z.	0,9	1,2	1,2	1,6	1,6	1,3	1,6	1,2	1,3	1,3	1,3	1,5	1,2	1,0	1,2	1,2	1,4	1,3	1,6
A.Oe.Z.	1,0	1,3	0,7	0,6	0,3	0,4	0,6	0,6	1,3	3,2	2,0	2,0	2,0	2,0	1,7	1,5	1,5	1,6	2,0
K.Oe.Z.	2,9	3,8	2,5	3,6	4,9	2,3	1,1	1,5	3,0	4,1	8,0	4,2	4,2	3,1	3,0	4,6	4,5	2,8	7,0

tels die KOeZ sich wieder von dem Minimalwert entfernt. Nach längerer Pause kann aber der Guanidindarreichung ein gewohntes Ausmaß erzielt werden.

6. Manche Tiere haben an sich niedrige KOeZ und AOeZ < ASZ; auch bei diesen kann durch die Guanidindarreichung eine Senkung veranlaßt werden (Tabelle I). Manchmal aber lassen in diesen Fällen auch wiederholte Injektionen einen Einfluß vermissen (Tabelle VI); doch tritt auch bei solchen Tieren nach dem Fortlassen des Guanidins das Stadium der „steilen Kurven“ auf, in welchem die Öffnungszuckungen viel schwerer auslösbar sein können als jemals in der Vorperiode.

7. Injiziert man das Guanidin direkt in die Schenkelarterie (Tab. IV), so ist die Erregbarkeitssteigerung zunächst nur auf der gleichen Seite nachweisbar; noch am nächsten und übernächsten Tage kann diese Seite der anderen merklich voraus sein. Die Ursache der abnormen Erregbarkeit kann also nur in einer Alteration der peripheren Nerven selbst oder des Nerven-Endorganes zu suchen sein, nicht in irgend-

welchen Einflüssen der Vorderhornanglienzelle auf das von ihr abhängige Neuron.

Es kann nach unseren Untersuchungen keinem Zweifel unterliegen, daß die Guanidine vorzüglich befähigt sind, diejenigen Veränderungen der elektrischen Erregbarkeit des Nerven hervorzurufen, die für die spontane und experimentelle Tetanie als charakteristisch gelten. Daß es sich hierbei nicht um eine allgemeine Eigenschaft von „Krampfgiften“ handelt, möchten wir daraus schließen, daß z. B. nach unseren Erfahrungen das Picrotoxin, nach Noël Paton und Findlay das Strychnin und das bei Katzen erregend wirkende Morphin keinen Einfluß auf die galvanische Erregbarkeit erkennen lassen.

IV.

Die Kombination der Guanidine mit spezifisch wirkenden Pharmaca.

Es ist bereits in der Einleitung auf die auffällige Tatsache hingewiesen worden, daß es bei der Guanidineinwirkung eine *dosis efficax bene tolerata* nicht zu geben scheint. Die Tiere vertragen eine ziemlich große Giftmenge reaktionslos: eine kleine Steigerung der Dosis — und mit den ersten Symptomen kann zugleich auch die tödliche Wendung gegeben, der Ausgang zum mindesten unberechenbar geworden sein. Das Fehlen manifester Erscheinungen braucht nun aber durchaus nicht zu bedeuten, daß die Tiere nicht affiziert sind; wie voreilig ein solcher Schluß wäre, lehrt das Ergebnis des vorigen Abschnittes, welches ja eine tiefgreifende Alteration des Nervenendorgans bei völliger Symptomlosigkeit aufgedeckt hat. So ganz symptomlos ist übrigens der Verlauf, wenn man wiederholt kleine Dosen injiziert, doch nicht. Die Tiere werden apathisch, unlustig zum Fressen und magern beträchtlich ab (cf. Tabelle V). Auch die Empfindlichkeit der Guanidintiere gegen die Narkose muß zu denken geben; die Laufbewegungen und Laufkrämpfe, die während der Narkose oder bei ihrem Abklingen auftreten, weisen darauf hin, daß aus der Guanidinvergiftung mehr herauszuholen ist als bei ihrem spontanen Ablauf zur Beobachtung gelangt. Das „Symptom“ der Guanidinvergiftung ist vielleicht die Resultante zweier Einflüsse: einer durch das Guanidin an peripheren Synapsen und nervösen Zentralorganen gesetzten Konstellation und eines auslösenden Faktors. Der Weg, den man wählen muß, um diese Vermutung zu stützen, liegt nahe: man wird eine symptomlose Guanidingabe kombinieren mit einer unwirksamen Dosis eines Pharmacons, das in größerer Menge eine spezifisch erregende Wirkung irgendwo im Bereiche des vegetativen oder cerebro-spinalen Nervensystems ausübt.

Da „Krämpfe“ (symmetrische, blitzartige Tetani, klonische Zuckungen vom Typus der Laufbewegungen und von corticalem Charakter) uns

vielfach bei der Guanidinvergiftung begegnen, haben wir zunächst die Kombination mit einem typischen Krampfgift, dem Picrotoxin, erprobt. Als Beispiel diene folgendes Versuchsprotokoll:

Kaninchen 1475 g Gewicht.

14. II. 1921. 4^h 15' p. m. 0,15 Dimethylguanidin intramuskulär. Es treten keinerlei sichtbare Symptome auf.
23. II. 1921. 11^h 35' a. m. 0,002 Picrotoxin (in Aq. dest. gelöst), subcutan.
11^h 45' a. m. Das Tier wird unruhig.
12^h a. m. Geringe Tachykardie, Reflexübererregbarkeit.
1^h p. m. Symptome gehen zurück.
4^h p. m. Ziemlich normales Verhalten.
1. III. 1921. 10^h 50' a. m. 0,15 Dimethylguanidin intramuskulär.
12^h 54' p. m. Nichts zu beobachten. 0,002 Picrotoxin subcutan.
1^h 10' p. m. Tier sehr unruhig und übererregbar.
1^h 40' p. m. Auf leiseste Berührung plötzlich heftigste Streckkrämpfe. Danach Andeutung von Laufbewegungen.
2^h 10' p. m. Erneute, kurze Streckkrämpfe. Grobschlägiger Tremor, leichte Parese.
3^h p. m. Parese gemindert. Tremor und Reflexübererregbarkeit noch erheblich.
5^h 10' p. m. Erscheinungen klingen ab.
7^h p. m. Völlig normales Verhalten.

Ein anderes Tier starb unter heftigsten Krämpfen 70 Minuten nach der an sich so gut wie unwirksamen Dosis von 0,002 Picrotoxin, nachdem es vorher 0,3 Guanidin erhalten hatte, eine Dosis, die erprobtermaßen symptomlos von dem Tier vertragen wurde (außer Erhöhung der elektrischen Erregbarkeit, cf. Kurve Nr. 5). Selbstverständlich haben wir bei den Kombinationsversuchen, wie auch aus den Protokollen hervorgeht, stets genügend Zeit verstreichen lassen zwischen dem isolierten Guanidinversuch und der Kombination, so daß eine Guanidinkumulation nicht in Frage kommen kann.

Es zeigt sich also, daß, wenn die „Guanidinbedingung“ gegeben ist, geringe, an sich harmlose Picrotoxinmengen heftige, selbst tödlich endigende Krämpfe zu provozieren vermögen. Da im Beginn einer Guanidin- resp. Dimethylguanidinvergiftung parasymphatische Reizerscheinungen (Erbrechen, Speichelfluß, Beschleunigung der Peristaltik) dominieren, haben wir weiter die Kombination von Guanidinen mit dem peripher angreifenden spezifisch parasymphaticotropen Acetylcholin untersucht.

Kaninchen von 1540 g Gewicht:

14. II. 1921. 4^h 14' p. m. 0,33 Guanidin subcutan. Es traten keinerlei Folgerscheinungen auf.
7. III. 1921. 4^h 15' p. m. 0,02 Acetylcholin subcutan.
4^h 30' p. m. Tremor, Miosis, Kaubewegungen.
4^h 45' p. m. Leichter Speichelfluß.
5^h 15' p. m. Tier völlig normal, frißt wieder.

8. III. 1921. 10^h 55' a. m. 0,33 Guanidin subcutan. Es erfolgt nichts Besonderes.
 5^h 18' p. m. 0,02 Acetylcholin subcutan.
 5^h 28' p. m. Tremor, reichlich dünne Faeces.
 5^h 30'—5^h 40' p. m. Kot läuft dauernd flüssig zum After heraus.
 6^h p. m. Die Diarrhöe läßt erst jetzt etwas nach. Sehr beschleunigte Atmung.
 6^h 30' p. m. Die Diarrhöe hat aufgehört. Noch sehr beschleunigte Atmung.
 8^h p. m. Unverändert.
 9^h p. m. Exitus, ohne daß besondere Erscheinungen aufgetreten wären.

Die Darmwirkung des Acetylcholins, die bei der gewählten Dosis noch völlig fehlt, macht sich beim Guanidintiere in so massiver Weise geltend, daß das durch die fortgesetzten breiigen, dann flüssigen Stühle geschwächte Tiere zugrunde geht.

Von besonderem Interesse erschien es uns, die Wirkung eines anderen parasymphicotropen Pharmacoens, des Physostigmins, beim Guanidintiere zu studieren. Es kam uns hierbei nicht nur auf die Beeinflussung der vegetativ-nervösen Sphäre, sondern vor allem auf das Verhalten der quergestreiften Muskulatur an. Der eine von uns hat nachzuweisen gesucht, daß die motorischen Reizerscheinungen des Physostigmins (faszikuläre Zuckungen, arhythmischer Tremor, mechanische Übererregbarkeit, Steifigkeit) der Ausdruck einer parasymphischen Innervation des Skelettmuskels sind, welche den Muskeltonus bedingt und steigert und auf dem Umwege über das Tonussubstrat auch Fibrillenaktionen auslöst. Es war also hier vielleicht die Möglichkeit gegeben, über die Beziehungen der Guanidine zum Muskeltonus — diejenige Fragestellung, die uns ja zur Untersuchung der Guanidinwirkung beim Warmblüter veranlaßt hatte — Aufschluß zu gewinnen. Als Versuchstier wählten wir den Hund, dessen Reaktion auf bestimmte Physostigmingaben uns nach Art und Dauer aus früheren Untersuchungen wohl vertraut war. Die Quantität des Giftes wurde nicht unterschwellig in bezug auf seine Reizeffekte überhaupt genommen, sondern in bezug auf dasjenige Phänomen, das uns am meisten interessierte: die Muskelsteifigkeit.

Als Beispiel der mehrfach mit dem gleichen Erfolge wiederholten Versuche geben wir das folgende Versuchsprotokoll:

Hund Fips, Gewicht: 3840 g.

5. III. 1921. 4^h 40' p. m. 0,0015 Eserin. sulf. intramuskulär.
 4^h 45' p. m. Leichter Tremor, faszikuläres Zucken des zur Injektion gewählten Muskels.
 4^h 50' p. m. Darmentleerung, heiserer Husten.
 4^h 52' p. m. Darmentleerung; geringe Steifigkeit des Ganges bemerkbar, keine Spur einer Rigidität bei passiven Bewegungen. Leichte Parese, Speichelfluß.
 4^h 55' p. m. Würgen. heftiger Tremor.

- 5^h p. m. Darmentleerung; starker Tremor.
 5^h 10' p. m. Erbrechen.
 5^h 30' p. m. Weitgehende Erholung; leichter Tremor; geringe Parese.
 5^h 40' p. m. Völlig normales Verhalten.
 9. III. 1921. 2^h 30' p. m. 0,35 Dimethylguanidin subcutan.
 3^h 20' p. m. Darmentleerung, Schniefen.
 4^h 40' p. m. Speichelfluß.
 5^h 40' p. m. Normales Verhalten.
 14. III. 1921. 11^h 15' a. m. Völlig normal und munter; 0,35 Dimethylguanidin.
 12^h a. m. Schniefen, Salivation, sonst normal.
 12^h 30' p. m. 0,0015 Eserin. sulf. intramuskulär.
 12^h 32' p. m. Faszikuläres Zucken in der Gegend der Injektionsstelle.
 12^h 33' p. m. Heftiger Tremor.
 12^h 43' p. m. Heftigster Tremor, heiserer Husten.
 12^h 45' p. m. Darmentleerung, Speichelfluß, Dyspnöe, heiserer Husten.
 12^h 48' p. m. Ausgeprägte Steifigkeit des Ganges, Erbrechen.
 12^h 51' p. m. Erhebliche Rigidität aller Extremitäten beim Versuche passiver Bewegungen.
 12^h 55' p. m. Leichte Parese, Erbrechen, Tränenträufeln, starke expiratorische Dyspnöe.
 1^h 15' p. m. Starkes faszikuläres Zucken vieler Muskeln; dauerndes Erbrechen; Stuhl läuft dauernd flüssig aus dem After; die Rigidität der Extremitäten bei passiven Bewegungen ist sehr stark; der Gang außerordentlich schwerfällig und steif. Tier decrepide.
 2^h p. m. Erbrechen und Durchfälle lassen nach.
 2^h 10' p. m. Tremor und Rigidität noch sehr erheblich; Beginn der Erholung.
 2^h 30' p. m. Erholung schreitet langsam fort.
 3^h p. m. Tier noch sehr matt, sonst normal.

Solche Versuche lehren, daß unter dem Einflusse des Guanidins eine leichte Physostigminvergiftung in eine ganz schwere umgewandelt wird mit viel protrahierterem Verlaufe und zum Teil mächtigster Erregung der parasymphatisch innervierten Organe. Der steife Gang, bei der gewählten Physostigmindosis eben zu erkennen, prägt sich beim Guanidintiere viel deutlicher aus. Besonders bemerkenswert aber ist die erhebliche Rigidität der Skelettmuskeln auch bei passiven Bewegungen, wie sie eigentlich bis jetzt am Säugetier nur bei tödlicher Vergiftung kurz vor dem Exitus beobachtet ist.

Überblicken wir die Kombinationsexperimente, so scheinen sie durchaus unsere Auffassung zu bestätigen, daß die Guanidine gewissermaßen die Bedingungen oder Konstellationen der Zentren- und Nervenendorganfunktionen ändern ohne selbst erregend zu wirken. Dadurch wird auch die Tatsache verständlich, daß bei Steigerung der Guanidindosis fast unvermittelt aus dem symptomlosen Stadium das klinische

Bild mit heftigen Entladungen hervorgeht. Bei genügend erhöhter Erregbarkeit oder Reaktionsbereitschaft braucht es offenbar keines exogenen auslösenden Faktors mehr, sondern an sich weit unterschwellige endogene Reizstoffe des Blutes oder der Zelle selbst können sich nun auswirken. So wird auch das nach Art und zeitlichem Eintritt Unberechenbare der Symptome erklärlich, da naturgemäß die Menge und lokale Verteilung des endogenen Reizstoffes nicht beherrschbaren Vorgängen unterliegt.!

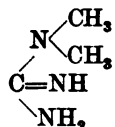
V.

Die Dimethylguanidintoxikose. — Experimentelle Spasmophilie.

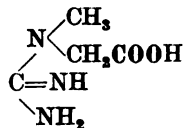
Wir haben nun genügend Material gesammelt, um Stellung nehmen zu können zu der Lehre von Noël Paton und Findlay: Die Guanidin- resp. Methylguanidinvergiftung sei identisch mit der Tetania parathyreopriva. Alle Symptome, die nach Epithelkörperexstirpation auftreten können, lassen sich nach ihrer Meinung auch durch die Einverleibung des Guanidins erzeugen; ebenso wie bei der Tetanie wechselt auch bei der Guanidinvergiftung Reihenfolge und Charakter der Symptome bei verschiedenen Tieren und zu verschiedenen Zeiten außerordentlich. Eine wesentliche Stütze ihrer Auffassung erblicken sie darin, daß es ihnen ebenso wie schon vorher Koch⁷⁾ gelungen ist, im Harn parathyreoidektomierter Hunde eine deutliche Vermehrung des Guanidins zu finden (1,1 mg pro 1 Harn gegen einen durchschnittlichen Normalwert von 0,25 mg); auch im Blut läßt sich das Anwachsen des Guanidins feststellen (durchschnittlich 8,7 mg in 1000 ccm gegen 1,0 mg im Normalblut). Schließlich haben sie auch im Harn zweier spasmophiler Säuglinge den 3—5fachen Wert der Guanidinfraktion (0,38 resp. 0,58 mg pro 1 Harn) gegenüber der Norm (0,12 mg im Durchschnitt von 5 Fällen) ermittelt.

Niemand, der das Bild der Guanidinvergiftung studiert, wird leugnen können, daß die Anschauung der englischen Autoren, die Epithelkörperchen seien dazu da, die im Stoffwechsel entstehenden Guanidine zu entgiften, viel Bestechendes hat. Heftiges Zittern, Wasserschütteln, blitzartige Zuckungen, Streck- und Laufkrämpfe, epileptiforme Attacken geben im Verein mit der galvanischen Übererregbarkeit tatsächlich ein der experimentellen Tetanie nicht unähnliches Bild. Zum mindesten scheint zwischen dem Tetaniegift und dem Guanidin ein verwandtschaftliches Verhältnis zu bestehen; dies wird noch wahrscheinlicher durch unsere Feststellungen, daß die Tiere eigentümliche Beugehaltungen der Vorderpfoten und Streckhaltungen der Hinterpfoten immer wieder annehmen, daß die typische galvanische Übererregbarkeit mit niedrigen Öffnungszuckungen ein Kardinalsymptom der Guanidin-

intoxikation ist, sowie endlich, daß durch eine geringe Verminderung der Dosis sich eine „latente Tetanie“ erzeugen läßt, welche sich beim sonst unbeeinflußten Tier lediglich aus der Trias galvanische Übererregbarkeit, Apathie und Abmagerung zusammensetzt, aber auf bestimmte exogene Reize hin (Narkose, spezifische Pharmaca) sich alsbald in schweren Krankheitserscheinungen entlädt. Man wird wohl zugeben dürfen, daß durch alle diese Argumente die Beziehungen der experimentellen Tetanie zu einer Autointoxikation mit Guanidinen plausibel gemacht werden. Aber es bleibt — auch abgesehen von der auffälligen Höhe der zur Vergiftung benötigten Dosis — noch eine Reihe ungelöster Fragen, z. B. warum es während der Guanidinvergiftung nicht gelingen will, durch Umschnürung der Extremitäten einen Pfotenkrampf auszulösen (Trousseauisches Phänomen), was nach Biedl bei voll entwickelter Epithelkörperchentetanie meist leicht möglich ist. Die Sicherheit, mit der Noël Paton und Findlay die Identität der beiden Prozesse vertreten, wird sich kaum jeder zu eigen machen. Wir selbst müssen wenigstens gestehen, daß wir uns noch einigermaßen skeptisch verhielten, bis wir anfangen, mit dem Dimethylguanidin*)

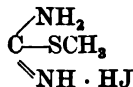


zu experimentieren. Wir verdanken die Anregung, gerade diesen Körper zu verwenden, einer Bemerkung Kottmanns⁸⁾, daß ja das Dimethylguanidin sich nur durch eine CO₂-Gruppe vom Kreatin



unterscheide. Es wäre also der nächste Verwandte des Kreatins, aus dem es durch Decarboxylierung entstehen könnte. Durch Einverleibung dieses bis jetzt noch niemals untersuchten Körpers, der sich als fast

*) Herr Dr. Heyn war so freundlich, uns das Dimethylguanidin als Jodid nach der Synthese von Wheeler und Jamieson (Journ. of biological chemistry 4. 1908) herzustellen. Man geht dabei vom Thioharnstoff aus, indem man Jodmethyl einführt. Der entstehende Körper



reagiert mit Dimethylamin, wobei unter Entstehung von Mercaptan die Thioalkylgruppe abgespalten und durch die Dimethylamidogruppe ersetzt wird.

8 mal so giftig*) erwies als das Guanidin, ist es uns gelungen, bei der Katze gesetzmäßig einen Symptomenkomplex zu erzeugen, welcher der Spasmophilie des jungen Kindes außerordentlich ähnlich sieht. Die erhöhte Giftigkeit gegenüber dem Guanidin und Methylguanidin (das unserer Erfahrung nach ganz ähnlich wie das Guanidin sich verhält) zeigt sich vor allem auch darin, daß Symptome, die bei der Guanidinvergiftung erst im Laufe von mehreren Tagen hervortreten, hier in ebensoviel Stunden in die Erscheinung treten. Das erste Zeichen einer im übrigen wegen zu kleiner Dosis noch symptomlosen Dimethylguanidintoxikose ist auch wiederum die schon nach einer halben Stunde einsetzende Einwirkung auf die Öffnungszuckungen (AOeZ geht vor ASZ; KOeZ stürzt steil ab). Wir verweisen auf die Untersuchungen am Kaninchen, die zum großen Teil mit Dimethylguanidin ausgeführt sind (Kurve 3 und 4 und Tab. III und IV). Die KOeZ ist dabei gelegentlich bis 0,6 M. A. gestürzt. Wir fügen hier noch eine Untersuchungsreihe an einer Katze mit Methylguanidin und Dimethylguanidin an, welche die Beeinflussung der KOeZ wohl sehr deutlich zeigt, zugleich aber erkennen läßt, daß die Empfindlichkeit des Guanidintieres gegen die Narkose die Feststellung der elektrischen Übererregbarkeit außerordentlich erschwert (plötzliches Sinken der Erregbarkeit im Laufe von 10 Minuten (11. XII.) oder Herausfallen der Werte aus der Reihe (8. II.).

Bei dem gleichen Tiere entwickelte sich, als wir ihm 3 Wochen später 0,15 g Dimethylguanidin (0,1 pro kg) subcutan injizierten, das in dem folgenden Versuchsprotokoll festgehaltene klinische Bild, welches bei drei anderen Katzen in fast photographisch treuer Weise sich wiederholte.

1. III. 1921. 9^h 45' a. m. 0,15 Dimethylguanidin-Jodid = 0,06 der reinen Base subcutan.
 10^h 05' a. m. Speichelfluß, Würgebewegungen.
 10^h 15' a. m. Speichelfluß außerordentlich stark; das Tier zeigt heftige Dyspnöe.
 10^h 45' a. m. Die Erschwerung der Atmung wird immer stärker; die Inspiration geschieht mit einem eigentümlich krähenartigen Laut; die seitlichen Partien des Thorax werden inspiratorisch deutlich eingezogen; bei Druck auf den Brustkorb entsteht ein quietschender Laut in der Kehle.

*) Bei der Katze ist 0,04 pro Kilogramm der reinen Base sicherlich tödlich, vom Guanidin erst 0,15; aber diese Vergleichung der letalen Dosis gibt nicht die richtige Vorstellung von der Potenzierung der Giftigkeit durch die Einführung zweier Methylgruppen. Nach A. Fuchs scheint ein ähnlicher, akut sich entwickelnder Symptomenkomplex mittels Guanidins erst bei 0,5 Guanidin. hydrochlor. pro Kilogramm Körpergewicht, das heißt bei 0,31 der reinen Base zu entstehen; das würde eine 8fache Giftigkeit des Dimethylguanidins bedeuten, da hier 0,04 der reinen Base pro Kilogramm bereits ausreichend ist.

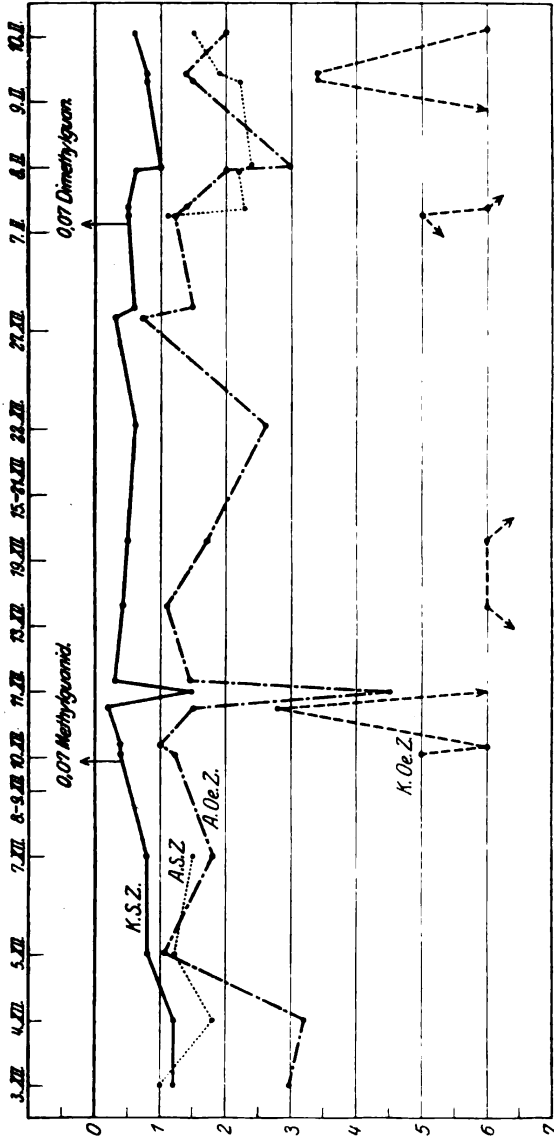


Abb. zu Tab. VII. Katze Claus. Gewicht 1050 g. Methylguanidin- und Guanidinwirkung bei kleiner Dosis; Untersuchung in Äthernarkose. Der Absturz der Kurve am 11. XII. 6¹⁰ trat ein, als das Tier sich kurze Zeit in einem schwer dyspnoischen Zustand befand. ASZ nur andeutungsweise gezeichnet.

Tabelle VII.

	3. XII.	4. XII.	5. XII.	7. XII.	10. XII.	11. XII.	13. XII.	14. XII.	22. XII.	27. XII.	7. I.	8. I.	9. I.	10. I.	
Zeit:	1200	1200	1200	1250	1100	106,115	600	610	620	700	700	700	700	1200	1220
K. S. Z.	1,2	1,2	0,8	0,8	0,40,4	0,21,5	0,3	0,4	0,6	0,3	0,6	0,5,0,5	0,6	1,0	0,8,0,8
A. S. Z.	1,0	1,8	1,2	1,5	1,01,0	0,32,5	1,0	1,0	2,1	1,1	1,6	1,1,1,2,3	2,2	2,4	2,2,1,9
A. Oe. Z.	3,0	3,2	1,1	1,8	1,21,0	1,54,5	1,5	1,1	2,6	0,7	1,5	1,2,1,4	2,0	3,0	1,0,0,9
K. Oe. Z.	9,0	12,0	10,0	7,0	5,06,0	2,812,0(7,0)	6,0	6,0	14,0	8,0	>10,0	>13,0	13,0	13,0	3,43,4
					0,07 Methylguanidin						0,07 Dimethylguanidin				
					1100	106,115	600	610	620	700	700	700	700	1200	1220
					405	600	610	610	610	610	610	610	610	610	610

- 11^h—1^h a. m. Der Zustand ist völlig unverändert; die Atmung geschieht dauernd in der eben beschriebenen Weise.
- 1^h 35' p. m. Unter exzessiv sich steigender Atemnot tritt plötzlich ein schwerer tonisch-klonischer Anfall auf, der etwa $2\frac{1}{3}$ Minuten anhält. Es besteht starker Opistotonus, die Zehen sind krampfhaft gespreizt. Gleichzeitig wird das Tier von heftigen klonischen Krämpfen geschüttelt; das Bewußtsein ist geschwunden. Cornealreflex fehlt.
- 1^h 38' p. m. Nach Aufhören der Krämpfe bleibt eine sehr starke Rigidität der vorderen Extremitäten mit Spreizung der Zehen bestehen.
- 1^h 40' p. m. Das Tier liegt noch bewußtlos auf der Seite; es macht alternierende Laufbewegungen (wie sie bei den narкотisierten Guanidintieren beschrieben sind).
- 2^h p. m. Das Tier erlangt die Besinnung wieder; Cornealreflex + . Die inspiratorische Dyspnöe ist noch sehr stark.
- 2^h 20' p. m. Erneuter tonisch-klonischer Anfall (wie 1^h 35'), aber von viel kürzerer Dauer.
- 3^h p. m. Wilde Manegebewegungen; Dyspnöe immer weiter hochgradig.
- 3^h 30' p. m. Dritter Anfall wie 1^h 35' von 5 Minuten Dauer; Rigidität der Vorderpfoten diesmal nur angedeutet.
- 3^h 40' p. m. Erhebliche Parese; die Erschwerung der Atmung läßt nach; die Atmung wird oberflächlich.
- 4^h 10' p. m. Streckkrämpfe und allgemeine Steifigkeit.
- 4^h 14' p. m. Exitus.

In dieser Schilderung der Dimethylguanidintoxikose der Katze ist unseres Erachtens der Symptomenkomplex der schweren Spasmophilie, wie er sich beim menschlichen Säugling präsentiert, ohne Schwierigkeit wiederzuerkennen. Im Stadium der Latenz finden wir bereits die maximale galvanische Übererregbarkeit; wir beobachten einen an Intensität immer mehr zunehmenden Laryngospasmus; wir sehen den ersten eklamptischen Anfall in dem Augenblick einsetzen, in welchem die Atmungserschwerung ihren Höhepunkt erreicht; wir sehen diese tonisch-klonischen Attacken mit Bewußtseinsverlust sich mehrfach wiederholen; wir bemerken endlich, daß während des Anfalles ein starker Spasmus der vorderen Extremitäten mit Spreizung der Zehen sich ausbildet, der auch nach Aufhören der allgemeinen Krämpfe bestehen bleibt und vermuten in diesem Zeichen ein Analogon der Tetaniestellung, der Karpalspasmen.

Wir glauben ganz sicher zu sein, daß die Krampfanfälle corticalen Ursprungs sind, daß es sich um echte epileptische, von der vorderen Zentralwindung ausgehende Reizerscheinungen handelt: Sämtliche Gliedmaßen werden von klonischen Krämpfen geschüttelt, der Kopf schlägt auf und nieder, das Bewußtsein ist vollständig geschwunden,

der Cornealreflex fehlt. Ein weiteres wichtiges Argument möchten wir darin erblicken, daß beim Kaninchen zwar starker Laryngospasmus, aber niemals ein epileptiformer Anfall der beschriebenen Art zur Beobachtung gelangt. Nun wissen wir durch die Untersuchungen von Prévost und Batelli⁹⁾, daß von der Zentralwindung der tieferstehenden Säuger, eben des Kaninchens oder Meerschweinchens, auch durch elektrische Reizung niemals klonische Krämpfe auszulösen sind, während das bei Katzen und Hunden leicht gelingt. Diese Rindenkrämpfe unterscheiden sich durchaus von subcorticalen resp. spinalen Laufkrämpfen oder zum Krampf gesteigerten Kratzreflexen, mit denen sie zweifellos öfters zusammengeworfen worden sind.

Unter dem zwingenden Eindruck des bei der Dimethylguanidintoxikose gesetzmäßig aufeinanderfolgenden und zum einheitlichen Komplex sich zusammenfügenden Phänomen stehen wir nicht an, zu behaupten, daß dieses Guanidinderivat, zumal es wesentlich giftiger ist als die Muttersubstanz, in der Pathogenese der Säuglingsspasmophilie eine dominierende Rolle spielt. Wir lassen es dahingestellt, ob im Dimethylguanidin das einzige Tetaniegift zu sehen ist oder ob nicht aus einem Giftspektrum nur ein vornehmlich wirksamer, gewissermaßen der die Grundlage des Krankheitsbildes schaffende Körper herausgegriffen ist; beim Hunde z. B. scheint uns zur Erzeugung heftiger Paroxysmen die Mitentstehung anderer, „auslösender“ Giftstoffe notwendig zu sein.

VI.

Über die physiologische Bedeutung der Guanidine; Dimethylguanidin und Muskeltonus.

Man könnte diejenige Forschungsweise, welche versucht, mit Hilfe eines körpereigenen Amins ein komplexes Krankheitsbild in allen seinen Gegebenheiten zu reproduzieren, die phänomenologische nennen. Sie ist ein wesentlicher Teil des modernen humoralpathologischen Programms, welches davon ausgeht, daß eine abnorme Mischung der Säfte vielfach das pathogenetisch Bedeutsame ist und nun das Zuviel (Inkrete) oder zu Wenig (Vitamine) so scharf wie möglich zu fassen sucht. In dem Maße aber, in dem ein chemisch oder biologisch definierter Stoff in positivem oder negativem Sinne als krankmachender Faktor erkannt wird, muß natürlich die Frage nach seiner physiologischen Bedeutung rege werden. Diese Frage kann schließlich nichts anderes bedeuten als Wirkungsort und Wirkungsart dieser Körper zu ergründen. Die Aufschlüsse, die sich aus unseren Untersuchungen für die Guanidine ergeben, lassen diese als eine in biochemischer Hinsicht recht eigenartige und bedeutsame Körperklasse erkennen.

Den Guanidinen sind zwei fundamentale Eigenschaften zuzuschreiben:

1. Sie fixieren sich an ihr Substrat, so daß eine einmalige oder selten wiederholte Injektion langdauernde oder gar erst allmählich hervortretende Wirkungen hervorruft: Die galvanische Erregbarkeit ist bis zur Dauer von 3 Wochen geändert; spontane epileptische Anfälle treten erst am 5. Tage nach der Injektion auf; heftige klonische Krämpfe in Form von Laufbewegungen sind mittels der Narkose noch eine Woche nach einmaliger Giftapplikation auszulösen; mehrtägige, langsam weichende Freßlust und Apathie sind die Folgen der Einverleibung einer kleinen Giftdosis. Selbst bei dem rascher und intensiver wirkenden Dimethylguanidin entwickeln sich die Erscheinungen ganz allmählich in mehreren Stunden zu ihrem Höhepunkte, und die Anfälle würden vielleicht tagelang sich wiederholen, wenn sie nicht durch ihre Schwere das Tier allzusehr schwächen würden. Diese Eigenschaft der Haftung und Kumulation erinnert an die Wirkungsweise der Digitalisglykoside oder an die langsam einsetzende und lange nachdauernde Auswirkung der Schilddrüsenstoffe.

2. Die Guanidine sind, wie wir schon ausgeführt haben (Kap. IV), keine erregenden Gifte, sondern sie ändern vielmehr die Bedingungen der Zentrentätigkeit: sie schaffen eine neue Konstellation. Zahlreiche Zentren (cerebrale, spinale, autonom-nervöse), die normalerweise einer Enthemmung oder eines starken reflektorischen resp. übergeordneten Impulses bedürfen, geraten in einen Zustand von Übererregbarkeit, der sie zu der ihnen immanenten Eigentätigkeit stark disponiert.

Spinal bedingt sind die brusken Stöße und symmetrischen, kurzdauernden Tetani, die alternierenden Laufbewegungen und Laufkrämpfe (wie wir aus den Untersuchungen von Graham Brown über die Natur dieser Erscheinungen wissen), ferner die Tremores, die in den Experimenten von Paton und Findlay auch nach Durchschneidung des Rückenmarks in der abgetrennten Hälfte persistierten; mesencephalen Ursprungs ist der allgemeine Strecktetanus, die postparoxysmale Rigidität, die Neigung zu bestimmten Haltungen der Gliedmaßen, die Häufung der typischen Bewegungskoordinationen, wie Kopfschütteln, Hautputzen, das rhythmische Wackeln des Kopfes und der Pfoten, wahrscheinlich auch der Laryngospasmus; corticaler Natur endlich sind die klonischen Entladungen mit Bewußtseinsverlust, wohl auch die motorische Unruhe, die Schreckhaftigkeit, die Apathie.

Der Unterschied in der Wirkung des doppelt methylierten Derivates gegenüber dem Guanidin und Methylguanidin besteht offenbar darin, daß ersteres die Erregbarkeit ganz bestimmter Territorien (der motorischen Rinde, eines mesencephalen Zentralapparates der Atmung) besonders erhöht.

Wir wenden uns schließlich der Erörterung der Frage zu, die den Ausgangspunkt unserer Untersuchungen über die Wirkungen der Guanidine gebildet hat. Ausgehend von der Entdeckung Pekelharings, daß der tonische Zustand des Muskels stets mit einer Bildung von Kreatin einhergehe, hatten wir der Vermutung Ausdruck gegeben, daß der Impuls des Tonusnerven zunächst ein chemisches Agens, etwa in der Gestalt des dem Kreatin so nahestehenden Dimethylguanidins entbinde, welches nun erst unmittelbar die als tonischer Zustand imponierende physikalisch-chemische Beschaffenheit des Sarkoplasmas bedingt und steigert. Ist die Alteration des Tonussubstrates erheblich, so kommt sie uns als Rigidität, Plastizität, Starre zum Bewußtsein, einen feineren Indicator haben wir noch an der sarkoplasmatogenen oder tonogenen Fibrillenaktion, die als faszikuläres Zucken, gesteigerte mechanische und galvanische Erregbarkeit sich kundgibt. Beim Kaltblüter nun erweisen sich die Guanidine tatsächlich, wie bereits eingangs erwähnt, als Mittel, die das Tonussubstrat besonders intensiv beeinflussen; sie rufen ein sicherlich ganz peripher ausgelöstes starkes fasciculäres Zucken hervor, das sich bei der Kröte zu arhythmischen Bewegungen ganzer Muskeln steigert, und sie bewirken eine besonders bei Spontanbewegungen hervortretende Steifigkeit, zumal der sarkoplasma-reichen Muskulatur der Kröte. Die Guanidinkröte trägt, ähnlich wie die Baryumkröte, ihren Rumpf auf hochauferichteten, mühsam sich beugenden Extremitäten wie auf Stelzen weiter. Beim Säugetier wird eine derart in die Augen fallende Alteration des Tonussubstrats nicht bemerkt; aber das schließt nicht aus, daß die Guanidine beim Vorgang der tonischen Dauererregung eine wichtige Rolle spielen. Das Nicotin ruft bei Fröschen und Vögeln eine ausgesprochene Steifigkeit und Starre der quergestreiften Muskulatur hervor und läßt ebenfalls beim Säuger diese Wirkung scheinbar vollständig vermissen. Heidenhain hat aber zeigen können, daß nach Durchschneidung des Hypoglossus Nicotin die Eigenschaft erlangt, eine träge Kontraktion der Zungenmuskulatur mit längerem Verharren in der erreichten Stellung zu erzeugen. Es ist also in der motorischen Innervation (vielleicht auch in der sympathischen, deren Leitungsbahnen mit dem motorischen Nerven zusammen verlaufen) eine Hemmung gegeben, welche normalerweise die Auswirkung des Nicotins (übrigens auch des parasympathischen Tonusnerven) nicht zuläßt. Daraus folgt, daß die Einwirkung der Guanidine auf die quergestreifte Muskulatur noch nach Ausschaltung des motorischen Nerven, vor allem in dem Stadium zu untersuchen sein wird, in welchem der Muskel auf galvanischen Reiz Entartungsreaktion gibt. Wir können aber auch, ohne daß wir dieses Experiment anstellen, Beziehungen der Guanidine zum Tonussubstrat wahrscheinlich machen. Das Physostigmin hat ähnlich wie das Nicotin die Fähigkeit, bei Amphi-

bien, Reptilien und Vögeln durch direkten Angriff am Tonussubstrat Rigidität und Starre der quergestreiften Muskeln hervorzurufen. Beim Säugetier sind dazu große, rasch tödlich wirkende Mengen des Alkaloids erforderlich, doch zeigt der Hund auch schon bei kleinen Gaben eine eigentümliche Steifigkeit des Ganges, ohne daß allerdings bei passiven Bewegungen eine Spastizität erkennbar würde. Durch Kombination des Physostigmins mit den Guanidinen nimmt nun, wie wir ausführlich auseinandergesetzt haben, nicht nur die Schwerfälligkeit bei aktiven Bewegungen zu, sondern auch bei Prüfung der passiven Beweglichkeit verspürt man jetzt eine starke Rigidität, wie sie sonst wohl nur kurz ante exitum bei schwerster Vergiftung sich einstellen würde. Die Guanidine wirken also in diesem Falle, d. h. an der Peripherie, ebenfalls nicht erregend, sondern stellen nur optimale Bedingungen für die Auswirkung von Erregungen her, die sonst unterschwellig geblieben wären.

Es ist hier auch der Ort, zu betonen, daß unseres Erachtens die galvanische Übererregbarkeit ein Indicator der Alteration des Tonussubstrates ist. Sie ist, wie wir durch die intraarterielle Injektion zeigen konnten, zweifellos peripherer Natur. Man darf sich aber nicht vorstellen, daß die Substanz des peripheren Nerven selbst durch das Guanidin affiziert wird. Noel Paton und Findlay haben im Anschluß an Experimente von Mac Callum am parathyreoidektomierten Hunde folgenden Versuch mit gekreuzter Zirkulation ausgeführt: Sie haben Arteria und Vena femoralis eines gesunden Spenders mit den gleichen Gefäßen des tetaniekranken Empfängers verbunden und gezeigt, daß die galvanische Übererregbarkeit nun verschwunden war, sowohl bei Reizung vom Tibialis posterior, als auch vom Ischiadicusstamme aus. Da aber der Ischiadicus nach wie vor in dem „schlechten Blute“ badete und von dem heilenden Einflusse des Spenderblutes gar nicht betroffen wurde, kann er auch vorher in seiner Substanz nicht übererregbar gewesen sein, sonst hätte er es ja bleiben müssen. Der Sitz der die Übererregbarkeit bedingenden Störung kann also nicht im Nervenstamme, sondern muß in einem besonderen Apparate zu suchen sein, offenbar in der myo-neuralen Junction oder neuroplasmatischen Zwischensubstanz. Diese aber korrespondiert nicht mit dem motorischen Nerven, sondern, wie wir an anderer Stelle zu begründen versucht haben¹⁰⁾, mit dem parasympathischen Tonusnerven; wir wollen hier als Argument nur ausführen, daß es gelingt, mittels des parasympathico-mimetischen Physostigmins ebenfalls galvanische Übererregbarkeit zu erzeugen. Die galvanische Übererregbarkeit ist also unseres Erachtens ein Indicator der geänderten Reaktionsfähigkeit des Tonussubstrates, oder mit anderen Worten, die galvanische Übererregbarkeit ist ebenso eine Form der sakroplasmatischen Fibrillenaktion wie das fasciculäre Zucken und die mechanische Übererregbarkeit des Muskels.

Wir möchten uns über die Mitwirkung des Dimethylguanidins (des decarboxylierten Kreatins) beim Vorgange der tonischen Dauererregung unserer Muskeln folgende Vorstellung bilden. Wie bei der peristaltischen Bewegung des Darmes nach Magnus, Weiland und le Heux Cholin entsteht, welches dann die Rhythmik fördert und erhält, wie nach Dale im arbeitenden Organ Histamin frei wird, welches die Durchblutung steigert und damit die andauernde Organarbeit erst möglich macht, so entsteht bei der tonischen Innervation im Plasma des Skelettmuskels das Dimethylguanidin, welches die dauernde reibungslose Aufrechterhaltung des physiologischen Tonus erst gewährleistet. Und vielleicht haben wir nicht nur an das Tonussubstrat, sondern an all die Punkte des Nervensystems bis zu den höchsten Zentren hinauf zu denken, die wir als Angriffsorte der Guanidine kennen gelernt haben. Die Epithelkörperchen wären dann mit der Aufgabe betraut, zu verhüten, daß an diesen einzelnen Stationen zu viel Dimethylguanidin entsteht, d. h. soviel Dimethylguanidin, daß das betreffende Zentrum, aus der Harmonie des Ganzen sich loslösend, seine Eigentätigkeit in unerwünschter, etwa als Krampf imponierender Weise gestaltet. Die Epithelkörperchen würden also nicht oder nicht nur diejenigen Guanidine, welche in den Kreislauf gelangen, abfangen und entgiften, sondern der entgiftende Komplex würde aus dem Plasma der Epithelkörperchen sich lösen, ins Blut übergehen und an allen Orten der Dimethylguanidinentstehung dämpfend eingreifen können.

Wenn wir endlich eine Hypothese wagen sollen über die Art und Weise, wie das Guanidin die Funktionsbedingungen der Zentren und neuro-plasmatischen Endapparate ändert, so scheint es uns am geratensten, von dem konstantesten Phänomen — der galvanischen Übererregbarkeit mit Prävalenz der Öffnungszuckungen — auszugehen. Gerade für dieses scheint nach den Untersuchungen von Mac Callum die Minderung des Calciums in der Gewebsflüssigkeit sehr wesentlich zu sein. Es will uns daher das Wahrscheinlichste dünken, daß die Fixation des Guanidins an die lebende Substanz irgendetwas mit der Lockerung der Calciumbindung und seiner Verdrängung aus den Plasmakolloiden zu tun hat. So würde es sich auch erklären, daß ein Überangebot von Calcium nach Paton und Findlay die Symptome der Guanidintoxikose einschließlich der galvanischen Übererregbarkeit ebenso beseitigt wie bei der Tetanie. Zwischen der Lehre, die in einer Minderung des Calciumgehaltes der Säfte und Organe bei der Tetanie das Wesentliche sieht und der hier vertretenen Auffassung von einem spezifischen Tetaniegift wäre damit die Brücke geschlagen.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Frank und Stern, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **90**. — ²⁾ Paton, N., und Findlay, Quarterly journal of experimental Physiology **10**. 1916. (Mehrere Abhandlungen über experimentelle Tetanie und über Guanidinvergiftung.) — ³⁾ Heyde, Zentralbl. f. Physiol. **25**. 1911 und **26**. 1912. — ⁴⁾ Weichardt und Schwenk, Zeitschr. f. physiol. Chemie **83**. 1913. — ⁵⁾ Fuchs, A., Jahrb. d. Psychiatr. u. Neurol. **36**. 1914. Wien. med. Wochenschr. 1921, Nr. 16. — ⁶⁾ Brown, Gr., Ergebn. d. Physiol. **13**. 1913. Proc. of the roy. soc. of London, Series B. **85**. 1912 — ⁷⁾ Koch, Journ. of biol. chem. **15**. 1913. — ⁸⁾ Kottmann, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 47. — ⁹⁾ Prevost und Batelli, Travaux de laboratoire de physiologie de Genève **5**. 1894. — ¹⁰⁾ Frank, E., und Nothmann, M., diese Zeitschr. **24**, 1921. Frank, E., Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 31. — ¹¹⁾ Le Heux, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **173**. — ¹²⁾ Mac Callum und Vogel, Journ. of exp. med. **18**. 1913.

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Kiel [Direktor: Prof. Schittenhelm].)

**Die Beziehungen des Agglutiningehaltes der Muttermilch
zu dem mütterlichen und kindlichen Serum bei typhösen
Erkrankungen.**

Von

Dr. Hanns Lühr,
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 2. Juni 1921.)

Kürzlich konnte ich in einer vorläufigen Mitteilung (Med. Kl. 1921, Nr. 21) über eine paratyphöse Wöchnerin berichten, bei der sich bei systematischer Untersuchung der Muttermilch und des Blutserums ergab, daß entgegen anderen Autoren sich sofort nach der Geburt der Agglutiningehalt der Muttermilch höher zeigt als der des Blutserums, und daß dieses Verhältnis in der Folgezeit auch so bleibt, was bisher, insbesondere für den Paratyphus B, noch nicht festgestellt worden ist. Leider ließ sich bei diesem Falle von mir das Blutserum des Kindes nicht mituntersuchen, da dieses sofort nach der Entbindung in die hiesige Kinderklinik gebracht wurde, wo es dann viel später unter den Symptomen eines Paratyphus B erkrankte, obwohl es niemals an die Mutterbrust angelegt worden ist. Eine intrauterine Infektion ist bei dem späten Ausbruch der Krankheit auszuschließen. Das Kind hat wohl bei der Geburt Paratyphusbazillen im Vaginaeingang geschluckt, da seine Mutter auch mit dem Urin Bazillen ausschied. Ein solcher Infektionsmodus ließ sich ebenfalls mit Sicherheit später in einem anderen Falle (siehe unten Fall Wilhelms) nachweisen.

Bemerkenswert war noch in unserer früheren Mitteilung, daß man aus der Milch länger Paratyphusbazillen züchten konnte als aus dem Blut. Einige Wochen später konnte ich eine analoge Beobachtung bei einer anderen paratyphösen Wöchnerin machen, die sich in den Tagen ihrer Entbindung in einer hiesigen Anstalt, wo gerade eine Paratyphus-B-Hausendemie herrschte, infizierte. Bei dieser Frau war die Milch längst versiegt, da ihr Kind bei Eintritt des Fiebers sofort abgesetzt wurde.

Nach 6 Wochen ließ sich durch eine Injektion von 5 ccm Milch die Sekretion von Milch vorübergehend für 2 Tage wieder anregen. Diese

Milch agglutinierte ebenfalls wieder höher als das Blutserum (Milch 1 : 300, Serum 1 : 200), ferner ließen sich aus ihr obendrein echte Paratyphus-B-Bazillen züchten. Eine Verunreinigung ist ganz ausgeschlossen, da die Milch nach Reinigung der Brustwarze mit Alkohol steril entnommen wurde. Wichtig ist ferner, daß die Patientin, seit langem fieberfrei, in den letzten 3 Wochen weder im Blute Paratyphus-B-Bazillen beherbergte noch sie im Stuhl oder Urin ausschied. Meines Erachtens läßt sich dieser Befund nur so erklären, daß bei der erstmaligen Allgemeininfektion die Milchdrüsen auf dem Blutwege metastatisch mit Paratyphusbazillen befallen wurden und diese dann mit der Milch, ähnlich wie bei den Urinausscheidern, wo es sich doch in einem großen Teil der Fälle um metastatische Bazillenembolien in der Niere handelt, sezerniert wurden, um beim Versiegen der Milch latent liegen zu bleiben. Bei wieder eintretender Tätigkeit der Milchabsonderung, also bei ganz erheblichen physikalischen und chemischen Reizen auf das Drüsengewebe, wurden sie dann auch wieder mobilisiert und ausgeschieden. Leider dauerte, wie gesagt, die erneute Milchsekretion nur 2 Tage an.

Dank der oben berichteten Hausendemie kam ich weiterhin in die Lage, drei Hausschwangere als Paratyphus-B-Bazillenträgerinnen in Beobachtung zu bekommen, bei denen ich einige Zeit vor der Geburt und bis teilweise 2 Monate hinterher die Agglutininverhältnisse im mütterlichen Blut, in der Milch und in dem Blute des Säuglings systematisch untersuchen konnte.

In der Literatur finden wir über den Immunkörpergehalt der Milch, insbesondere über die Agglutinine und ihren Übergang auf den kindlichen Organismus durch Säugung die widersprechendsten Angaben. Nach der allgemeinen Ansicht pflegt die Konzentration der Antikörper in der Milch bedeutend geringer zu sein als im Blut. Ehrlich und Wassermann fanden den Antitoxingehalt der Milch einer diphtheritisimmunen Ziege 15—30mal geringer als den des Blutserums, Salomon und Madsen bei einer Stute den der Milch sogar 200mal geringer gegenüber dem des Blutes. Bulloch hingegen stellte in der Milch eine 10mal höhere antitoxische Wirkung fest (3000 : 300). Auch bei dem Agglutinititer der Milch treffen wir die verschiedensten Ansichten. Castaigne fand bei einer Frau, die mehrere Wochen nach der Entbindung an Typhus erkrankte, im Blutserum einen Titer von 1 : 1200, in der Milch einen solchen von 1 : 600. P. Courmont und Cade 1 : 200 für das Blutserum, 1 : 30 für die Milch, Schuhmacher in Blut und Milch denselben Wert von 1 : 400. Nach Stäubli kann sofort nach der Geburt der Agglutiningehalt der Milch den des Blutserums bei weitem überragen, was er allerdings nur an Meerschweinchen darlegte, wobei der Gehalt der Milch an Agglutininen das 7—15fache betragen konnte. Nach Stäubli's Ansicht beruht möglicherweise der außerordentliche Agglutiningehalt des Colostrums darauf, daß die Milchdrüse sich selbst an der Bildung der Agglutinine aktiv beteiligt.

Die Frage des Übergangs von Antikörpern aus der Milch auf den kindlichen Organismus entschied Ehrlich durch seinen Ammen-

versuch, indem er Junge eines aktiv immunen und eines nicht immunen Tieres (Mäuse) miteinander vertauschte, in positivem Sinne. Mit der Dauer der Säugung wurde dem Jungen eine wachsende Immunität verliehen. Es verhält sich aber bei verschiedenen Tieren die Übertragung von Immuns substanz nicht gleichartig.

Bei Mäusen (Ehrlich) liegen die Verhältnisse am günstigsten. Wernicke (Diphtheritis-Immunkörper) legt ebensowenig wie Dieudonné (Cholera-Agglutinine) dem Übergang beim Meerschweinchen Bedeutung bei. Widal und Sicard konnten wohl bei Meerschweinchen und Katzen, nicht aber beim Menschen Übertragung von Typhusagglutininen feststellen, wofür diese Forscher Differenzen im Chemismus der Verdauung vermuten. Salge sah jedoch den Übertritt von wirklichen Antitoxinen aus der Frauenmilch in den Organismus des Säuglings. Den Übergang von Typhus-Agglutininen lehnen außer Widal und Sicard noch andere Autoren wie Remlinger, Stäubli, Dieudonné und Courmont ab. Courmont glaubt, daß der geringe Gehalt der Milch an Agglutininen der Grund für die nicht vorhandene Übertragung sei, ein anderes Mal meint er jedoch, daß die Agglutinine durch den Verdauungssaft zerstört würden. Schließlich nimmt Castaigne für die Fälle, wo Agglutinine durch den Verdauungstraktus der Säuglinge resorbiert würden, dyspeptische Zustände an.

Betrachten wir nun unsere Beobachtungen. Zunächst seien hier nochmals kurz die Ergebnisse des früher beschriebenen Falles der Vollständigkeit halber wiederholt.

I. Fall Thomsen:

Datum	Blut		Milch		Stuhl Kultur	Urin Kultur
	Agglutination	Kultur	Agglutination	Kultur		
17. I.	1:100	+				
19. I.	1:50	0	<i>Geburt</i>			
21. I.	1:100	0	1:200	+	+	0
23. I.	1:100	0	1:200	+	+	0
25. I.	1:50	+	1:200	0	+	0
26. I.	1:100	0	1:200	0	0	0
27. I.	1:100	0	1:200	+	0	0
29. I.	1:100	0	—	—	0	0

Bei der Patientin handelte es sich um eine in ihrer Gravidität erkrankte Wöchnerin, bei der in obigem Verhältnis eine Woche lang Agglutinintiter von Milch und Blut so verlief, und bei der man aus der Milch einige Tage länger Bazillen züchten konnte als aus dem Blute. Ihr Kind stand uns leider nicht zur Verfügung.

II. Fall Wilhelms:

Datum	Blut		Milch		Stuhl Kultur	Urin Kultur
	Agglutination	Kultur	Agglutination	Kultur		
11. III.	1:200	0			+	+
12. III.	<i>Geburt</i>					
13. III.	1:300	0	1:3000	0	+	+
<i>Kind W.:</i>						
13. III.	1:200	0			+	0

Der Fall W. ist eine Paratyphus-B-Dauerausscheiderin, die selbst niemals fieberhaft erkrankt gewesen sein will, aber ständig in Stuhl und Urin hochvirulente Bazillen ausschied, so daß sie ihre Umgebung ständig infizierte. Blutkultur stets negativ. Sie gebar am 12. III. ein 3100 g schweres Kind, bei dem man schon im 2. Mekonium Paratyphus-B-Bazillen nachweisen konnte. Sein Nabelschnurblut agglutinierte 1 : 200. Dieses läßt sich nur so erklären, daß die Agglutinine und andere Immunkörper durch die Plazenta auf das Kind übergingen, was ja auch nach anderen Beobachtungen möglich ist (Schuhmacher, Jehle u. a.). Die plazentar ererbte Immunität war hier so groß, daß das Kind während der Geburt im Vaginausgang die hochvirulenten Bazillen seiner Mutter aufnehmen konnte, ohne selbst zu erkranken. Das Kind wurde somit durch die Geburt Dauerausscheiderin und ist dieses bis heute noch geblieben (2 Monate später). Da seine Mutter niemals Bazillen in ihrem Blute oder in ihrer Milch beherbergte, ist wohl eine plazentare Infektion auszuschließen.

III. Fall Albert:

Datum:	Blut		Milch		Stuhl	Urin
	Agglutination	Kultur	Agglutination	Kultur	Kultur	Kultur
8. IV.	1 : 200	0			+	0
10. IV.	<i>Geburt</i>					
10. IV.	1 : 300	0	1 : 700	0	+	0
<i>Kind A.</i>						
10. IV.	1 : 50	0			0	0

Bei der Patientin handelt es sich um eine Dauerausscheiderin nach einem vor ihrer Schwangerschaft überstandenen „fieberhaften Darmkatarrh“. In ihrem Blute ließen sich ebenfalls niemals Paratyphus-B-Bazillen nachweisen. Auch hier ein erheblich höherer Agglutiningehalt der Milch gegenüber dem des Blutes. Das kindliche Serum agglutinierte infolge plazentarer Übertragung allerdings in geringerem Maße als das der Mutter. Das Kind selbst wog 3250 g, blieb völlig gesund und kräftig, um allerdings nach 2 Monaten an einer Pneumonie zu sterben.

IV. Fall Rabe:

Datum	Blut		Milch		Stuhl	Urin
	Agglutination	Kultur	Agglutination	Kultur	Kultur	Kultur
27. IV.	1 : 100	0			+	0
31. IV.	<i>Geburt</i>					
31. IV.	1 : 200	0	1 : 5000	0	+	0
<i>Kind R.</i>						
31. IV.	1 : 100	0			0	0

Fall R. ist ebenfalls eine Paratyphus-B-Dauerausscheiderin, bei der wir in der Milch wiederum einen enorm erhöhten Agglutinintiter feststellen können. Bei dem Kinde sind auch plazentar übergegangene Agglutinine im Nabelschnurblut angetroffen worden.

Als gemeinsames Merkmal bei allen diesen beschriebenen Fällen finden wir eine Steigerung des Agglutinintiters des Blutes infolge des starken leistungssteigernden Reizes der Geburt, ferner aber einen ganz erheblich höheren Agglutiningehalt der Muttermilch im Vergleich zum Blutserum. Wenn wir mit Sachs u. a., wie wir es auch schon früher darlegten (Zeitschr. f. exp. Med. 1921) den Agglutiningehalt auf eine erhöhte Labilität der Eiweißstoffe, insbesondere der Globuline beziehen, an die die Agglutinine in Adsorptionsbindung durch die physikalische Oberflächenwirkung der kolloidalen Massenteilchen gebunden sind, so nimmt der anfänglich besonders hohe Agglutinationstiter der Milch nicht so sehr wunder, da ja gerade für das Colostrum der große Gehalt an Globulinen und Albuminen charakteristisch ist (13,8% König, Tiemann und Simon).

Nach Feststellung dieser Frage interessierte, ob nach Zufuhr von der teilweise ganz außerordentlich hoch agglutinierende Milch der Agglutinintiter des kindlichen Serums beeinflußt wird, ob also durch die Darmwand die Agglutinine resorbiert werden. Bekanntlich soll ja nach Römer u. a. in der frühesten Jugend eine größere Durchlässigkeit der Darmschleimhaut gegenüber echtem Eiweiß oder den ihm am nächsten stehenden Spaltprodukten, Albumosen und Peptonen, bestehen, wenn diese Frage auch immer noch strittig ist. Anhaltspunkte geben hierfür die von Römer, Behring und anderen beschriebenen Übergänge von echten Antitoxinen aus der Muttermilch, also nur aus der artgleichen Milch, in das Blutserum des Säuglings. Dafür sprechen auch die Erfahrungen Schittenhelms, Weichardts und E. Friedbergers beim Zustandekommen der Anaphylaxie (Enteritis anaphylactica, Idiosyncrasien, sensibilisierende Wirkung der Milch usw.). Nach Nolf sowie nach Abderhalden gelangen auch bei Erwachsenen, insbesondere bei Schädigungen des Magen-Darmepithels Albumosen und Peptone in das Blut hinein. Hier sei nur kurz daran erinnert, daß es diffusible Globuline gibt. Nach Klempner sollen ferner auffallenderweise Antitoxine, die beim Erwachsenen nicht durch den Magen resorbiert wurden, wenn sie per Klysma verabfolgt werden, von der Mastdarmschleimhaut aufgenommen werden. — Wie oben erwähnt, bestreitet Castaigne aber den Übergang von Typhusagglutininen durch den Magendarmkanal und nimmt für etwaige positive Fälle dyspeptische Zustände der Darmschleimhaut an.

Um diese strittigen Fragen zu klären, wurden nun unsere drei Säuglinge, deren Agglutinintiter bei der Geburt bestimmt war, ihren Müttern

mit den hoch agglutinierenden Milchen angelegt und dann wiederholt der etwaige Einfluß auf das kindliche Blutserum bezüglich des Agglutinintiters geprüft. Wir sahen nun zunächst, daß die Muttermilch als solche in ihrem Agglutiningehalt Schwankungen zeigt, die sicherlich an die wechselnde Konzentration der Milch gebunden ist. Die Frage, inwieweit unter bestimmten Bedingungen Nährstoff in der Milch Substanzen von Amboceptorencharakter vermehren (Pfaundler, Kleinschmidt), kann im Rahmen dieser Arbeit nicht erörtert werden. Eine bestimmte Gesetzmäßigkeit zwischen Blut und Milch bezüglich ihres Agglutiningehaltes scheint nicht zu bestehen, wie man aus den folgenden Tabellen ersehen kann. Immerhin ist aber interessant, daß bei Leistungssteigerungsversuchen mit unspezifischen Reizkörpern, worüber ich kürzlich berichten konnte (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921) auch der Titer der Milch sich ähnlich wie der des Blutserums in die Höhe treiben ließ. Die dabei eintretende Anregung der Milchabsonderung ist ja seit Weichardt nichts Neues mehr, sie wird heutzutage schon von Gynäkologen (Meyer in der Stöckelschen Klinik u. a.) therapeutisch verwandt. Die Steigerung der Immunkörper in der Milch durch Reizkörper aber ist bisher noch nicht festgestellt worden. Wir haben oben den erhöhten Agglutiningehalt der Milch mit dem hohen Globulingehalt des Colostrums in Beziehung gesetzt; andererseits bleibt aber die Frage offen, ob diese Mehrbildung, insbesondere auch die Fähigkeit, sich durch unspezifische Reize steigern zu lassen, nicht auf einer aktiven Bildung in der Milchdrüse selbst im Sinne einer größeren Labilität der Milcheiweißkörper beruht, oder ob zwischen Blut und Milch ein direkter Austausch von Agglutininen besteht. Die Erzeugung von Antikörpern ist aber ein omnizellulärer Vorgang, so glaube ich auch wegen der völligen Unabhängigkeit der Milchagglutininkurve von der des Serums mich für eine aktive Neubildung in der Drüse entscheiden zu müssen, da die Drüsenzellen die hervorragende Fähigkeit besitzen, auch andere nicht im Blute vorkommende Körper, wie Casein und Milchzucker zu bilden.

Es wurden nun in einem Falle die Agglutininverhältnisse von der Muttermilch bis über 2 Monate hinaus systematisch verfolgt. In den folgenden Tabellen sind die Untersuchungsergebnisse zusammengestellt. Gleichzeitig läßt sich aus diesen auch der Einfluß der Agglutininmilch auf das Serum der Neugeborenen ersehen. Die dort verzeichneten Caseosan- und Milchinjektionen wurden in allen Fällen zum Hinauftreiben des Agglutinintiters von Milch und Blut unternommen.

Aus folgenden Tabellen geht klar hervor, daß über lange Zeit hinaus der Agglutinintiter der Milch sich höher stellt, als der des Blutserums, ferner, daß man ihn durch unspezifische Reizkörper, parenteral verabfolgte Eiweißkörper, immer wieder

I. Fall Wilhelms:

Datum	Agglutinationstiter			
	Mutterblut	Muttermilch	Kindesblut	
10. III.	1 : 100			
11. III.	1 : 300	<i>Geburt</i>	1 : 200	
12. III.	1 : 300	1 : 3000		
13. III.	1 : 300	1 : 2000		
14. III. 8 ^h	1 : 500	1 : 2000	1 : 1000	1 Spritze Caseosan 8 ^h
14. III. 12 ^h		1 : 3000		
14. III. 6 ^h		1 : 2000		
15. III.	1 : 200	1 : 1000		
16. III.	1 : 100	1 : 500	1 : 700	
17. III.	1 : 100	1 : 300		
18. III. 10 ^h	1 : 400	1 : 1000	1 : 400	1 Spritze Caseosan 8 ^h
18. III. 12 ^h	1 : 500	1 : 1000		
18. III. 6 ^h	1 : 500	1 : 1000		
19. III. 10 ^h	1 : 200	1 : 400		
19. III. 6 ^h		1 : 500		
20. III. 10 ^h	1 : 1000	1 : 1000	1 : 200	1 Spritze Caseosan 8 ^h
20. III. 12 ^h		1 : 2000		
20. III. 6 ^h		1 : 1000		
1. IV.	1 : 100	1 : 1000	1 : 300	
8. IV.	1 : 50	1 : 2000	1 : 200	
15. IV.	1 : 100	1 : 700		
1. V.		1 : 1000	1 : 100	
8. V.	1 : 100	1 : 2000	1 : 100	
15. V.		1 : 1000		

II. Fall Albrecht:

Datum	Mutterblut	Muttermilch	Kindesblut	
8. IV.	1 : 100			
10. IV.	1 : 300	<i>Geburt</i>	1 : 50	
12. IV.	1 : 300	1 : 700		
13. IV.	1 : 300	1 : 1000	1 : 200	
14. IV.	1 : 300	1 : 500		
15. IV. 9 ^h	1 : 500	1 : 1000		8 ^h 1 Spritze Caseosan
15. IV. 10 ^h	1 : 1000	1 : 2000		
15. IV. 11 ^h	1 : 1000	1 : 1000	1 : 700	
15. IV. 12 ^h	1 : 1000	1 : 700		
15. IV. 2 ^h	1 : 500	1 : 700		
16. IV.	1 : 500	1 : 700		
20. IV. 8 ^h	1 : 300	1 : 300		8 ^h 1 Spritze Caseosan
20. IV. 10 ^h	1 : 700	1 : 400	1 : 400	
20. IV. 12 ^h	1 : 1000	1 : 500		
20. IV. 6 ^h	1 : 700	1 : 500		
21. IV.	1 : 3000	1 : 2000		

III. Fall R a b e :

Datum	Mutterblut	Muttermilch	Kindesblut	
27. IV.	1 : 100			
31. IV.	1 : 200	<i>Geburt</i>	1 : 100	
1. V.	1 : 200	1 : 5000		
2. V.	1 : 200	1 : 3000		
3. V.	1 : 100	1 : 1000		
4. V. 8 ^h	1 : 100	1 : 500		8 ^h intram. 5 ccm Milch
4. V. 10 ^h	1 : 700	1 : 500		
4. V. 12 ^h	1 : 1000	1 : 1000		
4. V. 2 ^h	1 : 500	1 : 1000	1 : 300	
4. V. 5 ^h	1 : 500	1 : 1000		
4. V. 7 ^h	1 : 500	1 : 700		
5. V.	1 : 500	1 : 500		

in die Höhe treiben kann. Deutlich tritt ferner der Übergang von Agglutininen durch die Säugung auf den kindlichen Organismus zutage, und zwar bei Kindern, deren Darmepithel man nicht als geschädigt ansehen kann. Über die Dauer der Säugungsimmunität läßt sich in diesen Fällen nichts Sicheres aussagen. Bei Kind Wilhelms könnte man nämlich einwenden, daß der zunehmende Agglutinintiter durch die in seinem Darmtraktus vorhandenen Paratyphus-B-Bazillen verursacht wäre, denn das Kind blieb ja, wie oben erwähnt, nach der Infektion während der Geburt die ganze Zeit über eine Dauerausscheiderin. Der auf Monate hinaus bestehende hohe Gehalt an Antikörpern könnte gleichfalls durch die gleiche Bazillenwirkung bedingt sein. Wir sehen aber in Fall Albert und Rabe, wo niemals in der Muttermilch noch im kindlichen Serum, Stuhl und Urin Paratyphus-B-Bazillen gezüchtet wurden, daß ebenfalls nach Genuß der Agglutininmilch der kindliche Bluttitel ansteigt.

Um aber überhaupt jede Möglichkeit einer an sich schon bestehenden plazentaren Infektion oder Immunität auszuschließen, entschlossen wir uns, den klassischen Ammenversuch Ehrlichs auch beim Menschen nachzuahmen. Durch die Liebenswürdigkeit von Geheimrat Stöckel wurden uns einige Säuglinge von völlig gesunden Müttern, die niemals eine typhöse Erkrankung durchgemacht hatten und deren Blut völlig normale Verhältnisse zeigte, zur Verfügung gestellt. Von diesen Kindern wurde bei der Geburt Nabelschnurblut entnommen und sein Agglutinintiter bestimmt. Daraufhin wurden die Kinder 12 Stunden nach der Geburt nicht ihren eigenen Müttern, sondern den hoch agglutinierenden „Ammen“ angelegt. Durch unspezifische Reize wurde vorher der Agglutiningehalt der Milch wieder in die Höhe getrieben. Die Kinder tranken innerhalb 24 Stunden 5 Mahlzeiten, ein Säugling erhielt insgesamt zehn Mahlzeiten in 48 Stunden.

zu dem mütterlichen und kindlichen Serum bei typhösen Erkrankungen. 379

Länger konnten derartige Versuche nicht ausgedehnt werden, da die eigentlichen Mütter in der Regel nach 48 Stunden Schwierigkeiten machten. Daraufhin wurde dann wieder die Agglutinationshöhe des Säuglingsblutes bestimmt.

1. Säugling: ♂. Geburt am 27. V. 1921.

Datum	Agglutinintiter des Säugling-Bluts	Agglutinintiter der Muttermilch (Amme)	Zahl der Mahlzeiten
27. V.	0	1 : 2000	5
28. V.		1 : 2000	5
29. V.	1 : 700		

2. Säugling: ♂. Geburt am 1. VI. 21.

Datum	Blut	Muttermilch (Amme)	Zahl der Mahlzeiten
1. VI.	1 : 20		
2. VI.		1 : 800	5
3. VI.		1 : 700	5
4. VI.	1 : 400		

3. Säugling: ♀. Geburt am 6. VI. 1921.

Datum	Blut	Muttermilch (Amme)	Zahl der Mahlzeiten
6. VI.	1 : 10	1 : 2000	5
7. VI.	1 : 100		

Diese Tabellen zeigen zunächst in Übereinstimmung mit Halban und Landsteiner den geringen Gehalt des Serums von Neugeborenen an Antistoffen, dann aber wird der Übergang von Agglutininen aus artgleicher Milch auf ganz junge Säuglinge erwiesen, wenn auch in verschiedenem Ausmaß, was anscheinend von der verschiedenen Konstitution der einzelnen Individuen hinsichtlich ihres Magendarmkanals abhängig ist. Leider war es uns auch versagt, die Immunitätskurven der Kinder weiterhin zu verfolgen, da diese nicht länger als 8 Tage in der hiesigen Frauenklinik verblieben. So konnte nicht ein etwaiger Höhepunkt der Säugungsimmunität festgestellt werden, die im Ammenversuch Ehrlichs nach 4—5 Wochen verloren ging.

Zusammenfassung.

Der Agglutiningehalt der Muttermilch typhöser Wöchnerinnen ist sofort nach der Geburt erheblich höher als der des Blutserums. Der Titer unterliegt weiterhin Schwankungen, die von der Zusammensetzung der Milch abhängig sind.

Eine Gesetzmäßigkeit zwischen Agglutinintiter der Milch und dem des Blutserums besteht anscheinend nicht. Anscheinend beteiligen sich die Drüsenzellen aktiv an der Bildung der Agglutinine.

Aus der Milch konnten länger Bazillen gezüchtet werden als aus dem Blute. Die Bazillen werden von der Drüse sezerniert, können dabei nach völligem Versiegen der Milch wochenlang latent im Drüsengewebe liegen bleiben, um nach erneuter Drüsentätigkeit infolge künstlicher Reize wieder mobilisiert und ausgeschieden zu werden.

Der Agglutinintiter der Milch läßt sich ähnlich wie der des Blutserums durch unspezifische Reize in die Höhe treiben.

Der Übertritt der Agglutinine durch Säugung wurde erwiesen.

Literaturverzeichnis.

Abderhalden, Biochem. Zeitschr. 8 u. 10. — v. Behring, Allgemeine Ther. der Infektionskrankh. II. Teil. — Castaigne, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1897. — Courmont und Cade, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1899. — Dieudonné, Festschr. z. 50. Best. d. Phys. mediz. Ges. Würzburg 1899. — Ehrlich, Zeitschr. f. Hyg. 12. 1892. — Ehrlich und Wassermann, Zeitschr. f. Hyg. 18. 1893. — Friedberger, E., Anaphylaxie. Wien 1917. — Halban und Landsteiner, Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 473. — Jehle, Wien. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 20. — Klemperer, F., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 31. — Kleinschmidt, Monatsschr. f. Kinderheilk., 12, Original. — König, Handb. der Nahrungsmittelchemie. 4. Aufl. — Löhr, H., Med. Klin. 1921, Nr. 21. — Löhr, H., Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921. — Meyer, K., Zentralbl. f. Gynäkol. 1920, Nr. 23. — Nolf, Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belgique 1903. — Pfaundler, nach Referat in Jahrb. f. Kinderheilk. 1908, S. 578. — Remlinger, Ann. de l'inst. Pasteur 1897. — Römer, Berl. klin. Wochenschr. 1901. — Sachs, H., Therap. Monatshefte 1920, S. 397. — Sachs, H., Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 1426. — Salge, Jahrb. f. Kinderheilk. 60; 1904 u. 61; 1905. — Salomon und Madsen, Ann. de l'inst. Pasteur 11. 1897. — Schittenhelm, Jb. ü. d. Ergebn. der Infektionskrankh. 1910. — Schuhmacher, Zeitschr. f. Hyg. 37. — Simon, Zeitschr. f. physikal. Chem. 33. — Stäubli, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 17. — Stäubli, Arch. f. Kinderheilk. 49. 1909. — Tiemann, Zeitschr. f. physikal. Chem. 25. — Weichardt, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 39; 1918, Nr. 22. — Wernicke, Festschr. z. 100. jähr Best. f. d. med.-chir. Fr. Wilh.-Inst. 1895. — Widal und Sicard, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1897.

Untersuchungen über den Wasserhaushalt.

II. Mitteilung.

Über den Einfluß kleinster Kochsalz- und Zuckermengen auf die Brustganglymphe des Hundes.

(Ein Beitrag zur Kenntnis der Lymphagoga 1. und 2. Ordnung.)

Von

Dr. Robert Meyer-Bisch.

(Aus der Medizinischen Klinik Göttingen [Direktor: Prof. Dr. Erich Meyer].)

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. Juli 1921.)

In früheren Untersuchungen¹⁾ konnte ich feststellen, daß in einem gewissen Stadium der Lungentuberkulose der Wasserhaushalt in schwerer Weise geschädigt sein kann, und zwar zeigen dann derartige Kranke eine so hochgradige Eindickung des Blutes, wie sie sonst nur bei krankhaften Zuständen beobachtet wird, die von ganz akuten Wasserverlusten begleitet sind. Derartige krankhafte Veränderungen können nun, wie in der genannten Arbeit gezeigt werden konnte, durch eine einmalige Tuberkulininjektion insofern in günstiger Weise beeinflußt werden, als durch sie unter gleichzeitiger Gewichtszunahme eine deutliche Blutverdünnung eintritt, ein Vorgang, der darauf hinweist, daß ein durch das tuberkulöse Gift am Wasser verarmter Organismus durch eine Tuberkulinkur die Fähigkeit Wasser zu retinieren wieder erlangen kann.

Im weiteren Ausbau dieses ersten Ergebnisses führte das Bestreben, das aus bekannten Gründen für den Organismus nicht gleichgültige Tuberkulin wenigstens in dieser seiner Teilwirkung auf den Wasserhaushalt durch ein weniger differentes Mittel zu ersetzen, zu der Beobachtung, daß sowohl Kochsalz als auch Zucker bei gewissen Fällen von Tuberkulose einen deutlich günstigen Einfluß auf gestörte Wasserregulationsvorgänge des tuberkulosekranken Körpers ausüben. Die Mengen, die zur Erreichung dieser Wirkung nötig sind, sind auffallend gering: eine intravenöse Injektion von 2 ccm einer 10proz. Zuckerlösung kann hochgradige phthisische Nachtschweiße für 8—10 Tage zum Verschwinden bringen, dieselbe Menge einer 10proz. Kochsalzlösung ist imstande, außer dieser schweißhemmenden Wirkung eine durch Wiederholung der Injektion fortschreitend

¹⁾ Robert Meyer-Bisch, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 134.

steigerbare Verdünnung des Blutserums und Zunahme des Körpergewichts in ganz ähnlicher Weise hervorzurufen wie das Tuberkulin¹⁾.

Eine befriedigende Erklärung des Entstehungsmechanismus dieser Wirkung zu geben, erscheint besonders schwierig mit Rücksicht auf die geringe Menge der zugeführten krystalloiden Substanzen. Es ist danach nicht wahrscheinlich, daß es sich um einfache osmoregulatorische Vorgänge handelt. Dagegen spricht schon der Umstand, daß in einem erheblichen Teil der Fälle die Wirkung der Injektion genau wie beim Tuberkulin sich erst nach 1–2 Tagen zu äußern beginnt und oft erst nach noch längerer Zeit ihr Maximum erreicht. Vielmehr deutet sowohl dieser Umstand als auch die Analogie mit der Tuberkulinwirkung daraufhin, daß es sich, ganz allgemein ausgedrückt, um einen veränderten Tätigkeitszustand der Gewebe handelt.

Da nun, im allgemeinen wenigstens, eine Änderung der funktionellen Tätigkeit der Gewebe ihren Ausdruck in der Zusammensetzung der Lymphe finden muß, so versuchten wir die Frage in der Weise zu lösen, daß wir im Tierexperiment den Einfluß kleinster Mengen Zucker und Kochsalz auf den Brustlymphgang des Hundes nachprüften.

Wir wählten zu unseren Versuchen mittelgroße, nicht zu alte Hunde. Die Freilegung des Ductus thoracicus geschah nach Heidenhain²⁾, zur leichteren Einführung der Metallkanüle wurde in einem Teile der Fälle der Lymphgang nach dem Vorgang von Asher und Barbéra³⁾ mit Äthylchlorid eingefroren. Die in je 5 Minuten entströmende Lymphe wurde getrennt aufgefangen, gemessen, im abgeschiedenen Serum wurde der Eiweißgehalt refraktometrisch, der Chlorgehalt nach Bang bestimmt. Die erstmalige Anwendung dieser neueren Untersuchungsmethoden auf die Lymphe ermöglichte uns bei der kleinen zu jeder Untersuchung zur Verfügung stehenden Lymphmenge eine viel eingehendere Beobachtung der sich abspielenden Veränderungen als dies früheren Untersuchern möglich gewesen war.

Die Einzelheiten der Versuche waren folgende:

1. Kochsalz.

Versuch I. 30. X. 1920. 21 kg schwerer Hund. Injektion von 3 und 10 ccm einer 10proz. NaCl-Lösung. Morphin-Äthernarkose.

Tabelle I.

Zeit	Lymphe				Blut			
	Bezeichnung	Menge ccm	Alb. ‰	NaCl ‰	Hb.	Alb. ‰	NaCl ‰	
2 ^h 05'			6,7	0,58	81	7,15	0,52	} 2,15 Inj. von 3 ccm in die Vena jugularis.
2 ^h 10'		1,5	6,8	0,53				
2 ^h 15'		1,6	6,5	0,56				
2 ^h 20'	1	1,5	4,85					
2 ^h 25'	2	1,4	7,65					

¹⁾ Vgl. hierzu: Erich Meyer, Diskussionsbemerkung. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1921.

²⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **49**, 1891.

³⁾ Zeitschr. f. Biol. **37**.

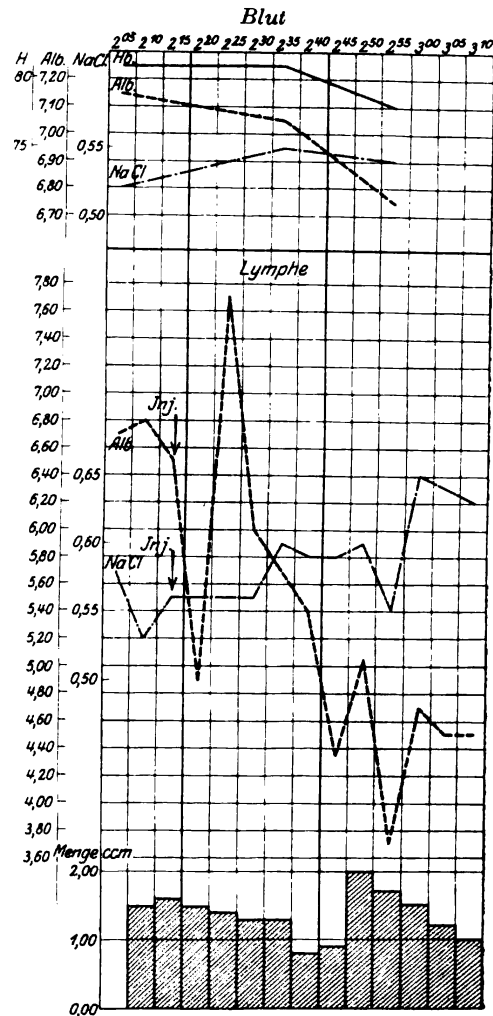
Tabelle I (Fortsetzung).

Zeit	Lymphe				Blut			
	Bezeichnung	Menge ccm	Alb. %	NaCl %	Hb.	Alb. %	NaCl %	
2h 30'	3	1,3	6,05	0,56				} 2,45 Inj. von 10 ccm in die Vena jugularis.
2h 35'	4	1,3	5,75	0,60	81	7,05	0,55	
2h 40'	5	0,8	5,40	0,59				
2h 45'	6	0,9	4,35	0,59				
2h 50'	7	2,0	5,05	0,60				
2h 55'	8	1,7	3,70	0,55	77	6,75	0,54	
3h 00'	9	1,5	4,75	0,65				
3h 05'	10	1,2	4,55	0,64				
3h 10'	11	1,0	4,55	0,63				

Das wesentlichste Versuchsergebnis ist die starke Eiweiß- und Kochsalzzunahme der Lymphe. Die Menge bleibt nach der ersten Injektion zunächst die gleiche, verringert sich dann in deutlicher Weise; nach der zweiten Injektion tritt eine vorübergehende Zunahme ein, die dann wieder von einer Abnahme gefolgt ist.

Serumeiweiß und Hämoglobin zeigen während des Versuches eine geringe Abnahme.

Einen Überblick über die eintretenden Veränderungen ergibt die beistehende Kurve 1.



Kurve 1.

Versuch 2. 7. XI. 1920. Morphin-Äthernarkose.

Tabelle II.

Zeit	Lymphe				Blut			
	Bezeichnung	Menge ccm	Alb. %	NaCl %	Hb. %	Alb. %	NaCl %	
10 ^h 35'			5,00		65	7,40	0,58	} 10 ^h 45' Inj. von 3 ccm intravenös.
10 ^h 40'		1,7	4,85					
10 ^h 45'		2,1	4,55	0,60				
10 ^h 50'	1	2,7	4,15					
10 ^h 55'	2	2,3	4,05	0,61	74	6,75	0,56	
11 ^h 00'	3	2,1	4,55	0,60				} 11 ^h 18' Inj. von 3 ccm intravenös.
11 ^h 05'	4	2,3	4,25	0,57				
11 ^h 10'	5	2,5	4,30	0,64	81	6,65	0,56	
11 ^h 15'	6	1,7	4,45	0,59				
11 ^h 20'	7	2,0	4,35	0,61				
11 ^h 25'	8	3,3	5,20	0,63				
11 ^h 30'	9	3,6	6,15	0,71				
11 ^h 35'	10	2,0	6,05	0,64	69	6,30	0,57	
11 ^h 40'	11	1,5	4,05	0,63				
11 ^h 45'	12	1,9	3,65	0,61				
11 ^h 50'	13	1,6	3,45	0,65	68	6,30	0,59	

Im Prinzip zeigt vorstehender Versuch dieselbe Veränderung wie der vorhergehende; im Einzelnen bestehen jedoch einige Abweichungen: der Eiweißgehalt der Lymphe nimmt nach der ersten Injektion deutlich, aber nicht sehr stark ab, nach der zweiten tritt zunächst wie beim ersten Versuch, aber in viel stärkerem Grade, eine sehr starke Zunahme ein, um dann zum Schluß des Versuches in eine starke Abnahme überzugehen. Der Kochsalzgehalt steigt wie beim ersten Versuche leicht an. Die Menge nimmt nach jeder Injektion vorübergehend — 5—10 Minuten lang — zu und geht dann wieder auf den Vorversuchswert zurück.

Das Blutserum zeigt eine stärkere Eiweißabnahme als beim ersten Versuch.

Wie wiederholte Injektionen dieser kleinen Kochsalzmengen wirken, zeigt der Versuch auf der nächsten Seite.

Aus der Versuchsreihe geht deutlich hervor, wie nach jeder Wiederholung der Injektion die Konzentration der Lymphe vorübergehend steigt, um jedoch schließlich endgültig unter den Ausgangswert zu fallen. Es ist besonders zu bemerken, daß im Vergleich zu den nicht unerheblichen Schwankungen des Eiweißgehaltes die Lymphmenge keine wesentlichen Veränderungen zeigt.

Es ist überhaupt eine Eigentümlichkeit sämtlicher bisheriger Versuche, daß hochgradige Veränderungen in der Eiweißabgabe durch die Lymphwege unabhängig sind von der gleichzeitigen Verschiebung des intermediären Wasserstoffwechsels, eine Tatsache, deren theoretische Möglichkeit schon Timofejewsky¹⁾ ausdrücklich erwähnt hat. Es wird hierdurch dem Verständnis näher gebracht, daß dieselbe Injektion eine gleichzeitige Retention von Wasser und Eiweiß in den Geweben

¹⁾ Zeitschr. f. Biolog. 38.

bewirken kann. In den folgenden Versuchen werden wir dieser weitgehenden Unabhängigkeit immer wieder begegnen.

Versuch 3. 30. VIII. 1920. 16 kg schwerer Hund. Pantopon-Äthernarkose.

Tabelle III.

Zeit	Lymphe				Blut				
	Bezeichnung	Menge ccm	Alb. %	NaCl %	Hb. %	Er.	Alb. %	NaCl %	
2h 28'	1	2,1	4,57	0,76	82	7,7	6,34	0,74	2h 29' 2 ccm NaCl intravenös
2h 33'	2	2,5	5,14	0,75					
2h 38'	3	2,5	5,49	0,75					
2h 43'	4	2,3	5,49	0,78					
2h 48'	5	3,1	5,07	0,78					2h 54' 10 ccm NaCl intraven.
2h 53'	6	2,8	5,34	0,76	84	7,06	6,42	0,76	
2h 58'	7	3,5	4,88	0,76					
3h 03'	8	2,2	5,31	0,77					
3h 08'	9	1,8	5,31	0,79					3h 18' 8 ccm NaCl intraarter.
3h 13'	10	2,4	4,72	0,78					
3h 18'	11	2,7	4,83	0,75					
3h 23'	12	1,3	4,79	0,77					
3h 28'	13	2,0	4,68	0,76	88	8,20	6,18	0,75	
3h 33'	14	2,0	4,31	0,76					
3h 38'	15	2,5	4,05	0,75					
Einfluß großer NaCl-Mengen auf dieselbe Lymphe 1 Stunde später.									
4h 36'	16	3,8	4,83	0,83	75	7,00	5,97	0,75	aliquote Menge 4h 40' 20,00 g NaCl in 60 ccm Wasser intravenös
4h 45'	17	6,0	5,27	0,77					
4h 50'	18	8,7	5,57	0,97					
4h 55'	19	9,5	3,57	1,06					
5h 00'	20	12,3	2,33	1,03					
5h 05'	21	10,5	2,00	1,02	80	8,14	4,72	0,97	
5h 10'	22	5,2	2,05	1,02					

Der Teil der Tabelle, der den Einfluß großer Kochsalzmengen betrifft, soll später besprochen werden.

Überblicken wir das Ergebnis der drei Versuche, so läßt es sich unter Übergehung kleiner Verschiedenheiten im einzelnen, wie folgt, zusammenfassen: nach intravenöser Injektion von kleinen Mengen Kochsalz (0,3–1,0 g) nimmt der Eiweißgehalt der Lymphe zunächst ganz kurzdauernd zu, dann aber stark und fortschreitend ab. Der Kochsalzgehalt kann eine fortlaufende allmähliche Steigerung erfahren. Bei vorübergehenden Konzentrationsausschlägen kann eine Eiweißzunahme von einer Kochsalzsteigerung, eine Eiweißabnahme von einer gleichsinnigen prozentualen Kochsalzverschiebung begleitet sein.

Die Ausflußgeschwindigkeit wird entweder gar nicht, oder nur vorübergehend, und nur um wenige ccm gesteigert;

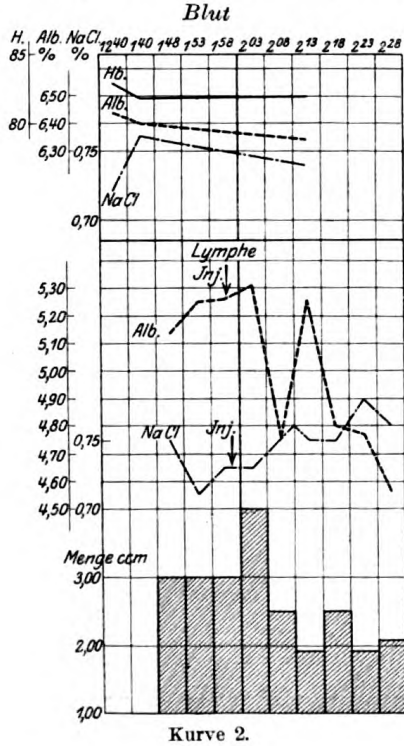
im allgemeinen nimmt sie dauernd ab. Daß diese allmähliche Abnahme nicht auf mit der Operation zusammenhängende Einflüsse zurückzuführen ist, geht vor allem daraus hervor, daß durch wiederholte Injektion dieselbe vorübergehende Steigerung mit nachfolgender Abnahme erneut hervorgerufen werden kann.

2. Traubenzucker.

Versuch 4. 16 kg schwerer Hund. 30. VIII. 1920. Freilegung des Ductus thorac. in Pantopon-Äthernarkose.

Tabelle IV.

Zeit	Lymphe				Blut				
	Bezeichnung	Menge ccm	Alb. %	NaCl %	Hb. %	Er.	Alb. %	NaCl %	
12 ^h 40'					83	7,2	6,44	0,72	Beginn d. Op. Kanüle eingef.
1 ^h 40'					82	7,2	6,40	0,76	
1 ^h 48'		3,0	5,14	0,75					1 ^h 58' 2 ccm Traubenzucker intravenös
1 ^h 53'		3,0	5,25	0,71					
1 ^h 58'		3,0	5,27	0,72					
2 ^h 03'	1	4,0	5,31	0,72					
2 ^h 08'	2	2,5	4,77	0,76					
2 ^h 13'	3	1,9	5,25	0,75	82	7,7	6,34	0,74	
2 ^h 18'	4	2,5	4,81	0,75					
2 ^h 23'	5	1,9	4,77	0,78					
2 ^h 28'	6	2,1	4,57	0,76					



Die vor der Injektion aufgefangene Lymphe zeigt eine große Gleichmäßigkeit der Ausflußgeschwindigkeit und des Eiweißgehalts. Die Injektion von 2 ccm 10proz. Zuckerlösung bewirkt zunächst eine deutliche aber nur 5 Minuten dauernde Lymphvermehrung bei gleichbleibendem Eiweißgehalt. Schon nach 5 Minuten jedoch nehmen Lymphmenge und Eiweißgehalt, letzterer im ganzen um 0,75% ab, nachdem der Eiweißspiegel vorher vorübergehend auf die Höhe der Vorversuchswerte zurückgekehrt ist. Der NaCl-Gehalt zeigt eine leichte Steigerung. Das Blut verändert sich in dieser Zeit nicht wesentlich (Kurve 2).

Versuch 5. 21 kg schwerer Hund. 16. I. 1921. Morphin-Äthernarkose.

Tabelle V.

Zeit	Lymphe			Blut				
	Bezeichnung	Menge ccm	Alb. %	NaCl %	Hb. %	Alb. %		NaCl %
11 ^h 50'		2,4	—	0,55	82	7,30	0,51	} 3 ccm Traubenzucker intravenös.
11 ^h 55'		2,7	5,3	0,54				
12 ^h 00'		2,4	5,1	0,55				
12 ^h 05'	1	1,9	6,6	0,55				
12 ^h 10'	2	1,0	5,0	0,55				
12 ^h 15'	3	1,3	3,3	0,53	82	7,90	0,51	} 10 ccm Traubenzucker intravenös.
12 ^h 20'	4	1,7	5,25	0,54				
12 ^h 25'	5	1,2	4,65	0,54				
12 ^h 30'	6	1,1	5,0	0,80				
12 ^h 35'	7	0,9	5,6	0,58				
12 ^h 40'	8	1,0	4,75	0,57				
12 ^h 45'	9	1,0	5,45	0,56				
12 ^h 50'	10	1,1	4,50	0,55	91	7,00	0,53	
12 ^h 55'	11	1,4	4,55	0,62				

Es zeigt sich hier deutlicher als im vorhergehenden Versuch die Abnahme der Menge der Lymphe. Der Eiweißgehalt zeigt zu Beginn des Versuchs sehr starke, aber nur kurzdauernde Schwankungen von 5,1 über 6,6 auf 3,3%. Nach der 2. Injektion beginnt, wie beim vorigen Versuch, eine langsam fortschreitende Abnahme, so daß der Schlußwert mit 4,55% wieder 0,75% unter dem Anfangswert liegt. Der NaCl-Gehalt nimmt nach der 2. Injektion vorübergehend sehr stark zu und bildet danach eine ziemlich unregelmäßige Kurve mit steigender Tendenz.

Das Gesamtblut ist am Ende des Versuches, wie aus dem Hb-Wert hervorgeht, konzentrierter, das Serum eiweißärmer. Es wäre danach eine eiweißreichere Flüssigkeit in die Gewebe übergetreten.

Zusammenfassend läßt sich über beide Versuche sagen, daß 0,3 bis 1,0 g Traubenzucker nach kurzdauernder geringer Steigerung eine deutliche, dauernde Verminderung der in der Zeiteinheit ausgeschiedenen Lymphe verursachen. Gleichzeitig wird diese Lymphe direkt nach der Injektion vorübergehend eiweißreicher, dann aber fortschreitend eiweißärmer. Der Kochsalzgehalt zeigt in beiden Versuchen leicht steigende Tendenz.

Das ist im wesentlichen dasselbe, was uns auch die Untersuchung der Lymphe nach NaCl-Injektion ergeben hat, nur sind die Ausschläge zum Teil nach Zuckereinjektion etwas geringer. Es besteht also zwischen NaCl und Zucker bei unserer Versuchsanordnung in ihrer Wirkung auf die Lymphe des Brustganges eine weitgehende Übereinstimmung.

Vergleicht man die bisher beschriebene Wirkung kleinster Mengen kristalloider Substanzen mit dem, was durch die bisherigen Versuche von Heidenhain, Cohnheim, Starling, Asher u. a. bekannt ist, und was auch die Schlußergebnisse des Versuchs 3 (Tabelle 3) bestätigen,

so zeigen sich zunächst, wie das nicht anders zu erwarten ist, gewaltige quantitative Unterschiede in der Verschiebung des Eiweiß- und NaCl-Gehalts von Lymphe und Blut. In einem Punkt ist jedoch der Unterschied von prinzipieller Art: krystalloide Substanzen in kleinen Mengen bewirken letzten Endes eine Verlangsamung des Lymphflusses, oder doch wenigstens keine Beschleunigung; in großen Mengen bedingen sie, wie bekannt, eine Vermehrung der Lymphe bis zum 35fachen. Mit anderen Worten, in ersterem Falle geht die Abnahme des prozentualen Eiweißgehalts nicht parallel mit einer gleichzeitigen vermehrten Wasserabfuhr, wie das im zweiten der Fall ist. Nimmt man nun, wie allgemein anerkannt, an, daß eine Veränderung an Menge und Zusammensetzung der Lymphe der Ausdruck einer Tätigkeitsänderung der Gewebe ist (Asher und Gies), so ist man zu dem Schluß berechtigt, daß die Injektion von kleinen Mengen NaCl und Zucker eine Retention von Wasser und Eiweiß in den Geweben bedingt.

Diese Feststellung gibt uns für unsere eingangs erwähnten klinischen Beobachtungen am Menschen eine befriedigende Erklärung.

Weiterhin geben uns unsere Versuche eine willkommene Bestätigung und Erklärung für eine Beobachtung, die wir am Menschen häufig machen können: sie zeigen, daß die Verschiebungen von Eiweiß und Wasser zwischen Gewebe und Lymphe sich in weitgehendem Maße unabhängig voneinander abspielen, so daß die zwischen Blut, Gewebe und Lymphe zirkulierende Flüssigkeit in ihrer prozentualen Eiweißkonzentration ständig wechseln kann, ohne daß sich gleichzeitig die in der Zeiteinheit zirkulierende Lymphmenge zu ändern braucht. Eine gewisse Illustration zum Gesagten gibt uns die Betrachtung der Reihenfolge, in der intravenös gegebenes Kochsalz — in ähnlicher Menge und unter gleicher Versuchsanordnung gegeben, wie es Heidenhain, Cohnheim u. a. beschrieben haben — nacheinander Menge, Kochsalz und Eiweißgehalt der Lymphe verändern. Die Ergebnisse einer derartigen Injektion — 20 g NaCl in 60 ccm Wasser — sind am Schluß der Tabelle 3 angeführt. Bei etwas anderer Anordnung der wichtigsten Zahlen ergibt sich folgendes Bild:

	Vorher	Nachher			
		5 Min.	10 Min.	15 Min.	20 Min.
Alb.	4,85%	5,25%	5,60%	3,60%	2,50%
NaCl	0,83%	0,77%	0,98%	1,06%	1,08%
Menge . . .	4,0 ccm	6,0 ccm	9,0 ccm	10,0 ccm	18,00 ccm

Daraus geht hervor, daß unter dem Einfluß der genannten Injektion zunächst eine in der Zeiteinheit vermehrte, kochsalzarme und eiweiß-

reiche, hierauf eine vermehrte, kochsalzreiche und an Eiweiß noch weiter angereicherte Lymphe ausgeschieden wird. Erst die nächste Portion ergibt eine vermehrte, kochsalzreiche und eiweißarme Flüssigkeit, und erst diese Zusammensetzung entspricht dem, was als Wirkung der Lymphagoga zweiter Ordnung bekannt ist.

Der geschilderte Vorgang läßt uns, wenn auch seine restlose Erklärung auf Grund dieses einen Versuchs natürlich nicht möglich ist, soviel erkennen, daß es auch bei einer Versuchsanordnung, die durch die Menge und die osmotischen Eigenschaften der gewählten Substanz, wie schon hervorgehoben, durchaus unphysiologische Verhältnisse schafft, eine gewisse Zeit dauert, bis die physikalische Komponente — um mit Asher zu reden — die physiologische ausgeschaltet hat und der Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut, Gewebe und Lymphe sich nach rein physikalischen Gesetzen vollzieht.

Versuchen wir nun, nachdem wir in dieser Weise den weitgehenden Einfluß derartiger großer Mengen krystalloider Substanzen unseren Versuchsergebnissen zum Vergleich gegenübergestellt haben, eine Erklärung für die beschriebene Wirkung kleinster Mengen krystalloider Substanzen auf die Brustganglymphe zu geben, so ist es klar, daß die Annahme rein osmotischer Vorgänge zur Erklärung nicht ausreicht.

Von dieser Erkenntnis ausgehend, versuchten wir nachzuprüfen, wie osmotisch unwirksame, aber nach Art der Lymphagoga erster Ordnung auf die Lymphe wirkende Substanzen sich verhalten, wenn sie ebenfalls in kleinsten Mengen gegeben werden. Aus der Reihe der bekannten Stoffe dieser Gruppe wählten wir zu unseren Versuchen das Pepton und verwandten es in Mengen von 0,3—1,0 g in 3—10 ccm

Versuch 7. 14. III. 1921. 25 kg schwerer Hund. Pantopon-Äthernarkose. Einführung der Kanüle nach Einfrierung des Ductus mit Chloräthyl.

Tabelle VI.

Zeit	Lymphe				Blut		
	Bezeichnung	Menge ccm	Alb. %	NaCl %	Er.	Alb. %	NaCl %
4 ^h 46'		Aliq.	5,03	0,66	9,50	7,72	0,61
4 ^h 51'		Menge					
4 ^h 56'		3,7	5,14	0,67			
5 ^h 01'		2,0	5,03	0,67			
5 ^h 06'	1	1,8	4,70	0,00			
5 ^h 11'	2	2,0	4,31	0,68		7,63	0,65
5 ^h 16'	3	1,4	4,33	0,68			
5 ^h 21'	4	1,4	4,38	0,69			
5 ^h 26'	5	1,4	4,33	0,68	9,54	7,59	0,63
5 ^h 31'	6	1,3	4,50	0,68			
5 ^h 36'	7	1,3	4,36	0,68			
5 ^h 41'	8	1,0	4,35	0,69			

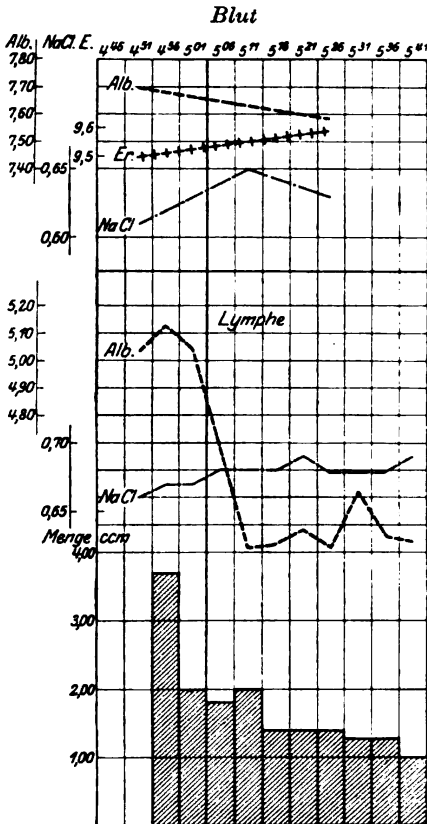
{ 5^h 1' 5 ccm 1 proz. Peptonlösung intravenös

Wasser gelöst zur intravenösen Injektion. Nachdem wir in einem Vorversuch festgestellt hatten, daß eine intravenöse Injektion von 3 bzw. 10 ccm einer 1 proz. Peptonlösung eine geringe und nur wenige Minuten

dauernde Beschleunigung der Lymphe verursachen kann, untersuchten wir in einem weiteren Versuch außer der Ausflußgeschwindigkeit auch Kochsalz- und Eiweißgehalt der Lymphe.

Auch Pepton kann demnach, wenn es in genügend kleiner Menge gegeben wird, eine Verdünnung der Lymphe an Eiweiß verursachen, bei gleichzeitiger Verzögerung der Ausflußgeschwindigkeit (Kurve 3). Pepton bewirkt also in einem solchen Fall, ebenso wie NaCl und Zucker, daß Wasser und Eiweiß im Gewebe zurückgehalten werden.

Daraus resultiert ferner der Schluß, daß, bei Verwendung kleinster Mengen, zwischen Lymphagoga erster und zweiter Ordnung keine prinzipiellen Unterschiede in der Wirkung auf die Lymphe bestehen.



Kurve 3.

Danach wird es verständlich, daß in der Therapie der Tuberkulose das Tuberkulin, ein Lymphagogum erster Ordnung, durch Kochsalz oder durch Zucker, beides Lymphagoga zweiter Ordnung, in seiner Wirkung auf den Wasserhaushalt ersetzt werden kann.

Untersuchungen über das proteolytische Serumferment.

Von

Richard Stephan und Erna Wohl.

(Aus der medizinischen Klinik des St. Marienkrankenhauses in Frankfurt a. M.
[Chefarzt Dr. Rich. Stephan].)

(Eingegangen am 28. Juli 1921.)

In früheren Jahren durchgeführte Untersuchungen über den Gehalt des menschlichen Blutes an eiweißabbauendem Ferment haben widerspruchsvolle Ergebnisse gezeitigt. Es war niemals eine Einigung darüber erzielt worden, ob im Plasma oder Serum unter normalen Verhältnissen eiweißspaltende Fermente überhaupt vorhanden sind; ebensowenig herrschte Klarheit über die Frage, in welcher Form und Menge das hypothetische Ferment in der Blutbahn kreist. Die Versuche blieben auf das Laboratorium der Physiologen beschränkt. Eine Bedeutung für den Kliniker hatten alle bis dahin vorliegenden experimentellen Forschungen nicht erlangt.

Die Situation änderte sich fast mit einem Schlage, als die Fermentforschungen Abderhaldens bekannt wurde (1912/14) und diagnostische Aussichten für die Klinik eröffneten, wie sie in ähnlicher Fülle und in gleicher Ausdehnung kaum jemals in der medizinischen Wissenschaft sich geboten hatten. Die Frage vom Fermentgehalt des menschlichen Blutes stand im Vordergrund alles Interesses. Abderhalden selbst hat vom ersten Beginn seiner Veröffentlichungen an seinem Standpunkt absolut eindeutig festgelegt: Nach ihm ist das menschliche Serum — alle Untersuchungen beziehen sich merkwürdigerweise nur auf Serum — unter normalen Verhältnissen biologisch inactiv, d. h. mit anderen Worten: Das Serum enthält physiologischer Weise kein proteolytisches Ferment. Jede Abweichung von dieser Grundregel bezeichnet eine Störung im physiologischen Gleichgewichte. Das Auftreten von eiweißspaltenden Fermenten in der Blutflüssigkeit bedeutet nach Abderhalden eine parenterale Aufnahme von eiweißartigen, blutfremden Stoffen in den Kreislauf. Es kommt unter den verschiedensten Bedingungen der Pathologie zur Beobachtung, kann aber auch experimentell durch parenterale Zufuhr von Proteinen oder deren hochmolekularen Abbaustufen erzwungen werden. Die hohe Bedeutung für den Kliniker lag in der Lehre der Spezifität dieser Fer-

mente; als Prototyp mag das spezifische „Abwehrferment“ der Schwangerschaft gelten. Die Grundlagen dieser Lehre sind allgemein bekannt; es wird an dieser Stelle nur insoweit darauf Bezug genommen werden, als es für das Verständnis unserer Untersuchungen unumgänglich notwendig ist.

Die Lehren Abderhaldens haben neben bedingungsloser, vielfach enthusiastischer Zustimmung auch schärfsten Widerspruch erfahren. Die Negierung der Abderhaldenschen Thesen bezog sich dabei auf die Spezifität der „Abwehrfermente“, auf methodologisch anfechtbare Voraussetzungen und auf den Grundpfeiler der ganzen Abwehrfermentforschung: Die Lehre von der biologischen „Inaktivität“ des Serums im oben ausgeführten Sinne. Diese wurde auf Grund experimenteller Untersuchungen insbesondere von Öller und Stephan¹⁾ auf das entschiedenste bestritten. Mit Hilfe der „Vordialyse“ des Serums konnte im Dialysierverfahren Abderhaldens selbst ganz eindeutig nachgewiesen werden, daß in jedem Serum tryptisch wirkende Fermente regelmäßig vorhanden sind; der sogenannte „Verdünnungsversuch“ erlaubte gleichzeitig die Trennung einer spezifischen von einer unspezifischen Fermentwirkung. Freilich war die Durchführung dieser Untersuchungen noch nicht weit genug gediehen, um alle Unstimmigkeit und Widersprüche, die den damaligen Stand der Abwehrfermentforschung charakterisieren, restlos aufklären zu können; der Ausbruch des Krieges unterband schließlich die Fortsetzung der gemeinsamen Arbeit.

Auch in der Arbeit Öller und Stephans — wie in ähnlich gerichteten Versuchen Flatows, Langes, Abderhaldens und seiner Schüler — fehlt die Beweisführung dafür, daß die mit den verschiedensten Methoden nachgewiesenen niedrig molekularen Eiweißderivate von der fermentativen Aufspaltung des dem Serum zugesetzten Substrates-Placenta, Carcinomgewebe usw. her stammen. Sowohl im Dialysierverfahren wie auch bei der optischen Methode wird die Fermentwirkung indirekt aus dem Auftreten vorher nicht vorhandener tiefer Proteinspaltprodukte erschlossen. Es ist selbstverständlich, daß hierbei eine große Fehlerquelle in Rechnung gestellt werden muß: Die Möglichkeit der Herkunft der Spaltprodukte aus dem Serumeiweiß und nicht vom blutfremden Substrat; m. a. W., die Anlage aller dieser Untersuchungen schließt eine Täuschung der Versuchsergebnisse durch eine primäre Serumautolyse nicht aus. Die Versuchsanordnung Plauts, der im Dialysierversuch ninhydrinreagierende Substanzen auch dann nachwies, wenn statt koagulierten Gewebs-

¹⁾ Öller und Stephan, Kritik der Abwehrfermentlehre. Dtsch. med. Wochenschr. 1914

substrates kolloidale Substanzen — wie Bolus, Kaolin usw. — dem Serum beigemischt wurden, erwies einwandfrei das Vorkommen einer derartigen Fehlerquelle und mußte ohne weiteres den ganzen Aufbau der Dialysiermethode in Mißkredit bringen. Zusammen mit den von Öller und Stephan durchgeführten Experimenten war damit eine erfolgversprechende Fortsetzung der Abwehrfermentforschung an eine Voraussetzung geknüpft: An die eindeutige Beweisführung dafür, daß bei der Einwirkung aktiven Serums auf koagulierte Eiweißkörper eine fermentative Aufspaltung der letzteren statthat. Wobei noch einmal betont werden muß, daß die biologische Inaktivität des Normalserums im Sinne Abderhaldens durch die Untersuchungen Öller und Stephans bereits mit Sicherheit widerlegt ist.

Im eigentlichen Dialysierversuch, wie er von Abderhalden in die Diagnostik eingeführt wurde, kommt eine makroskopisch wahrnehmbare Verdauung der hitzecoagulierten Organpartikelchen niemals zur Beobachtung; das ist bei der relativ geringen Serummenge zunächst auch kaum zu erwarten. Man kann nun aber die Serummenge in jeder beliebigen Weise vermehren, ohne jemals eine Veränderung der Substratsmengen feststellen zu können. Es ist erstaunlich, daß ein Einwand auf dieser Basis niemals gemacht wurde; denn die absolute, sichtbare Unveränderlichkeit eines Eiweißkörpers in einer fermenthaltigen Flüssigkeit — gleichgültig von welcher Konzentration — widerspricht allen Erfahrungen der experimentellen Fermentlehre. Das Unvermögen des Serums, koagulierte Proteine fermentativ in makroskopisch darstellbarer Weise anzugreifen, ist geradezu ins Extreme entwickelt: Arbeitet man unter allen aseptischen Kautelen, so gibt es für Organ- gewebe kaum ein zweites Konservierungsmittel von gleicher Konstanz wie menschliches Serum; in sterilem, aktiven Serum lassen sich gekochte Gewebssubstrate für jede beliebige Dauer aufbewahren. Das war die eine Feststellung, die von dem einen von uns (St.) gelegentlich derartiger Versuche gemacht wurde und die gegen den Substratabbau im Dialysierversuch zu sprechen schien. Ein zweiter Einwand dagegen war darin gegeben, daß aktives Serum selbst noch in ganz geringen Mengen die tryptische Wirkung selbst hochkonzentrierter Fermentlösungen aufzuheben oder zu hemmen vermag. Dieser sogen. antitryptische Serumtiter, dessen diagnostische Bedeutung seiner ursprünglichen Wertschätzung vollkommen verlustig gegangen ist, muß geradezu als Paradoxon der Abwehrfermentlehre imponieren; dasselbe Serum, dem die vielfältigste proteolytische Wirksamkeit zugeschrieben wird, ist gleichzeitig der denkbar beste Schutz gegen die tryptische Verdauung! Theoretische Überlegungen auf der Basis der bisher entwickelten Beobachtungen ließen uns damals die Weiterführung derartiger Versuche als wenig erfolgversprechend erscheinen. Die praktischen Ergebnisse

der Literatur wie auch unsere eigenen Versuche (Öller und Stephan) wiesen jedoch immer wieder auf die Existenz von bis dahin unbekanntem Wirkungsmöglichkeiten des Serums hin und bestimmten dann einen von uns (St.) zum weiteren Ausbau der Forschung.

Den Ausgangspunkt der in dieser Richtung unternommenen Untersuchungen bildete folgende Beobachtung, die wir in sehr zahlreichen Versuchsreihen immer wieder gemacht haben. Bestimmt man in der Casein-Trypsin-Anordnung den antitryptischen Titer eines beliebigen Serums — die technische Ausführung der von Brieger ausgearbeiteten Methode darf an dieser Stelle als bekannt angenommen werden — so erweist sich bei 56° „inaktiviertes“ Serum zunächst als völlig unwirksam gegenüber der hemmenden Wirkung des aktiven Serums auf die Trypsin-Verdauung. Die Differenz der antitryptischen Wirksamkeit von aktivem und inaktiviertem Serum gegenüber dem Casein-Trypsingemisch ist aber nur durch die Versuchsanordnung vorgetäuscht. Bringt man nämlich mittels verdünnter Essigsäure das Casein sofort nach Zusatz der verschiedenen Serummengen zur Ausfällung, so zeigt sich einerseits, daß der Zusatz von aktivem Serum in keiner Konzentration auf die Ausfällbarkeit des Caseins von Einfluß ist und daß andererseits inaktiviertes Serum noch in einer Verdünnung von zwei Tropfen zu 10 ccm Stammlösung die Koagulierbarkeit des Caseins durch Essigsäure vollkommen aufhebt. Die durch Erwärmung auf 56° verursachte physikalisch-chemische Umstellung des Serums ist also eine derartige, daß ein so vorbehandeltes Serum dem Caseinsol einen absoluten Schutz gegenüber der Säurekoagulation verleiht. Die Schutzwirkung kommt jedem Serum, gleichgültig welcher Herkunft, zu. Die quantitative Differenz der einzelnen Seren kann dabei praktisch vernachlässigt werden; den höchsten Grad der Wirkung bestimmten wir beim Zusatz von 1 Tropfen Serum zu 10 ccm der Casein-Trypsinlösung. Zur Beurteilung der Frage über evtl. Unterschiede in der antitryptischen Kraft von aktivem und inaktiviertem Serum war damit die Casein-Trypsinmethode unbrauchbar. Auf die hohe theoretische Bedeutung der Wirkungsdifferenz von erhitztem und unvorbehandeltem Serum soll hier nicht eingegangen werden. Es mag für praktische Zwecke zunächst nur darauf hingewiesen werden, daß es durch Zusatz von 2 Tropfen eines zu untersuchenden Serums zur Caseinlösung und daran anschließender Essigsäurefällung jederzeit mit Sicherheit gelingt, den Charakter des Serums — ob aktiv oder hitzeinaktiviert — zu bestimmen.

Zur Entscheidung der Frage von der antitryptischen Wirksamkeit aktiven und inaktiven Serums versuchten wir es nun weiterhin mit folgender Methode:

Als Substrat diente mit Carmin gefärbtes Fibrin (Carminfibrin in der Originallieferung von Grüber & Co., Leipzig). Einzelne Flocken wurden in steriler 0,9% NaCl-Lösung mit feiner Nadel in dünne Fasern zerzupft und in 2 ccm steriler Kochsalzlösung in sterilisiertem Wassermanngläschen suspendiert. In jedes Gläschen wurden sofort 5 Tropfen der Trypsinlösung zugesetzt — von der Konzentration wie im ursprünglichen Antitrypsinversuch, und im Anschluß daran mit steigenden Mengen aktiven und inaktivierten Serums beschickt (1—10 Tropfen pro 2 ccm). Als Kontrollen dienten Trypsin-Fibrinröhrchen ohne Serum, sowie reine NaCl-Lösung mit Fibrinzusatz. Die Röhrchen kommen für 6 Stunden in den Brutschrank. Die Ablesung erfolgt nach dem sichtbaren Grad der Fibrinverdauung.

Alle mit dieser Fibrin-Trypsinmethode durchgeführten Versuche ergaben absolut gleichmäßige Resultate, die in folgendem zusammengefaßt werden können. Dem aktiven Serum kommt in der durch die Versuchsanordnung bedingten Konzentration ebenso wie im Briegerischen Versuch auch gegenüber der Fibrin-Trypsinverdauung eine ausgesprochene Hemmungswirkung zu. Auf 56° für eine halbe Stunde erhitztes Serum verliert diese Fähigkeit. Durch die Erhitzung wird demgemäß die antitryptische Kraft des Serums aufgehoben. Es ist selbstverständlich, daß damit die Theorie von der Antitrypsinwirkung des Serums durch Eiweißabbauprodukte ihren Boden verliert und daß die Ursache der Antitrypsie in anderen Dingen gesucht werden muß. Für die Fragestellung, von der wir ausgingen, mußte diese Seite des Problems vorläufig ausscheiden.

Wir bauten weiterhin auf folgender Überlegung auf: Durch die „Hitze-Inaktivierung“ eines Serums wird die Hemmungswirkung desselben gegenüber der fermentativen Proteolyse aufgehoben. Da die Änderung des Serumcharakters hierbei ausschließlich physikalisch-chemischer Natur sein kann, so muß es bei geeigneter Versuchsanordnung möglich sein, einen evtl. Gehalt des Serums an proteolytischem Ferment zur sichtbaren Darstellung zu bringen, wenn diese oben beschriebene physikalische Zustandsänderung des Serums in einer Weise bewirkt wird, die nicht gleichzeitig das Ferment durch Hitzewirkung vernichtet. Die herkömmliche Inaktivierung durch halbstündige Wärmewirkung von 56° im Wasserbad erschien dazu ungeeignet, weil sie bekanntlich die Wirkung jedes proteolytischen Ferments nahezu ganz aufzuheben vermag. Die Brücke zu den weiteren Untersuchungen bildete die Beobachtung, daß die Aufhebung der antitryptischen Kraft des Serums durch Wärmeinwirkung mit Regelmäßigkeit dann statthat, wenn eine eben wahrnehmbare Trübung des Serums im Wasserbad zu erkennen ist; der Umschlag in leichte Trübung geht dem Verlust der antitryptischen Wirkung mit absoluter Konstanz parallel, auch wenn die Dauer der Erhitzung nicht eine halbe Stunde beträgt und die Höhe der Wasserwärme nicht 56° erreicht. Es konnte aus diesen Versuchsergebnissen zwanglos geschlossen

werden, daß die Aufhebung der Antitrypsie des Serums nicht an die Wärmewirkung als solcher gebunden war, sondern daß sie ihren Grund in jener, in ihrem Wesen noch ungeklärten Änderung der physikalisch-chemischen Serumstruktur hat, die in der zarten Trübung des Serums ihren makroskopischen Ausdruck findet und aus der Immunitätsforschung als Beginn der Globulinfällung bekannt ist. Was die Serologie als „Inaktivierung“ schlechthin bezeichnet, ist physikalisch-chemisch diese Labilisierung der Globuline, die biologisch mit der Vernichtung des Komplements einhergeht.

Ausgangsziel unserer Experimente war, wie eingangs auseinandergesetzt wurde, den eindeutigen Nachweis zu führen, daß im Serum Fermente kreisen, deren proteolytische Wirkung gegenüber zugesetztem hochmolekularem Eiweißkörpern zu makroskopisch sichtbarer Darstellung gebracht werden kann. Mit der Erkenntnis von der kolloidalen Schutzwirkung des unvorbehandelten inaktiven Serums gegenüber jeder Proteolyse und der Möglichkeit, diese Hemmung durch bestimmte physikalische Zustandsveränderungen des Serums aufzuheben, war der Weg der weiteren Untersuchungen klar vorgezeichnet. Zwei methodologische Voraussetzungen mußten für die Ausdehnung der Versuche auf größere Versuchsreihen zunächst noch erfüllt sein: es mußte einmal die physikalisch-chemische Umstellung des Serums in einer Form durchgeführt werden, die eine gleichzeitige Vernichtung der Fermentwirkung hintanhalt; und es mußte sodann ein Eiweißsubstrat, von leicht angreifbarer Art verwendet werden, dessen tryptische Verdauung auch in kleinster Menge und durch minimale Fermentkonzentrationen im Versuch dem bloßen Auge erkennbar gemacht werden konnte.

Die letztere Forderung konnte nach sehr zahlreichen ergebnislosen Vorversuchen wiederum durch die Verwendung feinsten Fasern des Carminfibrins erfüllt werden. Die einzelnen, äußerst fein zergliederten Fasern von ca. 2—3 mm Länge halten in NaCl-Lösung in aktivem, inaktivem und anders vorbehandeltem Serum tagelang ihre deutlich schimmernde rote Farbe und bleiben, falls keine Verdauung statthat, auch bei dauernder Erwärmung auf 37° in diesen Subpensionsflüssigkeiten vollkommen unverändert. Zu jedem Versuch werden dabei in der flachen Petrischale aus größeren Strängen des Carminfibrins Grübler kleinste Fäserchen von der ebenerwähnten Größe durch Zerzupfen gewonnen und sofort den einzelnen Versuchsgläschen zugesetzt. In jedes, vorher sterilisierte Wassermanngläschen wird als Flüssigkeitsquantum mit steriler Pipette 1,0 ccm eingefüllt und jedem Gläschen Fibrinflöckchen zugesetzt. Man hat dabei darauf zu achten, daß die Faser auf dem Boden des Gläschens ruht; durch vorsichtiges Schütteln gegen das Licht wird jedes Gläschen auf die richtige Einfüllung und Lage des Fibrinzusatzes kontrolliert. Die rote Faser muß sich dabei klar gegen die Flüssigkeit abheben. Auf die einzelnen Reagenzgläschen wird das Serum in folgender Verdünnung (mit physiologischer NaCl-Lösung) verteilt.

Röhrchen:						
1	2	3	4	5	6	7
1,0 Ser.	0,8 Ser.	0,7 Ser.	0,6 Ser.	0,5 Ser.	u. s. f. bis 1,0 NaCl als Kontrolle.	
	+	+	+	+		
	0,2 NaCl	0,3 NaCl	0,4 NaCl	0,5 NaCl		

Die Wassermannröhrchen werden nach Verdünnung und Einfüllung der Fibrinfasern mit sterilisierten Gummipfropf verschlossen und kommen sodann in den Brutschrank. Die Ablesung des Versuches erfolgt nach 12, 24, 36 und 48 Stunden. Im allgemeinen kann der Versuch nach 36 Stunden als abgeschlossen gelten. Ist nach dieser Zeit keine Verdauung nachweisbar, so kann gewöhnlich mit einer solchen nicht mehr gerechnet werden. Die tryptische Wirkung ist makroskopisch an einer völligen Aufspaltung der Carminfibrinfaser zu erkennen. Eine Entfärbung der Faser mit Erhaltenbleiben der Struktur wird innerhalb der Versuchszeit niemals beobachtet. Die Ablesung des Resultates, ob Verdauung oder Nichtverdauung, ist stets absolut einfach. Der Grad der Verdauung kann wechseln; einzelne Bruchstücke der Fasern können erhalten sein. Bei der prinzipiellen Seite des Problems sind in den folgenden Ausführungen als positive Verdauung — + — nur jene Röhrchen markiert, in denen von der Fibrinflocke makroskopisch und mit der Lupe nichts mehr zu erkennen war. (Während der ersten Zeit haben wir gleichzeitig nach Ablesen jedes Versuches die einzelnen Röhrchen im Kulturverfahren auf Sterilität geprüft und uns regelmäßig davon überzeugt, daß eine bakterielle Verunreinigung niemals von sich aus Anlaß zur Fibrinaufspaltung wurde. Im übrigen sind alle event. bakteriellen Verunreinigungen an der Trübung leicht erkennbar. Für die Beurteilung von Versuchsergebnissen müssen alle nicht sterilen Röhrchen selbstverständlich ausgeschieden werden.)

In sehr ausgedehnten Versuchen wurden mittels dieser Methode nunmehr zunächst über 100 frisch gewonnene, nicht vorbehandelte, d. h. im Sinne der Serologie aktive Seren der verschiedensten Provenienz auf ihre tryptische Wirkung gegenüber der zugesetzten Flocke geprüft. In keinem Falle und in keiner Verdünnung konnte dabei jemals irgend eine Veränderung des Fibrins konstatiert werden. Selbst nach 2tägigem Brutschrankaufenthalt war die intensiv rotgefärbte Fibrinfaser in konzentriertem und verdünntem Serum unverändert nachweisbar. Das eindeutige Ergebnis dieser Untersuchungen war demgemäß: Dem aktiven Serum kommt eine fibrinolytische Wirkung nicht zu. Das Resultat stimmt mit den früher mitgeteilten Beobachtungen über die Unveränderlichkeit von koagolierbarem Organewebe in aktivem Serum überein. Die kolloidale Konfiguration des aktiven Serums läßt eine Proteolyse nicht in Wirksamkeit treten.

In derselben Versuchsanordnung wurden die gleichen Seren nach halbstündiger Inaktivierung bei 56° Wasserbad auf ihre fibrinolytische Wirksamkeit untersucht. Alle derartig vorbehandelten Seren zeigten gegenüber den aktiven Kontrollen eine mehr oder weniger ausgesprochene zarte und gleichmäßige Trübung, bisweilen auch deutliche An-

derung der Eigenfarbe. Unter den ersten 100 der zur Untersuchung verwendeten Proben ergab der Fibrinverdauungsversuch in 12 Fällen eine einwandfreie, vollkommene Verdauung der Fibrinfaser und zwar ausschließlich in den Verdünnungen 0,8 Ser. plus 0,2 NaCl bis 0,3 Ser. + 0,7 NaCl. Im konzentrierten Serum und in den stärkeren Verdünnungen war das Fibrinsubstrat unverändert erhalten. Die Verdauung war in den positiven Proben absolut nach 24, bei mehreren Fällen erst nach 36 Stunden. Es war damit eindeutig bewiesen, daß es gelingt, durch die übliche Inaktivierung einerseits die kolloidale Hemmungswirkung des Serums aufzuheben und andererseits gleichzeitig das proteolytische Serumferment zu makroskopisch erkennbarer Wirkung zu bringen. Im Prinzip war die eigentliche Fragestellung unserer Untersuchung damit gelöst. Für weitere Untersuchungen erschien die Methode aber insofern wenig brauchbar, als der Prozentsatz der Fermentschädigung durch die Erhitzung allzugroß war, um systematische Versuche darauf aufbauen zu können. Für die experimentelle Verfolgung der ohne weiteres gegebenen Fragen mußte eine Aufhebung der kolloidalen Schutzwirkung des Serums durch einen Eingriff erstrebt werden, der auf die Aktivität des Fermentes ohne Einfluß blieb. Wir haben in dieser Richtung zielende Versuche durch Vorbehandlung der aktiven, frisch gewonnenen Seren mit Aceton und Alkohol, weiter durch Schüttelinaktivierung, durch Vordialyse bis zum Eintreten einer Trübung, durch Aufschwemmung von Bolus, Carbo animalis und Inulin im Serum und nachheriges Abzentrifugieren des Zustandes ausgeführt. Bei jeder Art von Vorbehandlung erreichten wir in einzelnen Fällen positive Resultate, aber auch hier blieb die Fibrinverdauung die Ausnahme, die Unveränderlichkeit der Fibrinflocke die Regel. Am erfolgreichsten war im allgemeinen die Vordialyse, ohne aber konstante Resultate zu verbürgen. Als ideale Erfüllung des angestrebten Zieles erwies sich schließlich die Vorbehandlung des Serums mit reinem Chloroform; sie hat in folgender Weise zu geschehen:

Zu 5 ccm aktiven Serums werden 10 Tropfen Chloroform im Reagenzglas zugesetzt. Das Röhrchen wird mittels sterilem Gummipfropf verschlossen. Serum und Chloroform werden sodann durch starkes Schütteln während 1—2 Minuten gemischt bis zur völligen intensiven Mischung, die an einer gleichmäßigen dicken Trübung des Röhrcheninhaltes zu erkennen ist. Absetzenlassen des überschüssigen Chloroforms für einige Minuten und vorsichtiges Abpipettieren der überstehenden Chloroform-Serumsuspension. Diese wird in eine flache, sterile Petrischale ausgegossen. Im Vakuum wird bei Laboratoriumstemperatur das Chloroform evakuiert. In der Regel genügen dazu 10 Minuten Evakuierung mittels Wasserstrahlpumpe. Das vorher vollkommen undurchsichtige Serumchloroformgemisch muß nach der Evakuierung aufgehellt und wieder eben durchsichtig sein. Die Erzielung vollkommener Chloroformfreiheit, kenntlich an der Geruchlosigkeit des Serums — ist nicht notwendig; ein geringer Chloroformrückstand ist für die spätere Steril-

haltung der Versuchsröhrchen im Brutschrank von Vorteil und stört in keiner Weise den Ablauf der Proteolyse. Nach dem Aufenthalt im Vakuum ist das Serum verwendungsfähig und wird nun in der oben beschriebenen Weise im Fibrinverdauungsversuch in abgestuften Verdauungen angesetzt. Eine erhebliche Trübung des Serums gegenüber der aktiven Kontrolle resultiert in jedem Fall aus der Chloroformbehandlung; die geringsten Grade entsprechen der durch die übliche Inaktivierung bedingten Trübung. Die Durchführung der Chloroformbehandlung des Serums ist technisch außerordentlich einfach; es ist zweckmäßig, möglichst viel Serum zur Verfügung zu haben, weil die definitive Ausbeute an verwendbarem Serum nach der „Chloroformierung“ bei den einzelnen Seren sehr verschieden ist. Für unsere Hauptversuche, bei denen wir unsere Untersuchungen gleichzeitig auf alle Möglichkeiten — Aceton, Chloroform, Inulin, Dialysevorbehandlung, auf Prüfung inaktivem und hitzeinaktiviertem Zustande — ausdehnten, war Normalserum eines einzigen Falles in hinreichender Quantität selbstverständlich nicht vorhanden; wir benutzten dazu Blut, das durch Venensectio zu therapeutischen Zwecken in größerer Menge gewonnen war. Die Durchführung eines solchen Versuches ergibt Tabelle I.

1. Versuch am 11. XI. 1920.

Pat. Wulfke, 56jähr. ♂. Klin. Diagnose: Nephrosklerose mit Hypertension. Beginnende Urämie? Im Urin Spuren Albumen.

Morgens nüchtern Venaesectio 400 ccm Serum sofort verarbeitet. Im Versuch 1 Teil aktiv verwendet, 1 Teil bei 56° inaktiviert, die übrigen Teile getrennt mit Chloroform und Aceton in der oben beschriebenen Weise vorbehandelt. Ebenso die Hälfte des hitzeinaktivierten Teiles nach der Inaktivierung mit Chloroform ausgeschüttelt. Sämtliche Serumpartien im Fibrinversuch angesetzt. Ablesung nach 36 Stunden Brutschrankaufenthalt.

	Serum aktiv mit Chlorof. ausgeschütt.	Ser. aktiv mit Aceton	Ser. inaktiv m. Chlorof.	Ser. inaktiv mit Aceton	Serum inaktiv	Serum aktiv
1,0 Serum	(+)	—	+	—	—	—
0,9 Se. + 0,1 NaCl	(+)	—	+	(+)	—	—
0,8 „ + 0,2 „	+	—	+	+	—	—
0,7 „ + 0,3 „	+	—	+	+	—	—
0,6 „ + 0,4 „	+	—	+	(+)	—	—
0,5 „ + 0,5 „	+	—	—	—	+ (!)	—
0,4 „ + 0,6 „	+	—	—	—	+ (!)	—
0,3 „ + 0,7 „	+	—	—	—	—	—
0,2 „ + 0,8 „	—	—	—	—	—	—
0,1 „ + 0,9 „	—	—	—	—	—	—
0,05 „ + 0,95 „	—	—	—	—	—	—
1,0 NaCl	—	—	—	—	—	—
1,0 NaCl m. Chlorof. ausgeschüttelt.	—	—	—	—	—	—

Versuchsergebnis: Aktives Serum verdaut nicht, ebensowenig aktives, mit Aceton vorbehandeltes. Das mit Chloroform ausgeschüttelte Serum hat in höherer Konzentration eben angedeutete proteolytische Wirkung, in den fallenden Verdünnungen von 0,8—0,3 ist die Fibrinflocke vollkommen verdaut. Inaktiviertes Serum spaltet das Fibrin nur in zwei Verdünnungen 0,5 und 0,4, verhält sich im übrigen aber wie ein aktives Serum. Inaktives Serum, das der Chloroformbehandlung unterzogen wurde, verdaut auch in unverdünntem Zustand — im Gegensatz zu aktiv Chloroform; die fermentative Kraft des so vorbehandelten Serums ver-

liert sich aber bei Verdünnungen mit NaCl schneller als das aktiv mit Chloroform ausgeschüttelte. Die Acetonausschüttelung führt nur bei inaktivierten, nicht aber beim aktiven Serum zur Fibrinolyse. Die Verdauungsbreite ist bei dieser Vorbehandlung aber viel geringer als bei der Parallelbehandlung mit Chloroform. Auf die Deutung dieser Versuchsergebnisse, die als Prototyp der gesamten Resultate angesprochen werden, wird unten im Zusammenhang eingegangen werden.

Wir haben in dieser Weise und mit der gleichen Methodik eine große Reihe von Einzeluntersuchungen durchgeführt, deren detaillierte Mitteilung allzuviel Raum beanspruchen würde. Zur Beurteilung der Gesamtergebnisse ist eine derartige Veröffentlichung in extenso nicht notwendig; das Ergebnis aller Untersuchungen erlaubt ohne weiteres die Gruppierung der Resultate nach einheitlichen Gesichtspunkten. Es seien zunächst weitere Versuche angeschlossen, deren Mitteilung zum Verständnis des Folgenden notwendig erscheint:

2. Versuch am 9. XI. 20.

Pat. R., 28jähr. ♂, fibröse, afebrile Lungentuberkulose.

Abgelesen nach 30 Stunden.

	Serum aktiv	Serum inaktiv	NaCl-Kontrolle	Serum aktiv mit Chloroform	Serum aktiv mit Aceton
1,0 Serum	—	—	—	(+)	—
0,8 Se. + 0,2 NaCl	—	—	—	+	+
0,6 " + 0,4 "	—	—	—	+	+
0,4 " + 0,6 "	—	—	—	+	+
0,2 " + 0,8 "	—	—	—	+	—
0,1 " + 0,9 "	—	—	—	+	—
0,05 " + 0,95 "	—	—	—	—	—

3. Versuch. Pat. Landsiedel. Klin. Diagnose: Lungenspitzenkatarrh.

Abgelesen nach 36 Stunden.

	Serum aktiv	Serum inaktiv	Serum aktiv mit Chloroform	Serum inaktiv mit Chloroform
1,0 Serum	—	—	+	—
0,8 Se. + 0,2 NaCl	—	—	+	—
0,6 " + 0,4 "	—	—	+	+
0,4 " + 0,6 "	—	—	+	(+)
0,2 " + 0,8 "	—	—	+	—
0,1 " + 0,9 "	—	—	+	—
0,05 " + 0,95 "	—	—	—	—

Der zusammenfassenden Besprechung der Versuchsergebnisse muß vorausgeschickt werden, daß wir bei Anstellung der Versuche bei Zimmertemperatur nur ganz vereinzelt, bei 0° im Eisschrank niemals eine Fibrinolyse beobachten konnten. Ebenso blieb die Fibrinflocke

stets absolut unverändert, wenn sie in NaCl-Lösung suspendiert war. Das vorherige Ausschütteln der Kochsalz-Lösung, das zur Kontrolle häufig durchgeführt wurde, änderte daran nichts. Gelegentlich war die Aufspaltung des Fibrins erst nach 48—60 Stunden erkennbar, während nach 36 Stunden noch keine sichere Verdauung vermerkt werden konnte. Bei den außerordentlich niedrigen Fermentkonzentrationen, mit denen wir es in den Untersuchungen zweifellos zu tun haben, kann diese langsam ablaufende Proteolyse nicht wundernehmen.

In allen Untersuchungen — davon gibt es keine Ausnahme, auch nicht im krankhaften Zustand — war aktives, nicht vorbehandeltes Serum absolut unwirksam; eine Verdauungswirkung gegenüber dem hochmolekularen Fibrin kommt dem nativen Serum demgemäß nicht zu. Dieses Ergebnis deckt sich biologisch vollkommen mit der Antitrypsie des Serums. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die Ursache der antitryptischen Wirkung des aktiven Serums die gleiche ist, die eine Proteolyse im Fibrinversuch nicht zur Auswirkung kommen läßt. Unnötig zu betonen, daß das proteolytische Ferment im aktiven Serum vorhanden sein muß, daß es aber im biologisch inaktivem Zustand kreist. Eine Aktivierung im Sinne der Katalyse der physikalischen Chemie ist mit Sicherheit auszuschließen, weil die verschiedensten mechanischen Prozeduren — wie oben auseinandergesetzt — zur „Aktivierung“ des Fermentes Veranlassung geben. Auch die bislang geltenden Anschauungen über das Wesen der Serumantitrypsie-Hemmung der Trypsinwirkung durch Eiweißbauprodukte oder durch Serumlipide — halten einer Kritik auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse nicht stand. Es ist ausgeschlossen, daß Chloroformvorbehandlung und Vordialyse, Inaktivierung und Inulinaufschwemmung usw. gemeinsam im Sinne einer Eliminierung von Eiweißbauprodukten oder Lipoiden aus dem Serum wirken und damit die „Aktivierung“ des fibrinolytischen Fermentes ermöglichen können. Man wird vielmehr gezwungen sein, nach einer einheitlichen Ursache sich umzusehen und die bisherigen Erklärungsversuche abzulehnen. Wenn gleich wir noch keine letzten Beweise dafür anzuführen vermögen, so erscheint sich aus unseren Untersuchungen mit größter Wahrscheinlichkeit folgendes zu ergeben: Durch mechanische Eingriffe am aktiven Serum wird eine physikalisch-chemische Veränderung des Serums erzeugt, die Vorbedingung für das Wirksamwerden des in diesem enthaltenen proteolytischen Fermentes ist. Die physikalische Struktur des aktiven Serums bedeutet einen absoluten Schutz gegenüber der Serumautolyse, zumindest gegenüber hochmolekularen Proteinen.

Seine Durchbrechung in vivo müßte ohne Zweifel zu deletären Folgen für den Organismus führen. Diese Schutzwirkung ist eine so hohe, daß sie im Casein-Trypsinversuch selbst bei stärkster Verdünnung noch zur

Wirkung gelangt und daß sie bei der Fibrinmethode bei keiner Konzentration ein Wirksamwerden der gehemmten proteolytischen Kraft erlaubt. Worin diese physikalische Serumstruktur begründet ist, wie wir sie uns vorzustellen haben, ist zunächst noch völlig dem Verständnis entzogen. Vielleicht erlaubt die Beobachtung, daß die „Aktivierung“ der fermentativen Serumkraft stets an einen Eingriff geknüpft ist, der wie bei der Hitzeinaktivierung eine zarte, gleichmäßige Trübung des Serums im Gefolge hat — einerlei ob die Aufhebung der antitryptischen Kraft durch Chloroform, Vordialyse, Carbo-Absorption usw. erfolgt — die Vermutung, daß die Labilisierung der Serumglobuline der Proteolyse freien Weg schafft. Es mag dabei noch eigens hervorgehoben werden, daß alle Methoden, die die Fibrinolyse des Serums ermöglichen, gleichzeitig zu einer Vernichtung der Komplementwirkung des Serums im hämolytischen Versuch Veranlassung werden. Auf die theoretische Bedeutung dieser Feststellung sei hier nicht eingegangen.

In allen Untersuchungen hat sich die Vorbehandlung des Serums mit Chloroform als die bislang weitaus zweckmäßigste Methode der „Mobilisierung“ des proteolytischen Serumfermentes bewährt. Allen anderen physikalischen Eingriffen haften erhebliche Mängel an, so daß wir sie nach Durchführung der prinzipiell wichtigen Fragestellungen vollkommen aufgegeben haben. Zur systematischen Prüfung der sich aus dem bisherigem ergebenden Fragen kann nur auf die Chloroformausschüttelung des aktiven Serums zurückgegriffen werden. Sie erfüllt die früher postulierte Voraussetzung: Einesteils bewirkt sie die notwendige physikalische Umstellung des Serums, andererseits tritt durch sie keine Schädigung des Fermentes ein.

Welche Ergebnisse zeitigt nun die systematische Untersuchung einer größeren Serumreihe mittels der Chloroformvorbehandlung in bezug auf Menge des Serumfermentes und regelmäßiges Vorkommen? Die Menge des Fermentes, i. e. die Konzentration desselben im Serum, läßt sich begreiflicherweise mit dieser Methode auch nicht annäherungsweise bestimmen. Es sind zu viel Unbekannte in der Gleichung, als daß sich der Fermentgehalt auf eine mathematische Formel bringen ließe. Es muß in jedem Versuch damit gerechnet werden, daß die physikalische Hemmung durch die Ausschüttelung noch nicht ganz behoben wird, daß durch längerdauerndes Bearbeiten des Serums mit Chloroform das Ferment geschädigt wird, so daß die ursprüngliche proteolytische Kraft des Serums — für die die Methode nur einen zeitlichen Maßstab zur Verfügung stellt — im Versuch keine ihrer Größe entsprechenden Ausdruck mehr findet. Man mag gut tun, zunächst jeden Versuch der quantitativen Schätzung zu unterlassen. Im allgemeinen kann gesagt werden, daß der Fermentgehalt also um so größer angenom-

men werden muß, in je stärkerer Verdünnung die Proteolyse noch statthat und je größer die Zahl der positiven Röhren ist. Auf die merkwürdige Beobachtung, daß die Fibrinolyse sehr häufig nur in wenigen Röhren der mittleren Verdünnungen statthat, sei besonders hingewiesen. Sie legt den Gedanken nahe, daß durch die Verdünnung selbst wiederum günstigere physikalische Vorbedingungen geschaffen werden. Es stimmt diese Annahme überein mit der durch sämtliche Untersuchungen erhärteten Tatsache, daß im konzentrierten, vorbehandelnden Serum selten eine Verdauung beobachtet wird und daß eine Fibrinolyse im unverdünnten Serum allein überhaupt nie von uns gesehen wurde. Auch die sehr verschiedene Proteolyse in den einzelnen Verdünnungen, je nach der Art der Vorbehandlung, ist bemerkenswert, ohne daß zunächst eine Erklärung dafür greifbar ist. Tabelle 1 erläutert in eindeutiger Weise diese Verhältnisse. Das Unvermögen, die Fibrinmethode als quantitative Fermentbestimmung zu verwenden, erhellt beispielsweise aus der Beobachtung, daß in diesem Falle inaktives Serum ohne sonstige Vorbehandlung im 2. Röhren mittlerer Konzentration verdaut und daß das gleiche Serum mit Chloroformausschüttelung eine demgegenüber verdoppelte Reaktionsbreite besitzt. Woraus zu schließen ist, daß die Inaktivierung das Ferment nicht völlig vernichtet hat und daß durch die Hitzeeinwirkung die physikalische Umstellung nicht optimal erreicht wurde, weil aus der weiteren Behandlung mit Chloroform eine Verstärkung der Proteolyse resultiert. Fast jeder Einzelfall unserer Versuchsreihen liegt in dieser Hinsicht verschieden, so daß Verallgemeinerungen zweckmäßig unterbleiben.

Absolut genommen — ohne Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse — verzeichneten wir in unseren Versuchen in 65% aller untersuchten Seren eine positive Proteolyse mittels der Vorbehandlung durch Chloroformausschüttelung. Das würde rein zahlenmäßig aussagen, daß in etwa $\frac{2}{3}$ der zur Verwendung gekommenen Seren ein tryptisch wirkendes Ferment vorhanden war. Wir glauben nicht, daß diese Feststellung den Tatsachen objektiv gerecht wird, daß vielmehr mit einem viel höheren Prozentsatz in der Wirklichkeit gerechnet werden muß. Der Grund der relativ häufigen, sicher nur vorgetäuschten biologischen Inaktivität des Serums ist in der Mangelhaftigkeit unserer Methodik begründet. Noch bessere Vorbedingungen, wie die Chloroformausschüttelung und ein leichter abbaubares Substrat wie Fibrin würden ohne Zweifel die positiven Resultate vermehren. In unseren eigenen Versuchen war die Reaktionsbreite und die Nachweisbarkeit der Fermentwirkung ganz unabhängig vom klinischem Befund zunächst regellos, was ebenfalls gegen den Wert der Versuchsanordnung in bezug auf absolute Zahlenverwertbarkeit spricht. Es ist schon theo-

retisch mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß in Wirklichkeit in jedem Serum das proteolytische Ferment vorhanden sein muß. In unserer Methodik müssen sowohl niedriger Fermentgehalt wie auch besonders intensive physikalische Hemmungswirkung eine Proteolyse verhindern und damit die Fermentwirkung dem makroskopischen Nachweis entziehen. Bei der prinzipiellen Seite der Fragestellung, wie sie eingangs erläutert wurde, kommt den methodologisch bedingten negativen Ausschlägen aber keine Bedeutung zu.

Überblicken wir unsere gesamten Versuchsergebnisse, so läßt sich zusammenfassend sagen: In Übereinstimmung mit den Mitteilungen von Oeller und Stephan — aber unter vollkommen anders gelagerten methodologischen Voraussetzungen — haben wir durch unsere Untersuchungen den Beweis erbracht, daß in einem großen Teile aller Seren, wahrscheinlich in jedem überhaupt, ein proteolytisches Ferment kreist, dem eine fermentative Wirkung gegenüber hochmolekularen Proteinen zukommt. Wir haben darüber hinaus erstmals gezeigt, daß diese Fermentwirkung in einfacher Versuchsanordnung makroskopisch sichtbar gemacht werden kann, und daß damit der Streit, ob im Blut tryptisch wirkende Fermente vorhanden sind, im bejahenden Sinne entschieden ist. Es wurde Hand in Hand damit der Beweis erbracht, daß natives, unvorbehandeltes Serum biologisch inaktiv ist; dieser Mangel an Fermentwirkung im aktiven Serum ist bedingt durch eine physikalisch-chemische Konfiguration des aktiven Serums, die in vivo eine intravasale Proteolyse hindert und als Schutzwirkung gegenüber einer Serumautolyse angesprochen werden muß.

Sie kann durch mechanische und physikalische Beeinflussung des Serums überwunden werden; am zweckmäßigsten hat sich die Chloroformausschüttelung und anschließende Evakuierung bewährt. Alle Eingriffe am aktiven Serum, die das fibrinolytische Ferment in Wirksamkeit treten lassen, heben gleichzeitig die Komplementfunktion des Serums auf. Unentschieden muß vorläufig bleiben, ob neben diesem Ferment von tryptischem Charakter noch andere in der Blutflüssigkeit kreisen und ob diese hypothetischen Fermente der gleichen physikalisch-chemischen Hemmungswirkung unterworfen sind.

Es versteht sich von selbst, daß unsere Versuchsergebnisse eine Revision zahlreicher, bisher in Geltung befindlicher Thesen der Serologie und Immunitätswissenschaft notwendig machen werden. Es sei in dieser Hinsicht nur an den Begriff der Antifermente erinnert, die sich unseres Erachtens in dem

üblichen Sinne nicht mehr aufrecht erhalten lassen wird. Es wäre weiterhin von Wichtigkeit zu wissen, in welcher Weise die im Serum ablaufenden spezifischen Antikörperprozesse auf die „Aktivierung“ des proteolytischen Fermentes von Einfluß sind und ob sie unter gewissen Versuchsbedingungen einer ebensolchen Bindung unterworfen sind wie das Komplement. Der Weg für derartige Versuche ist klar vorgezeichnet, wir selbst haben ihn aus äußeren Gründen bisher nicht beschreiten können. Von großer Bedeutung muß es schließlich sein, Aufschluß zu gewinnen über das Verhältnis vom Komplement zum tryptischen Ferment des Serums; eigene Vorversuche machen es uns zunächst sehr wahrscheinlich, daß es das einer Lipase zur Protease ist.

Wir gingen ursprünglich von der experimentell begründeten Kritik der Abwehrfermentlehre Abderhaldens aus. Die Resultate der Versuchsergebnisse führen zwangsläufig wieder dahin zurück: Der eindeutige Nachweis eines proteolytischen Serumfermentes für die große Mehrzahl aller Normalindividuen muß Abderhaldens Lehre von der biologischen Inaktivität des Serums erschüttern. Die Konsequenzen dieser Feststellung wurden bereits von Oeller und Stephan erschöpfend erörtert. Es bliebe demnach für die im Abderhaldenschen Sinne positiven Angaben der Literatur nur übrig anzunehmen, daß neben einer unspezifischen, allen Seren gemeinsam zukommenden Protease unter pathologischen Verhältnissen außerdem spezifische Fermente auftreten, deren Vorhandensein an die aus der Abwehrfermentlehre hinreichend bekannten Voraussetzungen geknüpft wäre. Das wäre a priori zweifellos denkbar. Es läßt sich aber mit jenen Methoden, auf die sich die klinischen Untersuchungen in der Hauptsache stützen, mit Nichten beweisen. Die koagulierten Organsubstrate, deren spezifischer Eiweißcharakter durch langes Kochen im Wasser unzweifelhaft weitgehend verloren gehen muß, sind im Dialysierverfahren sicherlich auch für unser unspezifisches Ferment angreifbar, um so mehr als, wie oben gezeigt, die Anordnung des Verfahrens zur Durchbrechung der physikalischen Schutzwirkung des Serums gegenüber der Serumsproteolyse wird. Es ist kein Zweifel erlaubt, daß das Auftreten ninhydrinreagierender Substanzen außerhalb der Dialysierhülle im größten Teil aller bisher bekannt gewordenen Untersuchungen unspezifischen proteolytischen Vorgängen zugeschrieben werden muß. Daß dabei auch spezifische Prozesse ablaufen, erscheint uns in hohem Grade wahrscheinlich. Der eine von uns (St.)¹⁾ hat schon vor langer Zeit in sehr ausgedehnten und kontrollreichen Versuchen den Beweis dafür erbracht. Die nachträgliche erneute Durchprüfung ihrer Ergeb-

¹⁾ Stephan, Richard, Über die Natur der sogen. Abwehrfermente. Münch. med. Wochenschr. 1914.

nisse hat uns von der einwandfreien Geltung dieser Untersuchungen bestärkt. Bisher liegen nur theoretische Einwände von Kafka und Rosenthal dagegen vor; eine ernstliche Widerlegung hätte jedoch die Wiederholung in der gleichen Anordnung und vor allem unter dem gleichen Kontrollenschutz zur Voraussetzung.

Hier hat die weitere Abwehrfermentforschung einzusetzen, wenn ihre nicht zu bestreitende Bedeutung der klinischen Diagnostik nutzbar gemacht werden soll. Nur eine Versuchsanordnung, die das unspezifische Serumferment von vornherein ausschaltet, vermag über evtl. ablaufende spezifisch bedingte fermentative Prozesse in der Blutflüssigkeit Aufschluß zu geben. Es wird aber notwendig sein, einmal künftighin nur mit hitzeinaktivierten Seren im Dialysierverfahren zu arbeiten, und sodann für die eigentliche Fermentwirkung sich in allen Versuchen eines unspezifischen fermentativen Zusatzes zu bedienen, der eine hinreichende und in jeder Versuchsreihe einheitliche Proteolyse gewährleistet. Für den Nachweis der spezifischen Schwangerschaftskörper hat der eine von uns eine Versuchsanordnung mit ausreichenden Ausschlägen schon früher bekanntgegeben; in diesen Untersuchungen hat sich vor allem das Meerschweinchenblut als ausgiebiger Träger der unspezifischen Protease bewährt. Freilich wird es hierbei notwendig sein, eine erhebliche Summe der theoretischen Voraussetzungen Aberhaltens aufzugeben und die weitere Forschung im Sinne der Antikörperlehre der Serologie zu orientieren. Die Preisgabe überholter Anschauungen wird jedoch da nicht schwer fallen, wo die Neuorientierung mit Gewißheit dem theoretischen und diagnostischen Fortschritt dient.

Proteolytisches Serumferment und Gerinnungsferment.

Von

Richard Stephan in Frankfurt a. M.

(Aus der med. Klinik des St. Marienkrankenhauses in Frankfurt a. M.)

(Eingegangen am 15. August 1921.)

In einer vorhergehenden Arbeit¹⁾ wurde an dieser Stelle über Versuchsergebnisse berichtet, die ich in gemeinsamer Arbeit mit Erna Wohl gewonnen hatte und die bisher unbekannte physikalisch-chemische Eigenschaften des menschlichen Serums in bezug auf fermentative proteolytische Wirksamkeit desselben unter Beweis stellten. Die experimentellen Grundlagen dieser neuen Anschauungen über den Fermentgehalt des Serums und der Vorbedingung seines Manifestwerdens müssen in der erwähnten Arbeit eingesehen werden. Es sei hier nur als Einleitung der folgenden Ausführungen noch einmal kurz zusammenfassend referiert, was für das Verständnis des Leitgedankens der weiteren Untersuchungen unerlässlich erscheint: Es wurde mittels der Fibrincarminmethode und der Vorbehandlung des aktiven Serums durch Chloroformausschüttelung nachgewiesen, daß 1. in einem großen Prozentsatz aller untersuchten Seren ein proteolytisches Ferment von tryptischem Charakter kreist, daß 2. diese fermentative Kraft des aktiven Serums durch eine in ihrem Wesen noch unbekannte physikalische Serumkonfiguration unter normalen Verhältnissen verschleiert wird und latent bleibt und daß 3. schließlich eine große Reihe von physikalisch-chemischen und mechanischen Eingriffen am Serum diese Schutzwirkung des Serums gegenüber einer proteolytischen Autolyse mit Regelmäßigkeit aufhebt.

Diese Untersuchungen fielen zeitlich mit auf breiter Basis angelegten Versuchen zusammen, die an unserer Klinik seit längerer Zeit im Gange sind und denen zahlreiche Fragestellungen theoretischer und praktischer Art über das Wesen der Blutgerinnung zugrunde liegen. Über einen Teil derselben ist bereits an anderen Stellen berichtet worden²⁾. Sie

¹⁾ R. Stephan und E. Wohl, Untersuchungen über das proteolytische Serumferment. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921.

²⁾ R. Stephan, Münch. med. Wochenschr 1920, Nr. 11, 1921, Nr. 24; Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 19, 1921, 14; Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 25.

bilden eine wesentliche Ergänzung der Ergebnisse von äußerst wertvollen experimentellen Gerinnungsstudien, die wir Klinger und seinen Züricher Mitarbeitern verdanken. Wir sehen den Kernpunkt der Klingerschen Mitteilungen in dem absolut eindeutigen Nachweis, daß dem Gerinnungsprozeß eine Autoproteolyse der Blutflüssigkeit zugrunde liegt und daß durch den Abbau von hochmolekularen Serumeiweißstoffen zu niedrig-molekularen und durch deren Verbindung mit dem Calciumion die kolloidale Vorbedingung für die Umwandlung des Fibrinogensols in den Gelzustand geschaffen wird. Die hohe Bedeutung der Mitteilungen der Züricher Forscher liegt, abgesehen von ihrem allgemein biologischen Wert, in dem Umstand, daß es ihnen in einwandfreien Experimenten gelungen ist, die Verbindung zu schaffen zwischen zwei sich bis dahin scharf gegenüberstehenden Theorien der Blutgerinnung, der physikalisch-chemischen auf der einen, der fermentativen auf der anderen Seite. Die Tatsache, daß sich beide Prozesse nicht nur nicht ausschließen, sondern vielmehr Teiiglieder eines und desselben physiologischen Vorgangs sind, hat die fast schon in Vergessenheit geratene Lehre Alexander Schmidts von der fermentativen Natur der Blutgerinnung wieder zu ihrer früheren Bedeutung erhoben und das sogenannte, lange Zeit hypothetische Gerinnungsferment wiederum zum Mittelpunkt der Gerinnungslehre gemacht.

Auch nach unseren eigenen, a. a. O. mitgeteilten Versuchsergebnissen kann nicht mehr daran gezweifelt werden, daß die Physiologie der Blutgerinnung von einem proteolytischen Fermentvorgang beherrscht wird und daß das Vorhandensein dieses Gerinnungsfermentes erste und wichtigste Vorbedingung der extravasalen Blutgerinnung ist. Über die Faktoren, die einerseits innerhalb der Blutbahn das Eintreten der Gerinnung hindern und die andererseits nach dem Austritt des Blutes aus der Gefäßbahn dieselbe in Aktion setzen, wird anderwärts ausführlich gesprochen werden. Hier nur so viel: Wir haben nachgewiesen, daß dieses — wie auch wir bisher annahmen — für die Gerinnung spezifische Ferment in den Zellen des retikulären oder Milzsystemes normaliter gebildet und in die Blutbahn abgegeben wird. Durch eine Funktionssteigerung der Reticulumzelle — die selbstverständlich keineswegs auf die Milz allein beschränkt ist — mittels der Röntgenreizbestrahlung gelingt es in jedem Falle, eine starke Konzentrationsanreicherung des Gerinnungsfermentes in vivo zu erzielen und damit eine praktisch bedeutungsvolle Steigerung der Gerinnungsfähigkeit der Blutflüssigkeit zu erzwingen. Die Ergebnisse dieser biologischen Methode der Blutstillung bei schweren Blutungen sind hinreichend bekannt. Darüber hinaus erlaubt die Versuchsanordnung im Verein mit der von uns angegebenen Gerinnungsanalyse jederzeit, die Reizbarkeit und die Funktion des retikulären Zellsystemes zu prüfen und sich einen quantitativ ab-

schätzbaren Einblick in diesen Funktionsablauf zu verschaffen. Es war an Hand sehr zahlreicher Gerinnungsanalysen bei pathologischen Krankheitszuständen außerdem ermöglicht, zu zeigen, daß bei allen Krankheitsprozessen, bei denen eine über die Norm erhöhte hämolytische Tätigkeit des Milzsystemes neuerdings von zahlreichen Forschern postuliert wird, — gewisse Formen der perniziösen Anämie, hämolytischer Ikterus, Endocarditis lenta — stets auch gleichzeitig eine dauernde Vermehrung des Gerinnungsfermentes im Blut eindeutig im Experiment nachweisbar wird. Eine Steigerung der hämolytischen Funktion der Reticulumzelle ist also demgemäß stets begleitet von einer vermehrten Produktion des Gerinnungsfermentes, mit anderen Worten: Die Funktionssteigerung des Milzsystemes betrifft, so weit die bisherigen Untersuchungen ein Urteil erlauben, in jedem Falle alle bisher bekannten Partialfunktionen des reticulären Zellkomplexes; diese Regel hat auch für die Hypofunktion des Systemes Gültigkeit. Darüber an anderer Stelle mehr.

Unter dem großen Material stießen wir weiterhin häufiger auf die Beobachtung, daß vor der Krise der croupösen Pneumonie eine zunächst unerklärbare Gerinnungsfermentvermehrung im Blut regelmäßig stattfand. In die gleiche Richtung leitete die Feststellung, daß bei Normalindividuen Gerinnungszeit und Fermenttiter im Laufe des Tages erheblichen Schwankungen unterworfen sind, und der höchste Gehalt des Blutes an Gerinnungsferment mit der Höhe der Verdauung zusammenfällt; eine eiweißreiche Mahlzeit wirkt auf beide im Sinne erheblicher Erhöhung. Es war damit sehr wahrscheinlich geworden, daß dem eigentlichen Gerinnungsferment eine spezifische, nur für die Blutgerinnung geltende Bedeutung nicht zukommt, sondern daß der Ablauf des proteolytischen Gerinnungsprozesses durch das unspezifische und allen fermentativen Eiweißspaltungen gemeinsam vorstehende Serumferment in Gang gesetzt und zu Ende gebracht wird. Das Ziel der Untersuchungen in dieser Hinsicht mußte also darauf gestellt sein nachzuweisen, daß proteolytisches Serumferment und Gerinnungsferment als identische biologische Körper zu gelten haben.

Der experimentelle Versuch des Identitätsbeweises mußte dabei logischerweise in mehrere einzelne Untersuchungsgruppen aufgelöst werden. Wir haben ihn von Beginn an nach folgenden Fragestellungen gegliedert und darauf unsere Versuchsanordnung aufgebaut: Es waren anzustellen

A. Paralleluntersuchungen über den quantitativen proteolytischen Fermentgehalt jedes einzelnen Serum in der „Gerinnungsanalyse“ und in der Carminfibrinmethode.

B. Untersuchungen über die Wirkung der Chloroformausschüttelung des aktiven Serums in bezug auf den quantitativen Gehalt des Blutes an Gerinnungsferment.

C. Untersuchungen über die Wirkung der Milzreizbestrahlung auf die Serumprotease im Carminfibrinversuch und schließlich

D. Vergleichende Untersuchungen über das evtl. Parallelgehen der quantitativen Konzentration von Gerinnungsferment und fibrinolytischem Ferment im Blut bei Krankheiten im Sinne der Vermehrung oder Verminderung (Pneumonie, hämolytischer Ikterus, hämorrhagische Diathesen, Kachexie usw.).

Es soll hier besonders hervorgehoben werden, daß wir über streng quantitative Untersuchungsmethoden mit absoluten Werten für derartige Fragestellungen nicht verfügen. Die von uns selbst ausgearbeitete Methodik mißt einmal — in der „Gerinnungsanalyse“ — die Stärke der Fermentkonzentration nach dem zeitlichen Ablauf des Fermentprozesses, während die „Fibrinmethode“ aus der Bestimmung der noch eben wirksamen Serumsverdünnung Schlüsse auf den quantitativen Fermentgehalt des Serums erlaubt. Es handelt sich demgemäß bei beiden Methoden um nur relative Werte des Fermentgehaltes mit Zahlen, die zunächst nicht auf eine Gleichung gebracht werden können. Wir haben uns in sehr zahlreichen Vorversuchen von Normalindividuen davon einwandfrei überzeugt, daß Vergleichsbestimmungen aber sehr wohl angängig sind und daß bei exakter Handhabung der Methoden Vergleichswerte gefunden werden, die eine für praktische Zwecke hinreichend scharfe quantitative Bestimmung der fermentativen Serumkraft erlauben. Für die prinzipielle Lösung unserer Fragestellung haben sich die Methoden vollauf bewährt; es konnte und sollte sich bei unseren Untersuchungen nur darum handeln, nachzuweisen, daß eine Steigerung des Gerinnungsfermentes regelmäßig von einer solchen des fibrinolytischen begleitet ist und daß die gleiche Regel auch in umgekehrter Richtung für die Verminderung Geltung hat.

Methodologische Bemerkungen.

1. Die Bestimmung des fibrinolytischen Fermentes

bedingt die Anwendung der Carminfibrinmethode, wie sie ausführlich in der vorhergehenden Arbeit an dieser Stelle beschrieben wurde. Für alle Untersuchungen wurde ein Teil des zu untersuchenden Serums sofort nach dem Abzentrifugieren aktiv mit Chloroform ausgeschüttelt, evakuiert und dann in den Versuch eingestellt. Die Ablesung der Resultate — Aufspaltung des Carminfibrinfadens — erfolgte nach 24, 36, 48 und 60 Stunden Brutschrankaufenthalt der Reagenzröhrchen. Als positiv + wird bezeichnet die völlige Verdauung des Fibrins bis zum völligen Verschwinden des Fadens bei Lupenuntersuchung im durchfallenden Lichte. Im

übrigen weicht die Ausführung der Methodik in nichts von der früher beschriebenen ab. Alle in den Carminfibrinversuchen verwendete Seren wurden gleichzeitig in die Gerinnungsanalyse eingestellt.

2. Die Bestimmung des quantitativen Gehaltes des Serums an Gerinnungsferment hat statt in der sog. Gerinnungsanalyse.

Die ausführliche Darstellung derselben ist schon früher publiziert¹⁾. Der Kernpunkt der Analyse, die über zahlreiche Fragen der klinischen Gerinnungs-pathologie Aufschluß zu geben vermag, liegt in der Austitrierung des zu untersuchenden Serums gegenüber Normalblut in bezug auf die Beschleunigungswirkung durch den Zusatz des aktiven Serums. Die Methode bedingt ein streng quantitatives Arbeiten, wie es von uns festgelegt wurde. Nur bei absoluter Einhaltung der quantitativen Verhältnisse sind die gefundenen Zahlenwerte vergleichbar. Wir haben bisher die Stärke der fermentativen Kraft des zu analysierenden Serums durch den „Gerinnungsbeschleunigungsfaktor“ ausgedrückt, d. h. durch eine Zahl, die gewonnen wird durch Division der Gerinnungszeit des Normalblutes durch die Gerinnungszeit, die bei Zusatz von 0,05 aktiven Serums zu 20 Tropfen Normalblut im austitrierten Normalblut resultiert. Sie beträgt beim Normalindividuum ca. 1,5, vorausgesetzt, daß als Gerinnungsflüssigkeit das frisch aus der Vene entnommene Blut eines sicher normal gerinnenden Spenders verwendet wird.

Darin liegt der Schwerpunkt der ganzen Methode, aber gleichzeitig auch die Grenze ihrer praktischen Verwendbarkeit. Unsere nunmehr 2-jährigen Erfahrungen haben uns immer wieder gezeigt, wie außerordentlich schwer es ist, für größere Untersuchungsreihen im Krankenhausbetriebe stets normal gerinnende Blutarten in hinreichender Zahl zur Verfügung zu haben. Klinisch unbedeutende Abweichungen von der Norm — endocrine Störungen leichtester Art, Adynamie, Rekonvaleszenz von Infektionskrankheiten usw. — bedingen schon sehr erhebliche Schwankungen in der Zusammensetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes und erschweren so die Fixierung von absoluten Vergleichswerten außerordentlich. Es ist niemals möglich, den Gerinnungscharakter des Spenders mit Sicherheit aus dem klinischen Status zu erschließen, um so weniger, als gleichzeitig die Tagesschwankungen der Gerinnungsfähigkeit Berücksichtigung erheischen. Der theoretisch sehr nahe liegende Weg, Tierblut als Normalflüssigkeit zu verwenden, kommt für uns nicht in Frage, weil unser Etat ein derartiges Arbeiten nicht erlaubt. Weiterhin haben wir versucht, Oxalat- oder Citratplasma, das man sich stets in genügender Menge und für Tage haltbar herstellen kann, für das quantitative Studium der Fermentwirkung nutzbar zu machen. Diese Versuche haben bisher zu keinem brauchbaren Resultate geführt, weil das aktive Serum gegenüber der Plasmagerinnung allzu rasch seine Wirkung verliert. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung sind im Gange. Die Lösung dieser Frage wäre insofern ideal zu nennen, als sie ohne weiteres absolute Zahlenwerte zur Verfügung stellt.

Wir haben alle Untersuchungen bei Zimmertemperatur durchgeführt. Es ist dies selbstverständlich ein erheblicher Nachteil bei der Prüfung eines physiologischen Prozesses, der wie alle fermentativen Vorgänge in hohem Maße von der Außentemperatur abhängig ist. Es genügt, auf die grundlegenden Untersuchungen Bürkers hinzuweisen. Die Anstellung der Versuche in Thermostaten war uns aus äußeren Gründen nicht möglich; es erscheint uns zunächst auch noch sehr fraglich, ob eine vollkommen einwandfreie Lösung dieser technischen Voraussetzung bei der Schnelligkeit, mit der gearbeitet werden muß, überhaupt möglich

¹⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 25.

ist. Wir stimmen aber in dieser Forderung vollkommen mit Wöhlisch¹⁾ überein und begrüßen die Ankündigung eines brauchbaren Thermostaten von seiten dieses Autors als großen Fortschritt für die gesamte Gerinnungsphysiologie. Die bisher in Gebrauch befindlichen Apparate sind nicht verwendbar, weil sie für zu geringe Blutmengen bestimmt sind und nur die Uhrsälchenmethode mit 1,0 ccm Blut für die Gerinnungsanalyse in der von uns aufgegebenen Form in Frage kommt.

Trotz allen angeführten theoretischen Einwendungen läßt sich die Gerinnungsanalyse aber doch für alle praktischen Fragen hinreichend exakt verwenden, wenn man mit den nötigen Kontrollen arbeitet und in jedem Einzelversuche das Serum mindestens eines Normalindividuums mitlaufen läßt, von dessen Normalgerinnungszeit man sich im Vorversuche überzeugt hat. Die Zahlen der Gerinnungszeiten in den einzelnen Schälchen mit aktivem Serumzusatz lassen sich dann ohne weiteres mit jenen des Normalserums vergleichen und geben, wie wir uns in Hunderten von Einzelanalysen überzeugt haben, auch ohne Bestimmung des Gerinnungsbeschleunigungsfaktors ein quantitatives Abbild der Fermentkonzentration. Ein theoretisches Modell mag dies erläutern:

a) Normalblut A als Gerinnungsflüssigkeit. Im Vorversuche Gerinnungszeit 32' (für unsere Verhältnisse normal).

b) Aktive Seren von Patienten B, C, D, E, F zur Fermentanalyse.

c) Normalserum X (im Vorversuche Gerinnungszeit 31').

Versuch: Mit großer Luerscher Spritze werden von A. 15 ccm aus der Vene entnommen und zur Verwendung im Doppelversuche sofort in Uhrsälchen je 1 ccm-weise verteilt. Sofortiger Zusatz von 0,05 ccm aktivem Serum von B, C, D, E, F und X.

1	2	3	4	5	6	7
32'	20'	14'	19'	26'	20'	12'
Kontrolle ohne Zusatz	+ Ser. X	+ Ser. B	+ Ser. C	+ Ser. D	+ Ser. E	+ Ser. F

Versuchsergebnisse: a) Serum X, C und E haben normalen Fermentgehalt.

b) In Serum B und F ist der Fermentgehalt stark erhöht.

c) In Serum D ist der Fermentgehalt stark vermindert.

Im übrigen ist das genaue quantitative Einhalten der von uns angegebenen Richtlinien unbedingt erforderlich. Einzelheiten müssen a. a. O. eingesehen werden. Doppelte Versuchsreihen sind selbstverständlich nur zur eigenen Kontrolle erforderlich; wir haben sie in einem großen Teile der folgenden Versuche durchgeführt. Der Serumzusatz zu 20 Tropfen = 1,0 ccm Normalblut darf nie mehr als 0,05 ccm aktiven Serums betragen. Diese zunächst empirisch gefundenen Zahlen haben sich als Optimum der Versuchsanordnung erwiesen; steigt man mit dem Zusatz auf höhere Werte — 0,1, 0,2 usw. —, so verwischen sich alle sonst scharf ausgeprägten Unterschiede. Beispielsweise wirkt bei einem Zusatz von 0,4 ccm Blut das aktive fast ebenso stark beschleunigend wie das inaktivierte. Die Ursache dieses Phänomenes dürfte in rein physikalischen Wirkungen des Serumzusatzes bedingt sein.

Gruppe A. Paralleluntersuchungen über den quantitativen proteolytischen Fermentgehalt des einzelnen Serums in der Gerinnungsanalyse und im Carminfibrinversuch.

Der Gedankengang der Versuche und die Ausführung läßt sich kurz in folgendem zusammenfassen: Es werden Blutflüssigkeiten mit nor-

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 30.

maler Gerinnungszeit, mit stark verzögerter Gerinnungszeit und solche, bei denen die klinische Beobachtung eine Vermehrung des Gerinnungsfermentes wahrscheinlich macht, zunächst in der Gerinnungsanalyse exakt austitriert und ihre Fermentkonzentration gegenüber einem Normalserum notiert. Die gleichen Seren werden im Fibrinversuch in bezug auf ihre fibrinolytische Kraft geprüft und ebenfalls dann der tryptischen Kraft des normalen Kontrollserums gegenübergestellt. Alle einzelnen Untersuchungsgruppen wurden in zahlreichen Einzelanalysen durchgeprüft. Die Resultate werden hier ausschließlich in einzelnen charakteristischen Befunden ausführlich mitgeteilt und nur insoweit daraus Schlüsse gezogen, als in sämtlichen Untersuchungen vollkommen gemeinsame, sich nicht widersprechende Ergebnisse erzielt wurden. Die Resultate stützen sich also auf ein sehr viel größeres Beweismaterial als an dieser Stelle mitgeteilt werden kann.

Versuch 1. 8. XI. 1920: In der Gerinnungsanalyse wurden stets auch die inaktiven Seren gleichzeitig austitriert. In diesen Protokollen ist das Ergebnis aber nur in bezug auf aktiven Serumzusatz mitgeteilt.

- a) Pat. St., 56jährig, ♂. Epilepsie. Gerinnungszeit 40' (etwas verzögert).
 - b) Pat. Schm., 25jährig, ♂. Endocarditis lenta, hochfiebernd, mit Leukocytose. Gerinnungszeit 28' (geringe Beschleunigung).
 - c) Pat. W., 48jährig, ♂. Hämolytischer Ikterus. Gerinnungszeit 22' (starke Beschleunigung).
 - d) Pat. Schä., 25jährig, ♀. Ablaufende Grippe.
 - e) Pat. Wie., 30jährig, ♂. Normale Kontrolle. Gerinnungszeit 31' (normal).
- α) Gerinnungsanalyse. Gerinnungsflüssigkeit: Blut St.
Normalserumzusatz Pat. Wie.

1.	2.	3.	4.	5.
36'	23'	16'	15'	29'
Kontrolle	+ 0,05 Ser. aktiv Wie.	+ 0,05 Ser. aktiv Schm.	+ 0,0 Ser. aktiv W.	+ 0,05 Ser. aktiv Schä.

Ergebnis: Starke Vermehrung des Gerinnungsfermentes bei der akuten Infektionskrankheit und beim hämolytischen Ikterus, erhebliche Verminderung bei dem Grippe-Rekonvaleszenten.

β) Fibrincarminversuch: Dieselben Seren aktiv mit Chloroform ausgeschüttelt und, wie früher angegeben, nachbehandelt.

	Serum Schä.		Serum Schm.		Serum W.		Serum Wie.	
	36h	48h	36h	48h	36h	48h	36h	48h
1,0 Serum	—	—	—	—	—	—	—	—
0,8 Serum + 0,2 NaCl	—	—	—	—	+	+	—	—
0,6 Serum + 0,4 NaCl	—	—	+	+	+	+	—	+
0,4 Serum + 0,6 NaCl	+	+	+	+	+	+	+	+
0,2 Serum + 0,8 NaCl	—	—	—	+	—	—	—	+
0,1 Serum + 0,9 NaCl	—	—	—	—	—	—	—	—

Als Kontrolle: Serum aktiv, nicht vorbehandelt, in den gleichen Verdünnungen.

Ergebnis: Blut Sch \ddot{a} ., das im Gerinnungsversuch nur sehr geringe Mengen Ferment enth \ddot{a} lt, verdaut die Fibrinflocken nur in einer Verd \ddot{u} nnung und zeitlich stark verz \ddot{o} gert. Die an Gerinnungsferment hochwertigeren Seren Schn. und W. verdauen Fibrin zeitlich und quantitativ wesentlich st \ddot{a} rker als Normalblut. Letzteres zeigt eine fibrinolytische Kraft, wie sie ungef \ddot{a} hr der Norm bei einer Verarbeitung von sehr zahlreichen Seren entspricht.

Versucht man die Resultate der beiden Untersuchungsserien α) und β) auf eine Linie zu bringen, so werden einer einheitlichen Erkl \ddot{a} rung keine Hindernisse im Wege stehen. Die Kontrolle mit Normalblut erlaubt in beiden Reihen vollkommen eindeutig die Beurteilung der fermentativen Serumwirkung in quantitativer Hinsicht. Das Blut der akuten fieberhaften Erkrankung und jenes des h \ddot{a} molytischen Ikterus, einer Erkrankungsform mit klinisch gesicherter Hypersplenie, zeigen weit \ddot{u} ber die Norm gesteigerten Gehalt an Gerinnungs- und fibrinolytischem Ferment. Die Parallelen gegen \ddot{u} ber den normalen Kontrollen sind leicht \ddot{u} bersehbar. Umgekehrt findet sich bei einer schweren Grippesch \ddot{a} digung mit sehr stark verl \ddot{a} ngerter Gerinnungszeit und einem erheblich unternormalen Gerinnungsfermenttiter eine kaum nachweisbare fibrinolytische Serumwirkung; die Verminderung der Fermentwirkung in beider Hinsicht steht au \ddot{u} ber Zweifel. Im Gesamtversuch l \ddot{a} st sich also zeigen, da \ddot{b} f \ddot{u} r das Einzelindividuum der quantitative Gehalt an Gerinnungsferment und fibrinolytischer Wirksamkeit des Serums parallel gehen, da \ddot{b} also eine Verminderung oder Vermehrung beide Komponenten in gleichem Sinne trifft.

Nicht alle in dieser Anordnung durchgef \ddot{u} hrten Versuche haben ein gleich eindeutiges Ergebnis zeitigt. Es mu \ddot{b} bei der \ddot{U} berpr \ddot{u} fung der Resultate stets darauf R \ddot{u} cksicht genommen werden, da \ddot{b} eine Unbekannte durch alle Versuche mitl \ddot{a} uft: Es ist noch nicht mit Sicherheit zu sagen, ob die Chloroformaussch \ddot{u} ttelung die physikalische Schutzwirkung jedes Serums beseitigt und ob nicht bisweilen durch die Vorbehandlung auch eine Fermentsch \ddot{a} digung unter gewissen Verh \ddot{a} ltnissen resultieren kann. Wir haben wiederholt beobachtet, da \ddot{b} bei starker Gerinnungsfermentkonzentration die gleiche Steigerung der Fibrinolyse ausblieb, was sehr wohl auf die Sch \ddot{a} digung der Fermentwirkung bezogen werden k \ddot{o} nnte. In keiner unserer Untersuchungsreihen haben wir umgekehrt gesehen, da \ddot{b} bei starker Fibrinolyse ein normaler oder unternormaler Gerinnungsfermenttiter die Gerinnungsanalyse charakterisiert h \ddot{a} tte. Es gibt nach den bisherigen Untersuchungen keine Divergenz im Fermentgehalt dergestalt, da \ddot{b} das Gerinnungsferment normal oder vermindert, das fibrinolytische aber vermehrt w \ddot{a} re. Diese Feststellung, die sich auf sehr zahlreiche Einzelanalysen st \ddot{u} tzt, ist u. E.

allein schon von großem Wert für die Lösung der Fragestellung der Gruppe A, mit anderen Worten: Das Ergebnis dieser Paralleluntersuchungen spricht mit großer Wahrscheinlichkeit dafür, daß die Kurve der fermentativen Kraft des Serums in bezug auf Gerinnungsproteolyse und Fibrinolyse stets gleichmäßig verläuft, d. h. daß Steigerung oder Verminderung regelmäßig beide Komponenten in gleicher Weise betrifft.

Gruppe B. Untersuchungen über die Wirkung der Chloroformausschüttelung des aktiven Serums in bezug auf den quantitativen Gehalt des Blutes an Gerinnungsferment.

Es galt hier zu prüfen, ob die Chloroformvorbehandlung auf die Stärke des Gerinnungsfermentes von Einfluß ist. Es ist theoretisch wohl denkbar — bei Kenntnis der in der vorhergehenden Arbeit niedergelegten Ergebnissen —, daß die Anordnung der Gerinnungsanalyse dem proteolytischen Ferment keine optimale Wirkungsmöglichkeit schafft, und daß eine Umstellung der kolloidalen Serumstruktur im Sinne der Mobilisierung der Fibrinolyse gleichzeitig auch zu einer Verstärkung der Gerinnungswirkung des aktiven Serums Veranlassung wird.

In diesen Versuchen mußten verschiedene bis dahin noch nicht geprüfte Fragen der Gerinnungsanalyse zunächst im Vorversuch entschieden werden, ehe an die Lösung der eigentlichen Fragestellung herangegangen werden konnte. Diese Vorversuche erstreckten sich nach folgender Richtung: Wie wirkt mit Chloroform ausgeschüttelte Eiweiß- und NaCl-Lösung im Gerinnungsversuch? Bestehen Differenzen in der Art der Wirkung bei steigendem Serumzusatz, d. h. bei einer Änderung des Verhältnisses 1,0 ccm Blutflüssigkeit : 0,05 ccm Serumzusatz und machen sich hierbei evtl. prinzipielle Unterschiede zwischen aktivem und inaktiviertem Serum geltend? u. s. f. Wir haben noch weitere, sich von selbst aufdrängende Möglichkeiten in dieser Hinsicht experimentell geprüft, auf deren praktisch bedeutsame Ergebnisse an anderer Stelle im Zusammenhang mit Untersuchungsergebnissen über die klinische Gerinnungspathologie berichtet werden wird. Für dieses Thema bedeutungsvoll ist zunächst nur die daraus abgeleitete Forderung, daß man sich zur Prüfung der unter Gruppe B. gestellten Aufgaben streng an die quantitativen Ausmaße der „Gerinnungsanalyse“ zu halten hat. Bei Zusatz von 0,05 ccm Serum ist die Wirkung des Chloroform ausgeschüttelten, vorher inaktivierten Serums gleich dem des nicht ausgeschüttelten; beide Arten wirken nicht beschleunigend auf die Gerinnungszeit des Kontrollblutes. Erhöht man die Serummenge über 0,2 ccm, so schwinden die Unterschiede der Fermentwirkung; die Wirkung des Serumzusatzes ist dann ausschließlich physikalisch bedingt.

α) Versuch vom 11. XI. 1920.

a) Pat. Al., 35jährig, ♀. Chirurgische Erkrankung. Gerinnungszeit 47' als Normalblut.

b) Pat. Wü., 52jährig, ♂. Chronische Nephritis. Gerinnungszeit 40' als Versuchsserum.

Serum aktiv und inaktiv, beide wiederum mit und ohne Chloroformauschüttelung in der Gerinnungsanalyse angesetzt.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
47'	29'	47'	26'	47'	26'	46'	19'	47'

1. Kontrollblut Al. 1,0 ccm ohne Zusatz.
2. Kontrollblut Al. 1,0 ccm + 0,05 ccm Serum Wü. aktiv.
3. Kontrollblut Al. 1,0 ccm + 0,05 Serum Wü. inaktiv.
4. Kontrollblut Al. 1,0 ccm + 0,05 Serum Wü., mit Chloroform, aktiv.
5. Kontrollblut Al. 1,0 ccm + 0,05 Serum Wü., inaktiv, mit Chloroform.
6. Kontrollblut Al. 1,0 ccm + 0,1 ccm Serum Wü., aktiv.
7. Kontrollblut Al. 1,0 ccm + 0,1 Serum Wü., inaktiv.
8. Kontrollblut Al. 1,0 ccm 0,1 Serum Wü., aktiv, mit Chloroform.
9. Kontrollblut Al. 1,0 ccm 0,1 Serum Wü., inaktiv, mit Chloroform.

β) Versuch am 9. XI. 1920.

a) Pat. St., 32jährig, ♂. Abgelaufene Bleiintoxikation. Blut als Normalgerinnungsflüssigkeit.

b) Pat. Ku., 35jährig, ♂. Spitzenkatarrh. Gerinnungszeit 40' (etwas verzögert).

Als Serumzusatz wie unter Versuch α b.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
38'	25'	42'	23'	41'	20'	42'	18'	41'

1. Kontrollblut St. 1,0 ccm ohne Zusatz.
2. Kontrollblut St. 1,0 ccm + 0,05 ccm Serum Ku., aktiv.
3. Kontrollblut St. 1,0 ccm + 0,05 Serum Ku., inaktiv.
4. Kontrollblut St. 1,0 ccm + 0,05 Serum Ku., aktiv, mit Chloroform.
5. Kontrollblut St. 1,0 ccm + 0,05 Serum Ku., inaktiv, mit Chloroform.
6. Kontrollblut St. 1,0 ccm + 0,1 Serum Ku., aktiv.
7. Kontrollblut St. 1,0 ccm + 0,1 Serum Ku., inaktiv.
8. Kontrollblut St. 1,0 ccm + 0,1 Serum Ku., aktiv, mit Chloroform.
9. Kontrollblut St. 1,0 ccm + 0,1 Serum Ku., inaktiv, mit Chloroform.

In gleicher Weise wie in den Versuchen α) und β) wurden noch eine weitere Anzahl Seren analysiert; das Ergebnis war in allen Untersuchungen durchaus gleichsinnig, so daß eine kurze gemeinsame Besprechung ausreicht. Es ist dabei vorzuschicken, daß die Chloroformvorbehandlung des vorher hitzeinaktivierten Serums ohne Wirkung auf die Beeinflussung der Gerinnungszeit ist, wenn man sich auf den Zusatz von 0,05 und 0,1 ccm Serum beschränkt. Ganz anders beim aktiven Serum. Hier bewirkt das Chloroform ausgeschüttelte ganz regelmäßig eine etwas stärkere Beschleunigung der Gerinnungszeit des

Normalblutes als das unvorbehandelte aktive, d. h. der Gerinnungsbeschleunigungsfaktor steigt bei Verwendung des chloroformierten Serumzusatzes. Die Differenzen sind absolut genommen bei Zusatz von je 0,05 ccm und 0,1 ccm erheblich im Sinne der Steigerung der Wirkung bei Verdoppelung des Serumzusatzes, bleiben aber relativ ziemlich gleich, wie sich aus dem Vergleich der Versuchsschälchen 2 und 4 einerseits, 6 und 8 andererseits aus den mitgeteilten Protokollen ergibt.

Die zunächst aus diesen Untersuchungsgruppen zu ziehenden Schlüsse sind eindeutig und bedürfen keiner weiteren Diskussion: Die physikalische Umstellung der Serumkonfiguration, die das fibrinolytische Ferment des aktiven Serums überhaupt erst in Aktion treten läßt, bedingt gleichzeitig eine verstärkte proteolytische Wirksamkeit des aktiven Serums in der Gerinnungsanalyse. Bei der Gesetzmäßigkeit dieses Ergebnisses in allen Untersuchungen ist das Resultat im Sinne der Identität der beiden Fermentkörper zu verwerthen.

Gruppe C. Untersuchungen über die Wirkung der Milzreizbestrahlung auf den quantitativen Gehalt des Blutes am tryptischen Ferment im Carminfibrinversuch.

Es ist unnötig zu betonen, daß diesen Untersuchungen die größte Bedeutung sowohl bei positivem wie negativem Ausfall zukommen muß. Die Röntgenreizbestrahlung wirkt im Sinne der Funktionssteigerung der Reticulumzelle und wird so die Ursache der Konzentrationssteigerung des Gerinnungsfermentes in der Blutflüssigkeit. Ihre biologischen Grundlagen können als erforscht gelten. Gelingt der Nachweis, daß jeder experimentell erzwungenen Vermehrung an Gerinnungsferment mit einer solchen des fibrinolytischen parallel geht, so ist damit zumindest der gemeinsame Ursprungsort der beiden Fermentkörper bewiesen.

Die Durchführung der Versuche geschah in folgender Weise: Durch Venaepunktion mittels Luerscher Spritze wurde eine entsprechende Menge Blut der Versuchsperson gewonnen. Das Serum wurde sofort in der üblichen Weise sowohl im Fibrinversuch wie in der Gerinnungsanalyse zur Austitrierung angesetzt. Der Patient erhielt dann eine Milzbestrahlung unter Schwermetallfilterung in der von uns an verschiedenen Stellen mitgeteilten technischen Ausführung. Nach 6 Stunden erneute Blutentnahme und Prüfung des Fermentgehaltes in der gleichen Weise wie vor der Bestrahlung. Auch von dieser Versuchsreihe verfügen wir über mehrere gleichsinnige Ergebnisse.

Versuch am 27. X. 1920.

Pat. Scheu., 52jährig. Ulcus callosum ventriculi. Gerinnungszeit 58' (stark verzögert).

Erste Blutentnahme vormittags 10 Uhr. Milzbestrahlung $\frac{1}{2}$ 11 Uhr.

Zweite Blutentnahme $\frac{1}{2}$ 5 Uhr. Gerinnungszeit nach Bestrahlung 31'.

α) Gerinnungsanalyse.

a) Normalblut Schwe., 31jährig, ♂. Spitzenkatarrh. Gerinnungszeit 45' (verzögert).

1.	2.	3.	4.	5.
45'	36'	45'	15'	45'

1. Kontrollblut 1,0 ccm ohne Zusatz.
2. Kontrollblut 1,0 ccm + 0,05 Serum Scheu., vor Bestrahlung, aktiv.
3. Kontrollblut 1,0 ccm + 0,05 Serum Scheu., vor Bestrahlung, inaktiv.
4. Kontrollblut 1,0 ccm + 0,05 Serum Scheu., nach Bestrahlung, aktiv.
5. Kontrollblut 1,0 ccm + 0,05 Serum Scheu., nach Bestrahlung, inaktiv.

β) Fibrinversuch mit Serum Scheu. Vor- und Nach-Milzbestrahlung. Im Versuche sowohl unvorbehandeltes wie Chloroform ausgeschütteltes Serum verwendet. Ablesung nach 20, 30 und 40 Stunden.

	Vor Bestrahlung						Nach Bestrahlung					
	Serum aktiv			Serum aktiv mit Ausschüttelung			Serum aktiv			Serum aktiv mit Ausschüttelung		
	20h	30h	40h	20h	30h	40h	20h	30h	40h	20h	30h	40h
0,8 Serum + 0,2 NaCl	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+	+	+
0,6 Serum + 0,4 NaCl	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+	+	+
0,4 Serum + 0,6 NaCl	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+	+	+
0,2 Serum + 0,8 NaCl	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
0,1 Serum + 0,9 NaCl	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+

Versuchsergebnis. Gerinnungsferment vor der Milzbestrahlung in relativ niedriger Konzentration vorhanden. 6 Stunden nach der Bestrahlung ist der Fermenttiter sehr stark angestiegen; zeitlich gemessen ist die Gerinnungsbeschleunigungswirkung des aktiven Serums um mehr als doppelt erhöht. Es entspricht dieses Ergebnis der aus der Gerinnungslehre hinreichend bekannten Regel.

Noch eklatanter fast ist die Steigerung der tryptischen Fermentwirkung des Serums vor und nach der Milzbestrahlung im Fibrinversuch. Die Erhöhung des Fermenttiters kommt sowohl zeitlich wie quantitativ zu eindeutiger Auswirkung. Das Protokoll bedarf keiner weiteren Erläuterung. Zur Analysierung des Ergebnisses muß auf früher Ausgeführtes verwiesen werden.

Es läßt sich demgemäß experimentell erweisen, daß durch Milzreizbestrahlung mit der Vermehrung des Gerinnungsfermentes gleichzeitig eine Steigerung der tryptischen Serumfermentwirkung statthat, und daß diese Er-

höhung der Serumtrypsin ebenfalls an die Funktionssteigerung der retikulären Zellelemente gebunden ist. Die Reticulumzelle ist also gleichzeitig Mutterzelle des Gerinnungsfermentes wie des tryptischen Serumfermentes. Ob diese Feststellung für alle Fälle Gültigkeit hat, ist nicht mit absoluter Sicherheit aus unseren Versuchen abzuleiten. Wir sind nicht häufig, aber doch vereinzelt auf Versuche der Gruppe C gestoßen, bei denen eine derart eindeutige Wirkung der Milzreizung auf die Serumfibrinolyse nicht in Erscheinung trat. Diese Beobachtungen sind — aus den früher erörterten technisch-methodologischen Gründen — unter keinen Umständen gegen die Annahme einer Identität beider Fermentkörper auszuwerten. Sie lassen vorläufig aber auch noch keine Verallgemeinerung der Ergebnisse zu.

Gruppe D. Vergleichende Untersuchungen über das evtl. Parallelgehen von Gerinnungsferment und Serumtrypsin bei Krankheitszuständen im Sinne der Vermehrung und Verminderung.

Die Durchführung dieser Gruppenversuche unterscheidet sich selbstverständlich nicht von der der übrigen. Ihre Anordnung ergibt sich ohne weiteres aus der Methodik der bisher in A, B und C mitgeteilten. Der führende Gedanke war dabei der, zu prüfen, ob beim Nachweis einer Steigerung des Gerinnungsfermentes, gleichgültig aus welchen Ursachen, regelmäßig auch eine solche des fibrinolytischen nachweisbar wird und umgekehrt. Diese Untersuchungen sollten sich dabei insbesondere auf bestimmte Krankheitsgruppen erstrecken und Normalserum als quantitative Kontrolle mitführen. Es wurde bereits früher erwähnt, daß wir eine solche Gesetzmäßigkeit für die gruppöse Pneumonie im Vorstadium der Krise und diese weit überdauernd nachgewiesen haben; die Konzentration der mit den beiden verschiedenen Methoden bestimmten Fermente in der Blutflüssigkeit geht in jeder Einzelanalyse Hand in Hand. Es sei dabei eigens betont, daß eine dauernde Verkürzung der Gerinnungszeit durchaus nicht gefordert werden kann und auch nicht beobachtet wird. Die Gerinnungszeit ist — das wird in neueren Publikationen immer wieder vergessen — von komplexen Faktoren abhängig und nicht etwa durch die Menge des Gerinnungsfermentes allein bedingt. Zur Vermeidung mehr als passagerer Verkürzungen über die Norm stehen dem Organismus ohne Zweifel wichtige Regulationsmechanismen zur Verfügung.

Wir haben weiterhin eine scheinbar gesetzmäßige und quantitativ erhebliche dauernde Vermehrung der beiden Fermentkörper experimentell beobachtet beim hämolytischen Ikterus, bei perinziöser

Anämie, bei Endocarditis lenta und im Anschluß an größere Blutverluste. Auf die für die pathogenetische Betrachtungsweise dieser Krankheitsgruppen wichtigen Deutungen, die sich aus unseren Untersuchungsergebnissen herleiten, sei an dieser Stelle nicht weiter eingegangen. Es genügt für die prinzipielle Seite der Fragestellung, von der wir ausgegangen sind, noch einmal eigens darauf hinzuweisen, daß gewisse, wohl umschriebene Krankheitszustände durch eine dauernde Vermehrung von Gerinnungsferment und Serumtrypsin serologisch charakterisiert sind.

Das Gegenteil — die dauernde Verschiebung der beiden Fermentkörper im Sinne der Konzentrationsabnahme — wurde in zahlreichen Einzelbeobachtungen nach erschöpfenden fieberhaften Erkrankungen, beim Carcinom im Stadium der Kachexie, bei Polycythaemie rubra und bei der sog. essentiellen Hypertension nachgewiesen. Die Mitteilung der einzelnen Untersuchungsprotokolle erübrigt sich, da sie nur schon Bekanntes wiederholen würde.

Zusammenfassende Besprechung der Ergebnisse.

Die im obigen mitgeteilten experimentellen Untersuchungen können nicht als letzte Klärung der aufgeworfenen Fragen angesprochen werden. Immerhin haben sie unsere Kenntnisse über das Wesen des Gerinnungsfermentes und der tryptischen Serumprotease wesentlich gefördert und erweitert, und zwar auf eine Weise, die, wie uns scheint, das Ziel gleichzeitig auf mehreren Wegen angegangen haben. Die absolute Identität der beiden im Blut kreisenden Fermentkörper war nicht zu beweisen. Es muß als sehr zweifelhaft gelten, ob ein solcher Beweis jemals erbracht werden kann, so lange unsere Kenntnisse über die Struktur und das Wesen der Fermente auf der derzeitigen Stufe verharren und es nicht möglich ist, sich einen Begriff von der biologischen und chemischen Konfiguration des Fermentkörpers zu bilden. Die Beweisführung in diesen Dingen wird zunächst immer auf eine solche per exclusionem hinauslaufen. In dieser Hinsicht ist unsere Beweiskette so ziemlich geschlossen; es wäre allenfalls noch an den Nachweis zu denken, ob derartige proteolytische Fermente durch immunbiologische Antikörperreaktionen gebunden werden können und damit im Antikörperversuch eine Eliminierung des tryptischen wie auch des Gerinnungsfermentes gleichzeitig gelingt; wir selbst haben diese Möglichkeit zunächst noch nicht aufgegriffen. Die Ungerinnbarkeit des Blutes im spezifisch ausgelösten anaphylaktischen Schocks mag in diesem Zusammenhang Erwähnung finden.

Mit Sicherheit haben die obigen Versuchsreihen erwiesen, daß Gerinnungsferment und tryptisches Ferment des

Serums in quantitativer Hinsicht einander parallel gehen, daß einer Konzentrationssteigerung des einen stets auch eine solche des zweiten entspricht, und daß diese Regel auch in umgekehrter Richtung für die Verminderung Gültigkeit hat. Die quantitative Austitrierung des einen erlaubt daher stets einen sicheren Schluß auf die Konzentration des anderen in der Blutflüssigkeit. Die Untersuchungen haben fernerhin gezeigt, daß die beiden Fermentkörper einer gemeinsamen Mutterzelle entstammen, und daß ihre Abgabe in das Blut einer spezifischen Funktion des retikulären Zellsystems entspricht. Die experimentelle Funktionssteigerung des Milzsystems hat stets eine Konzentrationserhöhung beider Fermente zur Folge. Die Prüfung auf den Fermentgehalt nach Ausschaltung des retikulären Zellsystems ist nicht durchführbar, weil es keine Methode der experimentellen Medizin gibt, die eine solche Ausschaltung ermöglicht; die Gerinnungsanalyse bei Milzexstirpierten ist dafür natürlich, wie besonders Wöhlisch gegenüber hervorgehoben sei, kein Ersatz, da die Milz selbst nur einen Bruchteil des gesamten Milzsystems des Organismus ausmacht. Alles in allem möchten wir es für sehr wahrscheinlich halten, daß Gerinnungsferment und tryptisches Serumferment als identisch zu gelten haben, ohne daß diese Annahme bislang unwiderlegbar erwiesen ist.

Die Bedeutung dieser Untersuchungsergebnisse sehen wir, abgesehen von ihrem theoretischen Werte, in ihren Anwendungsmöglichkeiten auf die praktische Medizin. Sie lassen sich in diagnostische, prognostische und therapeutische gliedern. Darüber zum Schluß noch einige Bemerkungen: Die diagnostische Auswertungsmöglichkeit wurde schon oben wiederholt gestreift. Es ist in der Gerinnungsanalyse schon jetzt möglich, die Fermentkonzentration eines beliebigen Serums gegenüber Normalblut exakt zu bestimmen; bei dem völligen Parallelgehen desselben mit dem tryptischen ist damit in jedem Falle auch schon die allgemeine tryptische Serumkraft fixiert und man ist damit imstande, über den quantitativen Ablauf proteolytischer Fermentprozesse bei den verschiedensten Krankheitszuständen Aufschluß zu gewinnen. Unsere bisherigen Untersuchungen in dieser Richtung, die sich natürlich zunächst nur auf ein kleines Material stützen können, haben schon jetzt, wie früher erwähnt, Krankheiten kennen gelehrt, für die die dauernde Erhöhung der Serumtrypsie charakteristisch ist. Bei einzelnen Formen der perniziösen Anämie beispielsweise fand sich der proteolytische Seramtiter bei jeder, zeitlich weit auseinanderliegenden Untersuchung sehr stark gesteigert. Mit der Milzexstirpation wurde die Ferment-

konzentration normal und blieb es, solange der klinisch-hämatologische Effekt im Vordergrund stand, um schließlich mit der erneuten Progredienz der Anämie wieder auf ihre frühere Höhe zu steigen. Man ist berechtigt anzunehmen, daß der operativ nicht entfernte Komplex des retikulären Zellsystems in diesem Zeitpunkt quantitativ die Funktion des gesamten Milzsystems wieder übernommen hatte. Da die Beobachtungen bei der perniziösen Anämie und beim hämolytischen Ikterus regelmäßig zeigten, daß Fermentproduktion und hämolytische Wirksamkeit der Reticulumzelle in der gleichen Richtung ablaufen, d. h. daß eine Vermehrung der ersteren auch immer von einer solchen der zweiten begleitet ist, so ermöglicht die Fixierung der Fermentkonzentration in der Blutflüssigkeit auch gleichzeitig einen Einblick in den Ablauf der Hämolyse in vivo. Untersuchungen bei und nach schweren Blutungen sowie im Ablauf akuter Infektionen, insbesondere bei der Pneumonie und bei der Endocarditis lenta, lehrten dabei in sehr anschaulicher Weise, daß die Anämie durch alleinige Hyperfunktion des Milzsystems stets nur relativ geringe Grade erreicht, und daß die Erklärung schwerer Anämien in jedem Falle eine primäre Schädigung der Erythrocyten als Voraussetzung hat. Darüber an anderer Stelle mehr. Es sollen hier die diagnostischen Aussichten des Verfahrens nur gestreift werden. Der allgemeinen Einführung der quantitativen Fermentbestimmung als diagnostischen Methode der praktischen Medizin steht vorläufig ihre Beschränkung auf gut eingerichtete Laboratorien im Wege. Es ist zu erwarten, daß diese Hindernisse bald überwunden sein werden, und daß sich eine einfache, überall leicht handhabbare Methodik ausarbeiten läßt.

Was von der Diagnostik gesagt wurde, gilt im wesentlichen auch für die Prognose. Die wiederholte Beobachtung des Fermenttiters vor und nach therapeutischen Eingriffen wird über den Wert der Zweckmäßigkeit derselben Wichtiges auszusagen vermögen. Die Fermentkonzentration wird außerdem bei allen infektiösen Prozessen Aufschluß liefern über die humorale Abwehrfähigkeit des Organismus. Die Verhältnisse liegen so klar, daß sich nach den früher erwähnten ein Eingehen im einzelnen erübrigt.

Und schließlich noch die Folgerung für unser therapeutisches Handeln: Die Milzreizbestrahlung setzt uns in den Stand, die proteolytische Kraft des Blutes innerhalb kurzer Zeit außerordentlich zu steigern und damit einen Einfluß auf alle proteolytischen Prozesse im Organismus im Sinne der Beschleunigung und Steigerung zu gewinnen. Unser Ziel muß dabei die Kombination dieser unspezifischen, fermentativen Leistungssteigerung mit der gleichzeitigen Vermehrung der spezifischen Immunkörperbildung sein. Über die praktischen Ergebnisse einer sol-

chen Möglichkeit werden aber nicht theoretische Spekulationen, sondern nur die Resultate der Praxis entscheiden. Bei der Röntgenreizbestrahlung ist die Leistungssteigerung stets nur auf einen Teil des gesamten Systems beschränkt; daß durch intravenöse Chemotherapie das gleiche Ziel am gesamten retikulären Zellsysteme, wenn auch im quantitativ geringeren Ausmaße, erreicht werden kann, haben Versuche mit den Acridinfarbstoffen erwiesen, über die schon früher von uns berichtet wurde¹⁾.

¹⁾ R. Stephan, Über den Wirkungsmechanismus des Trypaflavins. Med. Klin. 1921, Nr. 17.

Autorenverzeichnis.

- Bonsmann, M. R. Über die Verwendung der in Körperflüssigkeiten vorhandenen Schutzkolloide beim Kongorubin. S. 66.
- Dresel, K., und H. Ullmann. Zur Frage der nervösen Beeinflussung des Purinstoffwechsels. S. 214.
- Frank, E., und M. Nothmann. Über die Wirkung parasympathicotroper Mittel (Physostigmin und Scopolamin) auf die quergestreifte Muskulatur des Menschen, mit besonderer Berücksichtigung der elektrischen Erregbarkeit. S. 129.
- Frank, E., R. Stern und M. Nothmann. Die Guanidin- und Dimethylguanidin-Toxikose des Säugetiers und ihre physio-pathologische Bedeutung. S. 341.
- Frisch, A., und W. Starlinger. Chemisch-physikalische Blutuntersuchungen zur Frage der Protoplasmaktivierung. S. 142.
- Frowein, Bernh. Über den Einfluß des Thyreoidins auf die Blutviscosität und Serumkonzentration bei Gesunden. S. 162.
- Fuhrmann, Ludwig, und Bruno Kisch. Vergleichende Blutuntersuchungen bei Mutter und Neugeborenem. Beobachtungen über Oberflächenspannung des Serums und Hämolyse. S. 84.
- Gorke, H., siehe S. Seeliger und H. Gorke.
- Halpert, A., siehe H. Schade, P. Neukirch und A. Halpert.
- Ide, Toshio. Über den Tryptophangehalt der wichtigsten Lebensmittel. S. 166.
- Kisch, Bruno. Elektrographische Untersuchungen am flimmernden Säugetierventrikel. S. 106.
- , —, siehe Ludwig Fuhrmann.
- Löhr, Hanns. Die Beeinflussung des Agglutinintiters bei Typhus abdominalis durch unspezifische Reize. S. 57.
- , —. Die Beziehungen des Agglutiningehaltes der Muttermilch zu dem mütterlichen und kindlichen Serum bei typhösen Erkrankungen. S. 371.
- Lauda, E., siehe A. Luger und E. Lauda.
- Luger, A., und E. Lauda. Zur Ätiologie des Herpes febrilis. S. 289.
- Meyer-Bisch, Robert. Untersuchungen über den Wasserhaushalt. II. Mitteilung. Über den Einfluß kleinster Kochsalz- und Zuckermengen auf die Brustganglymphe des Hundes. S. 381.
- Neukirch, P., siehe H. Schade, P. Neukirch und A. Halpert.
- Nörr, Johannes. Über das Vorkommen der U-Zacke im Elektrokardiogramm des Pferdes. S. 96.
- , —. Über eine dissoziierte Schwankung in Herzstromkurven vom Pferd. S. 102.
- Nothmann, M., siehe E. Frank und M. Nothmann.
- , —, siehe E. Frank, R. Stern und M. Nothmann.
- Rother, Julius, und Eugen Szegö. Über die Beeinflussung der Harnsäureausscheidung durch Röntgenbestrahlung der Thymusdrüse. S. 262.

- Santesson, C. G. Einiges über Chininwirkung auf Froschmuskeln. Kurze Bemerkung anlässlich der Arbeit von U. G. Bylsma: „Die pharmakologische Wirkung von Vuzin und Eukupin“. S. 159.
- Schade, H., P. Neukirch und A. Halpert. Über lokale Acidosen des Gewebes und die Methodik ihrer intravitalen Messung, zugleich ein Beitrag zur Lehre der Entzündung. S. 11.
- Schenk, Paul. Über das Vorkommen von Organextraktglykosurien. S. 208.
- Seeliger, S., und H. Gorke. Das Verhalten von Thrombocyten und Leukocyten im strömenden Blut und den inneren Organen nach intravenöser Zufuhr von Witte-Pepton. S. 322.
- Starlinger, W., siehe A. Frisch, und W. Starlinger.
- Stephan, Richard, und Erna Wohl. Untersuchungen über das proteolytische Serumferment. S. 391.
- , Richard. Proteolytisches Serumferment und Gerinnungsferment. S. 407.
- Szegö, Eugen, siehe Julius Rother und Eugen Szegö.
- Tezner Otto, und Max Turolt. Studien über die Wirkung der Verschiebung der K- und Ca-Ionen auf den überlebenden menschlichen Magen. S. 1.
- Ullmann, H., siehe K. Dresel und H. Ullmann.
- Wohl, Erna, siehe Richard Stephan und Erna Wohl.
- Ziegler, Kurt. Experimentelle Untersuchungen über die Resorption von Fremdkörpern in der Bauchhöhle und ihre pathogenetische Bedeutung für Leber- u. Milzerkrankungen. S. 223.
- , —. Über parenterale Resorption und Transport von Neutralfett. S. 242.



UNIVERSITY OF MINNESOTA
biom.per bd.24
stack no.159

Zeitschrift f ur die gesamte experimente



3 1951 002 765 175 0